

**GUILHERME CONFORTO GRACITELLI**

**INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS (MICROFRATURA,  
PERFURAÇÃO, TRANSPLANTE OSTEOCONDRAIS  
AUTÓLOGO E HOMÓLOGO) PARA O  
TRATAMENTO DE LESÕES (OSTEO)CONDRAIS  
NO JOELHO DE ADULTOS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA.**

**Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo, para obtenção do Título de Doutor  
em Ciências.**

**SÃO PAULO**

**2016**

**GUILHERME CONFORTO GRACITELLI**

**INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS (MICROFRATURA,  
PERFURAÇÃO, TRANSPLANTE OSTEOCONDRAIS  
AUTÓLOGO E HOMÓLOGO) PARA O  
TRATAMENTO DE LESÕES (OSTEO)CONDRAIS  
NO JOELHO DE ADULTOS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA.**

**Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo, para obtenção do Título de Doutor  
em Ciências.**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. JOÃO CARLOS BELLOTI**

**CO-ORIENTADORES: Prof. MARCUS VINICIUS MALHEIROS LUZO**

**Prof. CARLOS EDUARDO DA SILVEIRA FRANCIOZI**

**SÃO PAULO**

**2016**

Gracitelli, Guilherme Conforto.

**Intervenções Cirúrgicas (Microfratura, Perfuração, Transplante Osteocondral Autólogo e Homólogo) Para o Tratamento de Lesões (Osteo)condrais no Joelho de Adultos: Revisão Sistemática.** / Guilherme Conforto Gracitelli. – São Paulo, 2016.

xv, 191 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional.

Titulo em inglês: Surgical Interventions (Microfracture, Drilling, Mosaicplasty and Allograft transplantation) for Treating Isolated Cartilage Defects of the Knee in Adults.

1. Cartilagem articular 2. Joelho. 3. Procedimentos Cirúrgicos Operatórios.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA  
TRANSLACIONAL**

**COORDENADOR: Prof. Dr. MIGUEL SABINO NETO**

## DEDICATÓRIA

*A Deus, pela guarda de minha família e pela verdade de minha profissão.*

*Aos meus pais, Daisy e Luiz Carlos, pelo apoio incondicional e suporte em todas as decisões, desde o meu planejamento de carreira às minhas escolhas pessoais e profissionais. Aos meus irmãos, Mauro e Sílvio, pelo companheirismo desde a infância e parceria na vida médica e científica.*

*À minha esposa Carolina, pelo exemplo de dedicação e eficiência na profissão médica e na maternidade. Exemplo de sinceridade e franqueza como pessoa. Aquela que sempre me confortou nas dúvidas e incertezas, que me deu paz interna e força para superar todas as dificuldades da vida. A quem sempre agradecerei pelo companheirismo.*

*A meu filho Gabriel, que, apesar de tão pequeno, completa-nos de alegria, demonstrando-nos um amor tão grande e verdadeiro.*

## **AGRADECIMENTOS**

*A gratidão de quem recebe um benefício é sempre  
menor que o prazer daquele de quem o faz.*

*Machado de Assis*

Ao **Prof. Dr. JOAO CARLOS BELLOTI**, PROFESSOR ADJUNTO DO DEPARTAMENTO DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SAO PAULO, pela confiança, apoio, conhecimento compartilhado e pela oportunidade, sem os quais esse projeto não se realizaria.

Ao **Dr. CARLOS EDUARDO DA SILVEIRA FRANCIOZI**, PROFESSOR AFILIADO DO DEPARTAMENTO DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO, por ser meu co-orientador, meu amigo e parceiro na vida, na ciência e na medicina.

Ao **Prof. Dr. MARCUS VINÍCIUS MALHEIROS LUZO**, PROFESSOR ADJUNTO E CHEFE DO GRUPO DE CIRURGIA DE JOELHO E ARTROSCOPIA DO DEPARTAMENTO DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO, por ter confiado em minha habilidade como pesquisador

e me acolhido e apoiado no grupo, pela amizade durante todo o tempo e, principalmente, por ter sido um exemplo de liderança.

Ao **Prof. Dr. WILLIAM D. BUGBEE**, PROFESSOR DE ORTOPEDIA DA UNIVERSIDADE DE CALIFORNIA SAN DIEGO (UCSD); MÉDICO ASSISTENTE E PESQUISADOR DO SCRIPPS CLINIC (LA JOLLA/ CALIFORNIA), por ter me acolhido no período de estágio nos EUA e ter se tornado um grande amigo e orientador de pesquisas e técnicas cirúrgicas até hoje.

Ao **Prof. Dr. ANDREAS GOMOLL**, PROFESSOR DE ORTOPEDIA DA ESCOLA DE MEDICINA DE HARVARD, por ter sido um parceiro científico desde 2014.

À **Dra. CAROLINA PELEGRINI BARBOSA GRACITELLI**, DOUTORANDA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE OFTALMOLOGIA DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO, por ter contribuído com as análises estatísticas dessa tese e por ser companheira incondicional em todos os momentos de sua realização.

Ao **Dr. VINÍCIUS YNOE DE MORAES**, DOUTOR EM CIÊNCIAS PELO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA TRANSLACIONAL DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO,

pela amizade, pelas discussões e colaboração na realização dessa tese.

Ao **Dr. FERNANDO CURY REZENDE**, DOUTORANDO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA TRANSLACIONAL DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO, pelas discussões e apoio em todos esses anos.

Ao **GRUPO DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA**, pelas discussões que tanto agregaram ideias a esse projeto.

Ao **GRUPO DE CIRURGIA DE JOELHO E ARTROSCOPIA**, que me proporcionou a base para que eu pudesse me desenvolver como cirurgião, médico, pesquisador, e também como pessoa.

À **COLABORAÇÃO COCHRANE**, Manchester-UK, pela oportunidade de trabalhar com os pesquisadores, referência em revisão sistemática, por todas as inúmeras correções e colaborações desde 2012.

À **COLABORAÇÃO COCHRANE DO BRASIL**, São Paulo-SP, pela ajuda e precisão dos comentários, disposição na análise de dúvidas. Em especial à fisioterapeuta **ANA LUIZA CABRERA MARTIMBIANCO**, DOUTORANDA DO PROGRAMA DE SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS DA UNIVERSIDADE



FEDERAL DE SÃO PAULO, pois sempre esteve à disposição para assuntos da pesquisa.

# SUMÁRIO

DEDICATÓRIA .....	iv
AGRADECIMENTOS .....	v
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE QUADROS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	xii
RESUMO.....	xiii
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVO .....	9
3. LITERATURA .....	11
4. MÉTODOS .....	30
5. RESULTADOS .....	45
6. DISCUSSÃO .....	70
7. CONCLUSÃO .....	79
8. REFERÊNCIAS.....	81
NORMAS ADOTADAS .....	94
ABSTRACT.....	96
APÊNDICES .....	100
ANEXOS .....	148

## LISTA DE FIGURAS

(Figuras Referentes às Comparações das Técnicas de Mosaicoplastia com Microfratura)

<b>Figura 1.</b> Fluxograma referente à seleção de estudos. ....	47
<b>Figura 2.</b> Resumo do risco de viés dos estudos: como o risco de viés de cada estudo foi considerado. ....	72
<b>Figura 3.</b> Análise da função pelo escore de ICRS com seguimento de 1 a 5 anos. ....	77
<b>Figura 4.</b> Meta-análise da função pelo escore de ICRS e escore de Lysholm com seguimento maior que 5 anos.....	78
<b>Figura 5.</b> Análise da qualidade de vida com seguimento maior que 5 anos. ....	79
<b>Figura 6.</b> Meta-análise da falha de tratamento e efeito adverso com seguimento maior que 5 anos.....	81
<b>Figura 7.</b> Análise da dor com seguimento maior que 5 anos.....	82
<b>Figura 8.</b> Análise da atividade pelo escore de Tegner com seguimento de 1 a 5 anos. ....	83
<b>Figura 9.</b> Análise da atividade pelo escore de Tegner com seguimento maior que 5 anos. ....	84
<b>Figura 10.</b> Análise de atividade esportiva através do índice de retorno e continuidade às atividades esportivas .....	85
<b>Figura 11.</b> Meta-análise dos sinais radiográficos de osteoartrose .....	86
<b>Figura 12.</b> Análise da qualidade da cartilagem avaliada no pós-operatório mediante ressonância magnética e escore de Mocart. ....	87
<b>Figura 13.</b> Meta-análise da qualidade da cartilagem em cirurgia artroscópica de revisão: bons e excelentes resultados .....	88
<b>Figura 14.</b> Análise da qualidade da cartilagem avaliada no pós-operatório mediante biópsia artroscópica.....	88

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Características dos estudos incluídos .....	49
<b>Quadro 2.</b> Características dos estudos incluídos .....	50
<b>Quadro 3.</b> Características dos estudos incluídos .....	53
<b>Quadro 4.</b> Características de base dos estudos incluídos.....	59
<b>Quadro 5.</b> Características dos vieses dos estudos incluídos .....	73
<b>Quadro 6.</b> Características dos vieses dos estudos incluídos .....	74
<b>Quadro 7.</b> Características dos vieses dos estudos incluídos .....	75
<b>Quadro 8.</b> Mosaicoplastia comparada a microfratura para adultos com defeito isolado da cartilagem do joelho .....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>AAOS</b>	Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos
<b>ADM</b>	Arco de Movimento
<b>Chi<sup>2</sup></b>	qui-quadrado
<b>CPM</b>	<i>Continous Passive Motion</i>
<b>DF</b>	Graus de Liberdade
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>ECR</b>	Ensaio Clínico Randomizado
<b>EVA</b>	Escala Visual Analógica
<b>HSS</b>	<i>Hospital for Special Surgery</i>
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>ICRS</b>	<i>International Cartilage Repair Society</i>
<b>IKDC</b>	<i>International Knee Documentation Committee</i>
<b>KSF</b>	<i>Knee Society Function</i>
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>KOOS</b>	<i>Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score</i>
<b>DM</b>	Diferença das Médias
<b>MOCART</b>	<i>Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue</i>
<b>NNT</b>	Número Necessário para Tratar
<b>NNTH</b>	Número Necessário para Prejudicar
<b>RR</b>	Razão de Risco
<b>SF36</b>	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey</i>
<b>SMD</b>	Diferença das Médias Padrão
<b>TAC</b>	Transplante Autólogo de Condrócito
<b>TOA</b>	Transplante Osteocondral Autólogo
<b>TOF</b>	Transplante Homólogo Osteocondral a Fresco
<b>WOMAC</b>	<i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>

**RESUMO**

---

**Introdução:** A lesão (osteo)condral do joelho do adulto é causa frequente de incapacidade funcional e um dos fatores predisponentes para ocorrência de osteoartrose articular. Microfratura, perfuração, transplante osteocondral autólogo (TOA /mosaicoplastia) e transplante osteocondral homólogo a fresco (TOF) são métodos de tratamentos disponíveis, mundialmente, para o tratamento dessa patologia. **Objetivo:** Comparar a efetividade (benefícios e malefícios) entre os diferentes métodos citados no tratamento da lesão da cartilagem do joelho em pacientes adultos, por meio da revisão sistemática. **Métodos:** Foram pesquisadas as bases de dados: *Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (central)*, MEDLINE, EMBASE, LILACS, registros de ensaios clínicos e anais de congressos. Ensaio clínicos randomizados e *quasi-randomizado*, comparando os quatro diferentes métodos de tratamento (microfratura, perfuração, mosaicoplastia e TOF), foram pesquisados. Os desfechos primários foram função, qualidade de vida, falhas de tratamento e efeitos adversos. Os desfechos secundários incluídos foram o sintoma de dor, satisfação pessoal, nível de atividade esportiva e qualidade da cartilagem formada. Os efeitos das intervenções foram avaliados, utilizando o risco relativo (variáveis dicotômicas) e diferença das médias (variáveis contínuas) com 95% de intervalo de confiança. **Resultados:** Nenhum ensaio clínico que envolvia a técnica de perfuração ou TOF foi encontrado. Cinco publicações, oriundas de três ensaios clínicos randomizados, comparando a intervenção mosaicoplastia versus microfratura foram incluídos nessa revisão. Dos 133 pacientes participantes, 59% eram do sexo masculino e com idade média variando de 24,4 a 32,3 anos nos três estudos. A área média das lesões (osteo)condrais variou de 1,0 a 6,0 cm<sup>2</sup>, com área média de 2,8cm<sup>2</sup>. Todos os estudos incluíram lesões

grau 3 ou 4 da classificação da *International Cartilage Repair Society* (ICRS). Quanto ao desfecho funcional, somente um estudo (57 participantes, escore de ICRS) demonstrou superioridade clínica da mosaicoplastia, com 1,3 e 10 anos de seguimento (MD 13,97, IC 95%, 13,25 a 14,69; 10 anos). No entanto, no seguimento em longo prazo (maior que 5 anos), dois estudos somados (72 participantes, escore de Lysholm) não demonstraram diferença clínica entre os grupos (MD -1,10, IC 95%, -4,54 a 2,33). Nenhum estudo demonstrou superioridade dos métodos na qualidade de vida e sintomas de dor. A meta-análise dos três estudos demonstrou menos falha de tratamento (recorrência dos sintomas ou cirurgia de revisão) a favor da mosaicoplastia (10/64 versus 20/65; RR 0,47, IC 95%, 0,24 a 0,90). A maioria das falhas foram devido à recorrência dos sintomas. Quanto à qualidade da cartilagem, mediante a radiografia para avaliação da evolução para artrose (classificação de Kellgren e Lawrence), a meta-análise de dois estudos demonstrou uma diferença significativa a favor da mosaicoplastia (9/40 versus 19/40; RR 0,48, IC 95% 0,25 a 0,92). **Conclusão:** Não existe evidência de ensaios clínicos randomizados ou *quasi*-randomizados que demonstrem diferença de efetividade da utilização da técnica de perfuração ou TOF. Existe evidência insuficiente para demonstrar diferença de efetividade entre microfratura e mosaicoplastia quanto à função, à qualidade de vida e ao nível de atividade dos pacientes; enquanto, em relação à “falha de tratamento e eventos adversos” e à “qualidade da cartilagem”, os resultados foram favoráveis ao grupo da mosaicoplastia. No entanto, a qualidade da evidência para esse resultado é baixa, devido ao pequeno número de estudos envolvidos e suas limitações.



## **1. INTRODUÇÃO**

---

A cartilagem hialina é um tecido avascular, aneural e homogêneo presente nas articulações sinoviais como o joelho. Esse tecido apresenta espessura variável de 3 a 5 mm de espessura (CARTER *et al.*, 2004; FROIMSON *et al.*, 1997). A cartilagem articular é composta por condrócitos (componente celular) que representam menos de 10% do volume do tecido e são responsáveis pela síntese e regulação de toda matriz extracelular (acelular) ricamente hidratada que compõe a maioria (90%) do volume tecidual (CARTER *et al.*, 2004; LIN *et al.*, 2006). A matriz extracelular é formada por macromoléculas incluindo colágenos (tipos II, VI, IX, X e XI), proteoglicanos, proteínas não-colágenas, glicoproteínas e água. O colágeno tipo II é o predominante na cartilagem (90% dos colágenos) e principal responsável pela integridade estrutural e suporte das forças tênsil e de cisalhamento presentes no tecido (BUCKWALTER *et al.*, 2005; WONG *et al.*, 2008)

A cartilagem hialina apresenta baixo potencial de reparação espontânea, devido a peculiaridades do tecido como a vascularização precária, ausência de células progenitoras com potencial condrogênico intratecidual, baixa capacidade mitogênica dos condrócitos, baixa capacidade de mobilidade celular e baixa concentração tecidual de condrócitos (BUCKWALTER *et al.*, 2005).

As lesões na cartilagem do joelho ou lesões condrais acometem pessoas de todas as idades e estima-se que 900.000 pessoas, por ano, apresentem doenças relativas à cartilagem (MITHOEFER *et al.*, 2009). A prevalência da lesão em atletas é 36% maior do que na população normal (FLANIGAN *et al.*, 2010). As lesões na cartilagem somada à lesão do osso subcondral (lesões osteocondrais) estão presentes em até 50% dos pacientes elegíveis para a artroscopia do joelho, por diversas patologias

(WIDUCHOWSKI *et al.*, 2007). As manifestações clínicas das lesões (osteo)condrais apresentam amplo espectro de apresentação, variando de lesões assintomáticas a sintomáticas, com grande prejuízo da função articular. FLANIGAN *et al.* (2010) demonstraram que até 50% dos atletas assintomáticos apresentavam lesões de espessura total. Entretanto, HEIR *et al.* (2010) compararam os desfechos clínicos pré-operatórios, de pacientes com diferentes indicações cirúrgicas, e concluíram que pacientes com lesões (osteo)condrais apresentavam qualidade de vida comparável a pacientes com indicação cirúrgica de artroplastia do joelho.

Os sintomas comumente associados às lesões na cartilagem são crepitação, dor, bloqueio mecânico e derrame articular (BRITTBURG *et al.*, 1994). O diagnóstico da lesão pode ser feito de maneira não invasiva por meio da ressonância nuclear magnética ou de maneira invasiva e dinâmica pela artroscopia do joelho. As lesões são classificadas de acordo com a profundidade da lesão mediante a artroscopia, conforme a classificação da *International Cartilage Repair Society* (ICRS) (BRITTBURG *et al.*, 2003) (Apêndices).

A história natural da lesão na cartilagem do joelho é pouco compreendida, porém evidências sugerem que a evolução para osteoartrose é frequentemente encontrada (DAVIES-TUCK *et al.*, 2008). A osteoartrose do joelho consiste em um problema de saúde pública, devido aos altos custos e às morbidades associadas (LAWRENCE *et al.*, 2008). Nos Estados Unidos da América, onde os dados epidemiológicos populacionais são mais bem controlados, a prevalência de osteoartrose sintomática do joelho é estimada em 10% dos homens e 13% das mulheres e é considerada a doença mais comum nas articulações nessa região. Alguns estudos específicos norteamericanos, em pacientes com idade maior que 45 anos, relatam prevalência

variando de 19,2% até 27,8% da população (LAWRENCE *et al.*, 2008). Na tentativa de controlar os sintomas das lesões na cartilagem, adiar ou mesmo evitar a evolução das lesões (osteo)condrais para a osteoartrose, os diversos métodos de tratamento das lesões revestem-se de importância tanto para tratamento clínico individual quanto no tratamento e controle da doença em nível populacional.

O tratamento das lesões (osteo)condrais pode ser dividido em tratamento não cirúrgico e tratamento cirúrgico. O tratamento não cirúrgico, com mudança do estilo de vida, fisioterapia e orientações de fortalecimento e alongamento, pode aliviar os sintomas em alguns pacientes sedentários e de baixa demanda, porém não apresenta evidência que demonstre ser capaz de restituir o tecido original e tratar pacientes sintomáticos de maior demanda. As técnicas cirúrgicas são reservadas para o tratamento das lesões (osteo)condrais grau 3 e 4 da ICRS (GOMOLL *et al.*, 2011). As técnicas cirúrgicas podem ser agrupadas em técnicas reparatórias ou técnicas reconstrutivas (GRACITELLI *et al.*, 2013) (Apêndices).

As técnicas reparatórias incluem técnicas que estimulam a criação e maturação de um tecido de reparação após intervenção cirúrgica. Dentre as técnicas reparatórias estão a microfratura (STEADMAN *et al.*, 2008; STEADMAN *et al.*, 1999), perfuração (PRIDIE K, 1959), artroplastia de abrasão (BUCKWALTER *et al.*, 1994; JOHNSON *et al.*, 1986) e procedimentos biológicos associados a cultura celular, como o transplante autólogo de condrócito (BRITTBERG *et al.*, 1994; BRITTBERG *et al.*, 1994). O objetivo primário das técnicas de microfratura, artroplastia de abrasão e perfuração é promover sangramento no osso subcondral, a fim de atrair células progenitoras e estabilizá-las com o coágulo aderido na localização da lesão. Esse coágulo aderido pode se diferenciar em

fibrocartilagem. Apesar da diferença estrutural, funcional, biomecânica e biológica da cartilagem hialina em relação à fibrocartilagem, essa apresenta características que podem mimetizar parcialmente as qualidades da cartilagem hialina (KAUL *et al.*, 2012).

A técnica de microfratura envolve a ressecção do osso subcondral com uma cureta vazada a fim de criar bordas verticais na periferia da lesão, onde o coágulo será aderido. Utiliza-se uma punção (*ice pick*) para perfurar o osso subcondral, manualmente, a fim de criar buracos de 2 a 4 mm de profundidade com espaçamento de 3 a 4 mm. A técnica de perfuração segue os mesmos passos cirúrgicos, porém mediante a utilização de fios rígidos acoplados a um perfurador para criar os orifícios no osso subcondral. Tradicionalmente, a técnica de microfratura clássica foi associada à vantagem teórica de evitar a criação de necrose térmica óssea, ocasionada pela técnica de perfuração, promovendo maior aporte de sangramento ósseo. No entanto, estudos laboratoriais atuais demonstram que a técnica de perfuração, com profundidade de 6 a 8mm e 1mm de diâmetro, permite melhor qualidade do tecido regenerado formado e melhor reestabelecimento da placa e osso subcondral do que a técnica clássica de microfratura, levando a um maior interesse nas técnicas de perfuração atualmente (CHEN *et al.*, 2009; ELDRACHER *et al.*, 2014).

A técnica de artroplastia de abrasão baseia-se na remoção de uma camada superficial do osso subcondral de 1 a 3 mm de espessura, mediante a utilização de brocas motorizadas a fim de expor os vasos interósseos e promover o sangramento e coágulo desejado.

Os procedimentos biológicos associados à cultura celular são procedimentos reparatórios mais elaborados e custosos, representados pelas diferentes gerações de transplante autólogo de condrócito (TAC). O TAC é

um procedimento estagiado em dois tempos. A primeira etapa consiste na realização de uma biópsia artroscópica da cartilagem, a qual é isolada e expandida em laboratório sob controle rigoroso de antissepsia e cultura. A segunda etapa consiste na implantação cirúrgica dos condrócitos, mediante a utilização de uma membrana periosteal (BRITTBERG *et al.*, 1994) (primeira geração), uma membrana de colágeno reabsorvível para estabilização celular (BENTLEY *et al.*, 2012) (segunda geração), células cultivadas em um tecido semelhante a uma membrana ou cultivada em um molde tridimensional (*scaffold*), (terceira geração), (MARCACCI *et al.*, 2005; KON *et al.*, 2011; MACMULL *et al.*, 2012). O TAC não será objeto dessa revisão, pois já foi estudado em uma revisão prévia da Colaboração Cochrane (VASILIADIS *et al.*, 2010).

As técnicas reconstrutivas incluem o transplante osteocondral autólogo (TOA ou mosaicoplastia) e o transplante osteocondral homólogo a fresco (TOF). Essas técnicas consistem no transplante de um tecido osteocondral bem formado e estruturado com a presença de cartilagem hialina, diferentemente do que ocorre na reparação tecidual ocorrida nos procedimentos reparatórios.

O transplante osteocondral autólogo (TOA) teve as primeiras descrições por WAGNER *et al.* (1964) e MULLER (1978), descrevendo uma técnica de ressecção do côndilo posterior do joelho como área doadora. Posteriormente, YAMASHIDA *et al.* (1985) propuseram a região anterior do côndilo lateral como área doadora, enquanto OUTERBRIDGE *et al.* (1995) sugeriram áreas da patela como doadora para áreas de carga do côndilo. No entanto, MATSUESUE *et al.* (1993) desenvolveram uma técnica de retirada de cilindros osteocondrais da parede lateral do sulco troclear, área teoricamente com pouco apoio de carga. Em 1994, HANGODY *et al.* (1994)

popularizaram a cirurgia e a denominação do termo mosaicoplastia ao proporem essa técnica. O transplante osteocondral autólogo (TOA ou mosaicoplastia) constitui na retirada de cilindros osteocondrais, com 12 a 15 mm de profundidade de áreas consideradas doadoras, localizadas fora da zona de carga do joelho, como a região intercondilar e regiões periféricas da tróclea medial e lateral. A área doadora geralmente é do mesmo joelho lesado e, em caso de lesões extensas, o joelho contralateral pode ser utilizado; porém, sabe-se que quanto maior o tamanho e o número de cilindros, maior a morbidade relacionada à área doadora. Os cilindros osteocondrais retirados são implantados nas áreas a serem tratadas (côndilos medial, lateral, tróclea ou patela) consideradas áreas de carga do joelho. Os cilindros devem ser inseridos de maneira perpendicular na área da lesão e mais de um cilindro pode ser necessário, configurando um padrão de mosaico na superfície do joelho tratado (mosaicoplastia). Nos espaços entre os cilindros, ocorre a formação de uma fibrocartilagem e os cilindros osteocondrais serão integrados após consolidação óssea ao osso subcondral. Essa tese referir-se-á ao termo mosaicoplastia, no intuito de se evitar a utilização de abreviações e facilitar a dinâmica da leitura.

O transplante osteocondral homólogo a fresco (TOF) é uma técnica reconstrutiva que se baseia no transplante de cilindros osteocondrais estruturados e maduros de doadores humanos. Após longa história de descrição do seu uso clínico, a técnica foi aprimorada e popularizada nos anos 70 e 80 (CZITRON *et al.*, 1986; MEYERS *et al.*, 1989). O TOF pode ser feito pela técnica de cilindro que consiste no transplante de cilindros osteocondrais grandes (20-30mm de diâmetro e 7-10 mm de profundidade) ou pela técnica de superfície que consiste no transplante de segmentos completos do joelho (côndilo, patela, planalto tibial e tróclea)

(GRACITELLI *et al.*, 2015a; GRACITELLI *et al.*, 2015b; MERIC *et al.*, 2015) do mesmo tamanho da lesão osteocondral. A vantagem técnica reside na disponibilidade de cilindros sem as limitações de tamanho que ocorrem com a mosaicoplastia, enquanto a vantagem clínica consiste na ausência de morbidade da área doadora dos cilindros osteocondrais. A fixação do cilindro pode ser feita sob impacção (*press-fit*) na técnica de cilindro ou com parafusos canulados pela técnica de superfície. Atualmente, tem sido reservada para tratar lesões osteocondrais maiores ( $> 2-4 \text{ cm}^2$ ) com acometimento do osso subcondral, como ocorre na osteocondrite dissecante, osteonecrose e lesões traumáticas (GRACITELLI *et al.*, 2015a; LEVY *et al.*, 2013). Os doadores são triados para doenças infecciosas e bacterianas, com testes sorológicos e culturas dos lavados do processamento, que podem atrasar o transplante em 10 a 14 dias. Nesse período, a viabilidade dos condrócitos decresce com o tempo, porém o tecido é armazenado em meios de cultura e temperatura específicos, a fim de preservar a viabilidade celular (SHERMAN *et al.*, 2014; TIRICO *et al.*, 2016). A integração do tecido é semelhante à mosaicoplastia, pois depende da integração óssea subcondral.

Atualmente, a decisão entre as diferentes técnicas cirúrgicas a serem escolhidas varia entre os autores, enquanto alguns algoritmos de tratamentos são descritos baseados em estudos observacionais de baixo nível de evidência.



---

## **2. OBJETIVO**

## Objetivo

Comparar a efetividade (benefícios e malefícios) dos diferentes tratamentos cirúrgicos (microfratura, perfuração, transplante osteocondral autólogo e transplante osteocondral homólogo) no tratamento das lesões isoladas de cartilagem do joelho, mediante a revisão sistemática.



### 3.1. Estudos observacionais

#### 3.1.1. Técnicas reparatórias

Os estudos observacionais relevantes incluem os estudos com maior tempo de seguimento, com maior número de pacientes com lesões (osteo)condrais no joelho e que utilizaram escores validados na literatura. Os tipos de estudos incluem série de casos, coortes retrospectivas e coortes prospectivas.

RODRIGO *et al.* (1994) fizeram o primeiro estudo com série de casos do tipo comparativo e retrospectivo com 77 pacientes, submetidos à microfratura, os quais foram submetidos a uma artroscopia de revisão (*second-look*) por diferentes motivos. Foi realizada a comparação entre os métodos de reabilitação do grupo um, com uso do aparelho de movimento passivo contínuo (*continuous passive motion*, CPM), com o grupo dois sem o aparelho de CPM. O principal desfecho foi a qualidade do tecido regenerado por avaliação macroscópica, mediante a utilização de uma escala variando de 1 (excelente) a 5 (ruim) e com seguimento médio de 64 semanas (grupo 1) e 73 semanas (grupo 2). Os autores encontraram melhor qualidade do tecido regenerado no grupo com CPM e sugeriram que a utilização do CPM deveria ser recomendável após o procedimento de microfratura.

STEADMAN *et al.* (2003) apresentaram uma série de casos com 11 anos de seguimento pós-operatório de 68 pacientes (71 joelhos), com idade inferior a 45 anos, que foram submetidos ao procedimento de microfratura. Os autores apresentaram resultados com melhora dos desfechos clínicos do pré-operatório ao pós-operatório. A média do escore de Lysholm variou de 59 a 89, a média do escore de Tegner variou de 3 a 6. Os escores do *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) e *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) foram considerados bons e excelentes. As variações apresentaram diferença estatisticamente significativa. Uma análise multivariada encontrou associação de resultados funcionais mais satisfatórios e menos dor em pacientes com idade inferior a 35 anos. No mesmo ano, Steadman *et al.* (2003) publicaram uma série de casos com 25 atletas da liga de futebol americano, dos quais 19 atletas conseguiram jogar 56 jogos consecutivos, após terem sido submetidos ao procedimento de microfratura.

MILLER *et al.* (2004) demonstraram os resultados de 81 pacientes, submetidos a microfratura por lesões condrais degenerativas. Os pacientes apresentavam idade mais avançada (40-70 anos), com lesões (osteo)condrais de área média de 2,29 cm<sup>2</sup> e foram seguidos pelo tempo médio de 2,6 anos. A média do escore de Tegner melhorou de 5,38 a 8,31 no final do seguimento. Cinco pacientes foram considerados falhas por terem sido convertidos a artroplastia total do joelho e 13 pacientes foram submetidos a nova artroscopia. Os autores concluíram que a microfratura é um procedimento útil no tratamento das lesões degenerativas na cartilagem.

GOBBI *et al.* (2005) acompanharam, pelo tempo médio de 72 meses (36 -120 meses), atletas competitivos (26 profissionais e 27 recreativos), após o tratamento com microfratura. Os pacientes tinham idade média de 38 anos, (19-55) com lesões grandes (média de 4 cm<sup>2</sup>). Melhora das médias dos escores foram observadas, como Lysholm em que a média variou de 56,8 a 87,2 e Tegner, cuja média passou de 3,2 a 5. Apesar da melhora clínica e retorno às atividades esportivas, o escore de Tegner apresentou declínio das atividades esportivas em 80% dos pacientes. Os autores concluíram que a microfratura demonstra melhora clínica expressiva; porém, devido ao declínio da participação esportiva dos pacientes no decorrer do tempo, a microfratura não seria um excelente método de tratamento dos atletas.

Em estudo retrospectivo, no qual 50 pacientes foram incluídos com lesões menores que 2 cm<sup>2</sup>, MARDER *et al.* (2005) testaram o efeito do CPM no pós-operatório de pacientes submetidos a microfratura. O grupo um utilizou CPM e restringiu carga por 6 semanas e no grupo dois a carga foi liberada sem a utilização do CPM. Após o seguimento médio de 5,2 anos (2-9 anos), o grupo do CPM apresentou melhora da média do escore de Lysholm, de 37 a 81 no pós-operatório, e o grupo sem CPM melhorou de 33 a 85 no pós-operatório. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a função e dor entre os grupos. Os autores não reportaram falhas, porém 5 artroscopias de revisão foram realizadas devido à dor.

KREUZ *et al.* (2006), em um estudo retrospectivo, avaliaram o tratamento de lesões (osteo)condrais em diferentes compartimentos do

joelho. Com diferentes localizações das lesões e 36 meses de seguimento, 82 pacientes foram avaliados pelo escore de ICRS. Os autores demonstraram que pacientes com idade inferior a 40 anos e lesões localizadas no côndilo femoral apresentaram melhores resultados clínicos após a microfratura. Os pacientes com idade superior a 40 anos e lesões localizadas em outros compartimentos (patela, tróclea e tibia) apresentaram maior deterioração dos escores funcionais.

MITHOEFER *et al.* (2006) demonstraram o resultado da microfratura em 32 atletas com atividades de alto impacto em lesões isoladas na cartilagem (3% profissional, 59% competitivo e 38% amador). Retornaram ao esporte 14 pacientes, sendo que 57% desses o fizeram no mesmo nível prévio à lesão. Os pacientes com idade inferior a 40 anos, lesões menores que 2cm<sup>2</sup>, sintomas com duração menor que 12 meses e sem intervenção prévia, apresentaram melhores resultados pela escala de Brittberg, Tegner e Marx.

GOBBI *et al.* (2014) avaliaram 61 pacientes atletas com seguimento médio de 15,1 anos (10-20 anos) e com lesões com área de 4,01±0,27 (média e DP), mediante escore de Lysholm, *International Knee Documentation Committee* (IKDC), Tegner, *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) e Escala Visual Analógica (EVA). Os autores encontraram melhora significativa dos escores de Lysholm, IKDC, Tegner até os dois anos de seguimento e com deterioração dos resultados após esse período. Onze por cento dos pacientes foram considerados falha, devido a serem submetidos à

nova artroscopia, em consequência de dor. Pacientes com lesões pequenas (menores que 4 cm<sup>2</sup>) e idade inferior a 30 anos apresentaram resultados melhores com significância, mediante escores de KOOS, VAS e Marx. As radiografias dos pacientes, graduadas pela classificação de Albach, demonstraram progressão da artrose em 40% dos pacientes, principalmente, em pacientes com idade superior a 30 anos e com múltiplas lesões. Os autores concluíram que a microfratura, quando realizada em pacientes jovens com lesões pequenas, pôde gerar resultados clínicos bons a curto e longo prazo.

Recentemente, SOLHEIM *et al.* (2016) apresentaram resultados de 110 pacientes tratados pela microfratura, com seguimento médio de 12 anos (10 a 14 anos) e avaliados pelo escore de Lysholm. Necessitaram de nova cirurgia 43 pacientes, sendo 7 convertidos para a artroplastia do joelho. Resultados ruins, no seguimento a longo prazo (escore de Lysholm inferior a 64 ou conversão para PTJ), foram considerados para 50 pacientes. Os resultados piores foram observados no subgrupo de pacientes com alterações degenerativas leves, meniscectomia concomitante, Lysholm com pontuação baixa no pré-operatório (inferior a 40 pontos) ou sintomas com duração prolongada (maior que 36 meses). Os escores de médio prazo (5 anos de seguimento) não diferenciaram significativamente dos escores de longo prazo (10 anos de seguimento). O escore de Lysholm, apesar de não ser considerado satisfatório a longo prazo, melhorou significativamente do escore aferido no pré-operatório.



### 3.1.2. Técnicas reconstrutivas

#### 3.1.2.1 Transplante Osteocondral Autólogo/ Mosaicoplastia

HANGODY *et al.* (1994) apresentaram uma série de casos com 831 pacientes, submetidos à mosaicoplastia no joelho (planalto, côndilo femoral, patelofemoral e tálus). Os autores relataram melhora clínica com significância estatística, mediante a utilização dos escores de *Hospital for Special Surgery* (HSS), Lysholm, ICRS e escore de Bandi, esse último que avalia a morbidade da área doadora. Somente 3% dos pacientes apresentaram morbidade relacionada à área doadora em longo prazo. As complicações mais frequentes foram hemartrose (36 pacientes), seguida de infecção profunda (4 casos). Os autores concluíram que a mosaicoplastia é um bom método para o tratamento de lesões condrais pequenas e médias (1-4cm<sup>2</sup>).

MARCACCI *et al.* (2005) apresentaram uma série de casos com 37 pacientes tratados com mosaicoplastia, em idade média de 29,5 anos. Os pacientes apresentaram diversas lesões associadas como lesões ligamentares, lesões meniscais e lesões condrais, tratadas previamente. Os autores demonstraram, mediante o escore de ICRS, resultados bons e excelentes em 78,3% dos casos e 27 pacientes conseguiram retornar ao nível esportivo pré-lesão. Os melhores resultados foram encontrados em pacientes mais novos (16-30 anos) e com lesões grau 4, localizadas no côndilo femoral lateral.

OZTURK *et al.* (2006) trataram 19 pacientes com mosaicoplastia, com idade média de 33,1 anos e tempo médio de seguimento de 32,4 meses (84-24). Os pacientes apresentaram melhora significativa no pós-operatório, mediante o escore de Lysholm e 85% dos pacientes foram considerados bons e excelentes, no mesmo.

DE ALMEIDA LIRA NETO *et al.* (2010) realizaram, no Brasil, mosaicoplastia em 27 pacientes com lesões (osteo)condrais nos côndilos femorais medial (18), lateral (4) e patela (5). A idade média dos pacientes variou de 16 a 64 anos (média de 38,1 anos) e o tamanho das lesões variou de 1 a 8 cm<sup>2</sup> (média de 2,7cm<sup>2</sup>). Os autores demonstraram melhora do escore médio de Lysholm de 62,7 a 95,4 no pós-operatório, com seguimento médio de 2,5 anos. Apesar de poucas lesões localizadas na patela, os autores demonstraram melhores resultados do procedimento quando realizado para tratar lesões no côndilo femoral.

HANGODY *et al* (2010) apresentaram uma grande série de casos do tipo multicêntrica (3 centros) de 354 pacientes, com seguimento médio de 9,6 anos (2-17 anos), em uma população de atletas tratados com mosaicoplastia. Os autores demonstraram melhora dos escores de HSS, Lysholm e ICRS no seguimento pós-operatório. Os autores concluíram que a taxa de sucesso encontrada nessa população é semelhante a encontrada na população não atlética e que a mosaicoplastia é uma boa alternativa de tratamento das lesões (osteo)condrais, em atletas com lesões de 1 a 4 cm<sup>2</sup>.

SOLHEIM *et al.* (2010) avaliaram 69 pacientes com idade média de 33 anos, tratados com mosaicoplastia. Após seguimento médio de 7 anos, os autores demonstraram, mediante o escore de Lysholm e EVA, melhora clínica. Deterioração dos resultados clínicos iniciaram após 12 meses do tratamento cirúrgico.

SASAKI *et al.* (2012) demonstraram uma série de casos de 12 pacientes com idade média de 13,7 anos, portadores de osteocondrite dissecante do joelho, que foram tratados com mosaicoplastia. Melhora clínica significativa foi demonstrada em um seguimento médio de 26,2 meses, mediante os escores de IKDC, ICRS e Lysholm. De acordo com escore de IKDC, 83% dos pacientes apresentaram excelentes resultados. Os autores concluíram que a mosaicoplastia é um método satisfatório no tratamento da osteocondrite dissecante juvenil.

KRYCH *et al.* (2012) realizaram um estudo retrospectivo comparativo com objetivo de avaliar o nível de atividade de pacientes com lesões (osteo)condrais na tróclea e fêmur, submetidos ao tratamento com mosaicoplastia (grupo 1) e microfratura (grupo 2). Foram avaliados 96 pacientes (48 em cada grupo), com idade média de 29,7 anos (grupo 1) e 32,5 anos (grupo 2) e seguidos por 5 anos no pós-operatório. Os escores SF-36, IKDC e escala MARX de atividade foram utilizados. Ambos os grupos apresentaram melhora clínica no pós-operatório, porém somente a escala MARX de atividade apresentou melhor nível de atividade aos pacientes tratados com mosaicoplastia, no seguimento de 2, 3 e 5 anos. Os autores

concluíram que ambos os tratamentos apresentam resultados clínicos semelhantes; porém, os pacientes tratados com mosaicoplastia demonstraram melhor nível de atividade física, no seguimento a médio prazo.

FILARDO *et al.* (2014) apresentaram uma série de casos de 31 pacientes com lesões (osteo)condrais, tratados com mosaicoplastia em uma população jovem e ativa, com idade média de 32 anos e índice de massa corpórea (IMC) médio de 24. Algumas patologias concomitantes foram abordadas no mesmo tempo cirúrgico em 15 pacientes, como osteotomia valgizante de tibia, reconstrução ligamentar e meniscectomia. Os autores apresentaram uma técnica de ressecção retangular de fragmentos osteocondrais de quase toda região superolateral da tróclea e implantação na lesão sob impacção (*press-fit*) ou com associação de parafusos. Os pacientes foram avaliados com os escores de IKDC, Tegner e Bandi, esse último a fim de detectar comorbidades da área doadora. Os pacientes apresentaram melhora significativa em todos os escores aferidos, com melhora progressiva de até 2 anos de seguimento. No entanto, alguns pacientes apresentaram morbidade significativa da área doadora e apresentaram piores níveis dos escores funcionais.

ASTUR *et al.* (2014) apresentaram uma série de 33 casos prospectivos de pacientes com lesões (osteo)condrais da patela e tratados mediante a mosaicoplastia, no Brasil. Os autores apresentaram diversos critérios de seleção dos pacientes e excluíram pacientes com displasias trocleares,

alterações da altura patelar, aumento da distância da tuberosidade anterior e garganta troclear (TAGT) maior que 15 mm; lesão do ligamento cruzado anterior ou meniscal, associada e lesões menores que 1cm de diâmetro ou maior que 2,5 cm de diâmetro. Os autores demonstraram melhora dos escores de Lysholm, Kujala, Fulkerson e SF-36 com significância estatística e seguimento mínimo de 2 anos. A ressonância nuclear magnética revelou integração óssea em todos os casos após 1 ano de seguimento. Os pacientes com 2 cilindros osteocondrais apresentaram piores resultados pelo escore de Lysholm, em comparação aos pacientes com somente 1 cilindro. Os autores concluíram que a mosaicoplastia é um método efetivo no tratamento de lesões (osteo)condrais na patela quando menores que 2,5 cm de diâmetro.

FILARDO *et al.* (2015) apresentaram uma série de casos de 26 pacientes, tratados com mosaicoplastia de maneira artroscópica e com seguimento a longo prazo (12 anos). Os autores demonstraram melhora significativa dos escores avaliados (IKDC e Tegner) e os pacientes mais ativos no pré-operatório, que necessitaram de menos cilindros osteocondrais, apresentaram os melhores resultados clínicos. Os autores também avaliaram pela radiografia e classificaram, de acordo com escore de Kellgren–Lawrence, a degeneração articular e demonstraram que os pacientes tratados apresentaram degeneração articular nos compartimentos acometidos. Os pacientes que necessitaram de 3 ou 4 cilindros osteocondrais apresentaram maior degeneração articular do que os pacientes com 1 ou 2 cilindros. Os autores concluíram que a degeneração articular ocorre após a mosaicoplastia, porém não afetaram os resultados clínicos dos pacientes.

### 3.1.2.2 Transplante osteocondral homólogo a fresco

MCDERMOTT *et al.* (1985) apresentaram, inicialmente, a maior série de casos de 100 pacientes submetidos ao TOF, com seguimento médio de 3,8 anos na articulação do joelho (97 casos) e tornozelo (3 casos). Os autores demonstraram melhora clínica significativa, mediante a utilização de um escore próprio (Fresh Small-Fragment Osteochondral Allografts-Score) de 100 pontos. Os autores encontraram melhora significativa do escore no pós-operatório, variando de  $65 \pm 10$  a  $75 \pm 12$  (média e DP). Os autores concluíram que o grupo de pacientes que obtiveram lesões traumáticas (50% dos casos) obtiveram, também, os melhores resultados clínicos.

CONVERY *et al.* (1991) demonstraram uma série de 36 pacientes operados com TOF no côndilo femoral. Nove pacientes apresentaram seguimento médio regular de 66 meses, sendo 8 considerados com resultados bons ou excelentes.

GHAZAVI *et al.* (1997) avaliaram 123 pacientes (126 joelhos), após o TOF, com idade média de 35 anos e seguimento médio de 7,5 anos (2 a 20 anos). Cento e oito pacientes (85%) apresentaram taxa de sucesso de 86%. Os autores associaram idade maior que 50 anos, desalinhamento do membro, defeitos bipolares e problemas trabalhistas como fatores de risco a falha. Os

melhores resultados foram descritos em pacientes com lesões menores, unipolares e em pacientes jovens e ativos.

SHASHA *et al.* (2003) avaliaram 65 pacientes submetidos ao TOF, devido à seqüela de fraturas do planalto tibial, com seguimento médio de 11,8 anos (5 a 24 anos), mediante o escore de HSS. Dos pacientes que permaneceram com o enxerto transplantado, a pontuação média do HSS foi de 85 pontos. A taxa de sobrevida do enxerto foi de 95% em 5 anos, 80% em 10 anos, 65% em 15 anos e 46% em 20 anos. Os autores concluíram que o TOF é uma boa opção de tratamento para os pacientes jovens com alta demanda e que ainda são considerados muito jovens para a conversão para uma artroplastia do joelho.

EMMERSON *et al.* (2007) apresentaram coorte de 65 pacientes tratados com TOF em pacientes jovens, com idade média de 28,6 anos (15-54 anos), com osteocondrite dissecante e seguimento médio de 7,7 anos (2-22 anos). Foi utilizado o questionário *18-point modified D'Aubigné and Postel scale* e os autores demonstraram que 70% dos pacientes apresentaram resultados bons e excelentes, com uma taxa de falha de 15%.

LAPRADE *et al.* (2009) demonstraram em série consecutiva e prospectiva de 23 pacientes, com seguimento mínimo de 3 anos, os resultados do TOF. Os pacientes foram avaliados pelo IKDC subjetivo e

apresentaram melhora do escore médio pré-operatório de 52 pontos a 68,5 pontos no pós-operatório. Nenhuma falha foi relatada.

GORTZ et al. (2010) 31 demonstraram a utilização do TOF em 28 joelhos (22 pacientes) com osteonecrose secundária, induzida por esteróide. Os pacientes apresentavam idade média de 24,3 anos (16 – 44 anos). Foram utilizados os escores de IKDC, Knee Society function (KSF) e D'Aubigné and Postel (18-pontos). As médias do IKDC (dor) melhoraram de 7,1 a 2,0; IKDC função de 3,5 a 8,3; e KSF de 60,0 a 85,7 no pós-operatório. Apesar dos resultados piores, quando comparados a osteocondrite dissecante ou lesões traumáticas, os autores concluíram que ainda é uma boa opção aos pacientes inelegíveis para artroplastia do joelho.

LEVY et al. (2013) apresentaram uma longa série de casos de 122 pacientes (129 joelhos) com seguimento médio de 13,5 anos. Os autores observaram melhora dos escores funcionais no pós-operatório (IKDC, KSF e KOOS) e uma taxa de sobrevida do enxerto de 82% em 10 anos, 74% em 15 anos e de 66% em 20 anos de seguimento. Idade maior que 30 anos e número de cirurgias prévias maior que dois procedimentos são fatores que influenciam negativamente na sobrevida do transplante.

TIRICO *et al.* (2014) apresentaram os primeiros resultados de 8 pacientes submetidos ao TOF no Brasil. Apesar do seguimento a curto prazo



(18 meses), os resultados foram considerados satisfatórios com melhora significativa do IKDC e KOOS.

GRACITELLI et al. (2015) apresentaram o resultado de uma série de casos de 27 pacientes (28 joelhos) submetidos ao TOF por lesão osteocondral na patela, com seguimento médio de 9,7 anos. A taxa de sobrevida do enxerto encontrada foi de 78,1 % em 5 e 10 anos e 55,8% em 15 anos. Dezesete pacientes (60,7%) foram submetidos a novas cirurgias, sendo 8 pacientes considerados falhas. Dos pacientes que permaneciam com o enxerto inicial, 89% julgavam-se satisfeito ou extremamente satisfeito.

GRACITELLI et al. (2015) fizeram um estudo retrospectivo, a fim de comparar pacientes submetidos, primariamente, ao TOF (grupo 1- 46 pacientes) aos pacientes, com falha de procedimentos reparatórios, submetidos ao TOF secundariamente (grupo 2 – 46 pacientes). Mediante a utilização dos escores de IKDC, KSF e KOOS, foi demonstrado que não houve diferença clínica entre os grupos e ambos os grupos melhoraram, significativamente, do pré ao pós-operatório. O grupo 2 foi submetido a maior número de novas cirurgias (44%) em comparação ao grupo 1 (24%). Os autores relacionaram o maior número de intervenções devido ao maior tempo de seguimento do grupo 2. Portanto, os autores concluíram que os tratamentos reparatórios prévios não influenciaram negativamente o tratamento subsequente com TOF.

MERIC *et al.* (2015) demonstraram a utilização do TOF em 46 pacientes (48 joelhos) com lesões bipolares na articulação tibiofemoral e patelofemoral. Os pacientes apresentaram melhora dos escores de *Merle d'Aubigné-Postel* (18-pontos), IKDC (dor e função) e KSF, porém apresentaram 46% de falha e taxa de sobrevivência do enxerto de 64,1% em 5 anos. Os autores concluíram que, apesar da alta taxa de novas cirurgias e maior taxa de falhas do que o transplante unipolar, o TOF para lesões bipolares apresenta melhora clínica, estatisticamente significativa nos pacientes que mantiveram o enxerto. Os autores reiteram que o TOF pode ser um método de tratamento em pacientes com lesões bipolares inelegíveis para o tratamento com artroplastia.

FARR *et al.* (2016) demonstraram a utilização do transplante osteocondral homólogo acelular e esterilizado como método de tratamento de lesões (osteo)condrais. Os autores demonstraram taxa de falha de 72% em 2 anos em duas instituições diferentes, demonstrando que o enxerto acelular, diferentemente do TOF, apresenta durabilidade inadequada ao tratamento das lesões (osteo)condrais.

### **3.2. Ensaios Clínicos Randomizados**

Foram incluídos somente os ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam as intervenções objetos de estudo nessa revisão sistemática. Os estudos que incluíram o transplante autólogo de condrócito como grupo

único de comparação foram excluídos. Os ECR que compararam microfratura com a mosaicoplastia são objetos de estudo dessa revisão e são citados nessa seção e melhor explorados na metodologia desse manuscrito.

GUDAS *et al.* (2005) compararam 28 atletas, submetidos a Mosaicoplastia e 29 atletas, submetidos a microfratura, devido a lesões (osteo)condrais isoladas do joelho. Os autores apresentaram seguimento médio de 37,1 meses (36-38 meses) e utilizaram os escores HSS e ICRS, como desfechos primários. Como desfechos secundários, utilizaram as radiografias e a ressonância nuclear magnética. Os autores demonstraram superioridade, estatisticamente, significativa da mosaicoplastia em relação à microfratura, incluindo menor incidência de complicações, novas cirurgias e melhor qualidade do tecido regenerado.

GUDAS *et al.* (2006) apresentaram a mesma amostra de pacientes com mesmo tempo de seguimento, em 2006. Nesse estudo, os autores enfatizaram que 93% dos atletas, submetidos à mosaicoplastia, retornaram ao esporte no mesmo nível pré-lesão e que somente 52% dos pacientes, submetidos à microfratura conseguiram retornar ao mesmo nível pré-lesão. A superioridade clínica da mosaicoplastia também foi demonstrada em relação à microfratura.

GUDAS *et al.* (2012) apresentaram a mesma amostra de atletas dos estudos anteriores, porém com seguimento médio de 10 anos (9-11 anos). Na comparação da mosaicoplastia (28 pacientes) e da microfratura (29 pacientes), os autores demonstraram melhora clínica do pré ao pós-operatório de ambos os grupos. A mosaicoplastia apresentou superioridade clínica e maior taxa de retorno ao esporte, aferido pelo escore de Tegner em relação à microfratura. A microfratura apresentou maior taxa de falhas (38%) do que a mosaicoplastia (14%). Os autores concluíram que, em longo prazo, a mosaicoplastia permite maior índice de retorno e manutenção das atividades esportivas do que a microfratura.

LIM *et al.* (2012) realizaram um ECR com três grupos de intervenções, comparando microfratura (30 pacientes), mosaicoplastia (22 pacientes) e transplante autólogo de condrócito (18 pacientes), com seguimento médio de 5 anos (3-10 anos), em lesões (osteo)condrais isoladas do joelho. Os autores não demonstraram diferença clínica significativa entre os grupos, mediante os escores de Lysholm, HSS e Tegner. Os autores concluíram que a microfratura deve ser considerada como primeira opção de tratamento das lesões (osteo)condrais, devido ao baixo custo e à facilidade técnica.

ULSTEIN *et al* (2014) apresentaram um ECR com 25 pacientes, com seguimento médio de 9,8 anos (4,9 -11,4), randomizados para o tratamento de lesões (osteo)condrais no fêmur, com microfratura (11 pacientes) e mosaicoplastia (14 pacientes). Os autores não conseguiram demonstrar

diferença, estatisticamente significativa entre os grupos, mediante a utilização dos escores de Lysholm, KOOS, avaliação muscular isocinética ou radiografia. Os autores concluíram que, com seguimento em longo prazo, não houve diferença, estatisticamente, significativa entre as intervenções comparadas.



## 4.1. Desenho e Pesquisa

Revisão sistemática da literatura com meta-análise de ensaios clínicos controlados randomizados, realizada segundo a metodologia do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

A pesquisa foi conduzida no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Translacional da Universidade Federal de São Paulo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP/Escola Paulista de Medicina, número CEP N<sup>o</sup>: 0398/12HE (Anexo 1).

O protocolo da revisão sistemática foi submetido ao grupo da *Cochrane Bone, Joint and Trauma* e publicado no dia 29/07/2013, número do registro CD010675, DOI: 10.1002/14651858.CD010675 (Apêndices).

A revisão sistemática foi aceita para publicação na *Cochrane Database Review* em 02/09/2016. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD010675; DOI: 10.1002/14651858.CD010675.pub2* (Apêndices).

### 4.1.1. Amostra

#### 4.1.1.1. Critérios para considerar estudos elegíveis para essa revisão

#### **4.1.1.1.1. Tipos de estudos**

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e *quasi-randomizados*, nesse último quando o método de alocação dos participantes para as diferentes formas de tratamento não é verdadeiramente randomizado, por exemplo, utilizando o número do registro hospitalar para a alocação dos pacientes no grupo de intervenção.

#### **4.1.1.1.2. Tipos de participantes**

Foram incluídos indivíduos adultos ou com maturidade esquelética comprovada, diagnosticados e tratados com lesão isolada e sintomática da cartilagem, no côndilo femoral medial, côndilo femoral lateral, tróclea e patela. As indicações consideradas para o tratamento cirúrgico foram os graus 3 e 4 da ICRS (BRITTBERG *et al.*, 2003)(Apêndices). Foram excluídos os pacientes de estudos com ênfase primária no tratamento de indivíduos com múltiplas lesões da cartilagem, osteoartrite moderada ou grave, doenças reumatológicas e osteonecrose.



#### **4.1.1.1.3. Tipos de intervenções**

Foram incluídos os estudos que compararam as diferentes intervenções cirúrgicas como microfratura, perfuração, mosaicoplastia e transplante osteocondral homólogo a fresco. Quando resultados de diferentes comparações foram apresentados, o grupo controle foi definido pela intervenção que provocou menor dano, tanto da área a ser tratada quanto da área doadora. Assim, em uma comparação entre a mosaicoplastia e a microfratura, essa última foi selecionada como intervenção de controle.

Não foram incluídos estudos que utilizaram a intervenção transplante autólogo de condrócito, uma vez que essa intervenção foi abordada em outra revisão sistemática publicada pela Colaboração Cochrane (VASILIADIS et al., 2010).

#### **4.1.1.2. Desfechos Primários**

##### **4.1.1.2.1. Função do joelho**

A função do joelho foi avaliada por instrumentos validados, como por exemplo, os questionários funcionais *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) (BELLAMY et al., 1988), HSS (LUKIANOV et al., 1987), IKDC (IRRGANG et al., 2001), Lysholm-

Gillquist (LYSHOLM et al., 1982; KOCHER *et al.*, 2004), e o KOOS (ROOS *et al.*, 1998).

#### **4.1.1.2.2. Qualidade de vida**

A qualidade de vida foi avaliada por instrumentos validados, como por exemplo, os questionários SF-36 (WARE *et al.*, 1992), *World Health Organization - Quality of Life* (WHOQoL) (MASTHOFF *et al.*, 2005), *European Quality of Life* (EuroQol-5D), *KOOS quality of life* (KOOS QoL).

#### **4.1.1.2.3. Falha do tratamento e eventos adversos**

A falha de tratamento foi definida como recorrência dos sintomas clínicos que necessitaram de nova abordagem cirúrgica. Cirurgias para realização de biópsias para análise histológica não foram consideradas como falhas de tratamento. Foram considerados eventos adversos decorrentes da intervenção: infecção, artrofibrose, rigidez articular, afrouxamento da fibrocartilagem observado na artroscopia de revisão (*second-look*), e comorbidades no sítio doador dos cilindros osteocondrais (mosaicoplastia).

#### **4.1.1.3. Desfechos secundários**

##### **4.1.1.3.1. Dor**

Intensidade da dor avaliada por instrumentos validados como, por exemplo, a EVA (REVILL *et al.*, 1976) e o questionário KOOS *pain* (ROOS *et al.*, 1998).

##### **4.1.1.3.2. Satisfação do paciente**

Satisfação em relação aos resultados do tratamento, relatada pelo paciente.

##### **4.1.1.3.3. Nível de atividade física**

O nível de atividade física mensurada por escalas validadas como a *Tegner activity level scale*, *ICRS* (nível de atividade descrito no formulário *Cartilage Injury Standard Evaluation Form-2000*), e o retorno às atividades diárias normais.

#### **4.1.1.3.4. Qualidade da cartilagem**

Sinais de qualidade da cartilagem, avaliados pela ressonância nuclear magnética, pelo aspecto na artroscopia de revisão (*second-look*) e pela qualidade histológica observada após artroscopia de revisão com biópsia. A evolução degenerativa da cartilagem, avaliada pela graduação radiográfica de artrose no seguimento pós-operatório, também foi considerada medida indireta da qualidade da cartilagem.

#### **4.1.2. O tempo de medição de resultados**

A avaliação dos desfechos foi analisada a curto prazo (menos de um ano), médio prazo (um a cinco anos) e longo prazo (mais de cinco anos) de seguimento.

### **4.2. Métodos de pesquisa para identificação dos estudos**

#### **4.2.1. Buscas eletrônicas**

As buscas foram realizadas nas bases de dados: *Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register* (08 de fevereiro de 2016),

*Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, via *Wiley Cochrane Library* (2016 Issue 2), *Excerpta Medica Database (EMBASE)*, via OVID (1980 a 2016 Semana 5), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, via OVID (1946 a Janeiro de 2016, semana 4), *MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations* (05 de fevereiro de 2016), *SPORTDiscus* (via EBSCOhost) (1985 a 05 de fevereiro de 2016), e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, via *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)* via *Bireme IAHex* interface (1982 a 07 de março de 2016).

Na MEDLINE, a estratégia de busca da Cochrane, altamente sensível para identificar ensaios clínicos randomizados (maximização da sensibilidade) (LEFEBVRE et al., 2011) foi combinada com a busca para o assunto específico. As estratégias de busca para a *Cochrane Library*, MEDLINE, EMBASE, SPORTDiscus e LILACS podem ser encontradas nos apêndices.

Foram pesquisados estudos em andamento ou recém-concluídos registrados no *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, da Organização Mundial da Saúde (OMS), e no *ClinicalTrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) (busca em 07 de março de 2016). Não houve restrição de idioma para nenhuma das bases de dados utilizadas.

#### **4.2.2. Pesquisa em outras fontes**

A busca incluiu também as listas de referências dos estudos e revisões, e fontes não acadêmicas na Internet (indústria médica e páginas da internet

de especialistas em cartilagem). Além disso, foram enviados e-mails para pesquisadores em cirurgia do joelho e para as sociedades da área, para a obtenção de dados relevantes: ICRS (2000-2014), *Anterior Cruciate Ligament Studying group* (2005-2014), Sociedade Brasileira de Cirurgia do Joelho (1990 a 2014), *International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, and Orthopaedic Sports Medicine* (2011-2013). Foram pesquisados os anais e resumos dos seguintes congressos (2005 a março de 2014): *International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, and Orthopaedic Sports Medicine* (ISAKOS), *Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie* (SICOT), *American Orthopaedic Society for Sports Medicine* (AOSSM), e *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS).

### **4.3. Coleta e análise de dados**

#### **4.3.1. Seleção dos estudos**

Dois autores da revisão (GG e VM) avaliaram de forma independente os títulos e resumos dos estudos obtidos por meio das estratégias de busca e com potencial de elegibilidade. Sempre que possível, os estudos foram avaliados por meio da leitura do texto completo. Os mesmos dois autores realizaram de forma independente a seleção dos estudos. Um terceiro autor foi consultado no caso de discordância entre os revisores com relação à inclusão de algum estudo (CF ou ML). Quando ainda havia alguma dúvida

sobre a inclusão ou não de algum estudo, os autores da revisão contataram os autores dos estudos via e-mail para o esclarecimento de detalhes.

#### **4.3.2. Extração e gerenciamento de dados**

Dois autores da revisão (GG e VM) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente, utilizando um formulário de extração de dados. Um terceiro autor foi consultado no caso de discordância entre os revisores, para estabelecer um consenso (CF ou ML).

#### **4.4. Avaliação do risco de viés em estudos incluídos**

Dois autores (GG e VM) avaliaram de forma independente o risco de viés dos estudos incluídos, utilizando o instrumento de avaliação do Risco de Viés recomendado pela Colaboração Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2011). As discordâncias foram resolvidas por consenso entre os dois autores e, quando necessário, um terceiro autor (CF ou ML) foi consultado para estabelecer a concordância.

Foram avaliados os seguintes domínios: geração da sequência de alocação, sigilo de alocação, mascaramento dos participantes e profissionais envolvidos no estudo, mascaramento dos avaliadores dos desfechos, dados incompletos dos desfechos, relato seletivo dos desfechos, outras fontes de

viés. O julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados envolveu a classificação: “baixo risco de viés”, quando o domínio descrito pelo estudo foi considerado adequado; “alto risco de viés”, se o domínio descrito pelo estudo foi classificado como inadequado; e “risco de viés incerto”, quando o estudo apresentou informações insuficientes para o julgamento (HIGGINS *et al.*, 2011).

As influências das fontes de financiamento apresentadas pelos estudos também foram consideradas fonte potencial de viés.

#### **4.5. Medidas de efeito do tratamento**

Para os dados dos desfechos dicotômicos, foi calculado o risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC). Para os dados dos desfechos contínuos, foi calculada a diferença das médias (DM), com IC de 95%. Se os dados de um desfecho agrupado em meta-análise utilizaram diferentes escalas de avaliação ou escores, foi calculada a diferença das médias padronizadas (DMP) com IC de 95%. O número necessário para prejudicar (*number needed to harm*; NNTH) (IC 95%) foi relatado para determinar um desfecho indesejado.



#### **4.6. Unidade de análise**

A unidade de randomização nos estudos incluídos foi o indivíduo participante, à exceção do grupo microfratura no estudo de LIM et al. (2012), que incluiu 30 joelhos e 29 participantes. Para os estudos que incluíram lesões bilaterais da cartilagem, a unidade de análise considerada foram os joelhos e não o indivíduo. Em futuras atualizações dessa revisão, se as correções não forem feitas, ou não puderem ser obtidas a partir do contato com os autores dos estudos incluídos, será considerada apresentação dos dados dos estudos, cuja disparidade entre as unidades de análise e randomização for pequena. Como a revisão inclui intervenções diferentes, outros erros de unidade de análise dos estudos devem ser considerados com atenção, uma vez que podem contribuir para comparações múltiplas ou correlatas. Nesses casos, os grupos devem ser combinados para criar uma única comparação de pares.

#### **4.7. Lidar com a falta de dados**

Os autores dos estudos incluídos foram contatados para fornecerem dados não disponíveis nos artigos publicados, como detalhes a respeito das perdas de participantes, detalhes técnicos cirúrgicos, média, medidas de incerteza (desvio ou erro padrão), ou o número de eventos. Nos casos em que não foi possível adquirir esses dados ausentes, os dados disponíveis foram apresentados e não houve imputação de dados.

#### **4.8. Avaliação da heterogeneidade**

A avaliação de heterogeneidade foi feita pela inspeção visual dos gráficos de floresta. O teste  $I^2$  foi utilizado para fornecer uma medida objetiva da heterogeneidade estatística, conforme recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

A interpretação da heterogeneidade foi quantificada considerando os seguintes valores para  $I^2$ : 0% a 40% indica que não há heterogeneidade significativa; 30% a 60% pode representar heterogeneidade moderada; 50% a 90% pode representar heterogeneidade substancial; e 75% a 100% representa uma alta heterogeneidade (DEEKS *et al.*, 2008).

#### **4.9. Análise do viés de publicação**

Nas futuras atualizações dessa revisão, se mais de 10 estudos forem incluídos, planeja-se realizar a análise do viés de publicação por meio do gráfico de funil (HIGGINS *et al.*, 2011).

#### **4.10. Síntese dos dados**

Quando apropriado, os resultados dos grupos semelhantes entre os estudos foram agrupados em meta-análise, utilizando os modelos de efeito fixo ou randômico. A escolha do modelo utilizado foi realizada com cautela, considerando fatores como o grau de heterogeneidade, e como essa poderia ser explicada, além do número e tamanho dos estudos incluídos. Os intervalos de confiança foram sempre de 95%. Nos casos de heterogeneidade considerável ( $I^2 > 75\%$ ), que não poderia ser explicada pela diversidade das características clínicas ou metodológicas dos estudos, os dados não foram agrupados em meta-análise. Quando não foi possível sumarizar os dados em meta-análise, os resultados dos estudos foram apresentados de forma narrativa ou em tabelas para fins ilustrativos.

#### **4.11. Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade**

Não puderam ser realizadas análises de subgrupo devido ao pequeno número de participantes envolvidos. No futuro, com a inclusão de novos estudos, e se houver disponibilidade de dados suficientes, planejar-se-á realizar análises de subgrupo, a fim de explorar diferentes efeitos estimados em subgrupos de diferentes características demográficas da população, dos pacientes e do padrão da lesão. Quatro subgrupos foram definidos:

- Tamanho da lesão da cartilagem ( $< 2 \text{ cm}^2$  e  $> 2 \text{ cm}^2$ );

- Idade do paciente (menos de 45 anos e mais de 45 anos);
- Nível de atividade do paciente (indivíduos ativos ou sedentários)
- Defeito na cartilagem (lesão condral) *versus* lesão osteocondral

Com a realização das análises de subgrupo no futuro, será possível investigar se os resultados dos subgrupos são significativamente diferentes, inspecionar a sobreposição dos intervalos de confiança e realizar o teste para diferenças de subgrupos.

#### **4.12. Análise de sensibilidade**

Se novos estudos forem incluídos nas futuras atualizações dessa revisão, e esses apresentarem dados suficientes disponíveis, as análises de sensibilidade serão realizadas para avaliar os vários aspectos da metodologia dos estudos e da revisão. Isso incluirá o efeito sobre a exclusão de ensaios clínicos de alto risco ou risco incerto de viés, como viés de seleção resultante da falta de ocultação de alocação; ensaios que incluíram indivíduos com osteocondrite dissecante; ensaios que relataram apenas seguimento de curto prazo (menos de um ano); apenas ensaios relatados em resumos de congressos. A ausência de dados dos estudos também será investigada, bem como a seleção do modelo estatístico na meta-análise (de efeito fixo *versus* efeito randômico).

---

## **5. RESULTADOS**

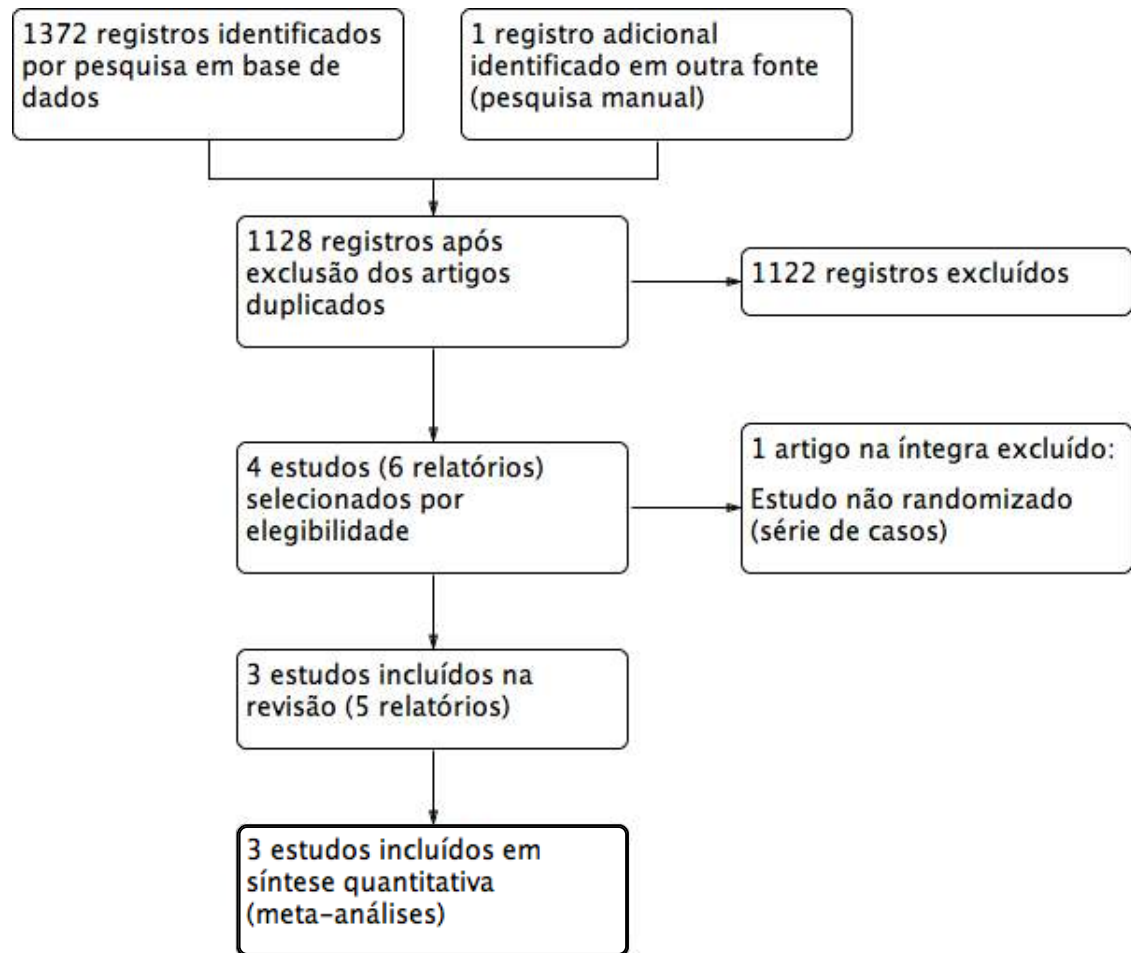
## 5.1. Resultados da busca

A busca pelos estudos foi iniciada em 2013 e atualizada em fevereiro de 2016. Foram encontradas 1372 referências nas bases de dados: *Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register* (17 referências), *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* (78); MEDLINE (280); EMBASE (506); SPORTDiscus (160); LILACS (214); Current Controlled Trials (4); WHO ICTRP (38) e ClinicalTrials.gov (75).

Um estudo com potencial de elegibilidade para inclusão foi encontrado em outra fonte, a *International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, and Orthopaedic Sports Medicine Conference (ISAKOS)*.

A busca dos estudos resultou na identificação de seis referências potencialmente relevantes para inclusão, as quais foram obtidas em texto completo para análise. Após a leitura na íntegra, três estudos oriundos de cinco publicações foram incluídos (GUDAS *et al.*, 2005, publicado em três artigos; LIM *et al.*, 2012 e ULSTEIN *et al.*, 2014); enquanto um estudo foi excluído (PEARSALL *et al.*, 2014). Os estudos em sua maioria foram excluídos por não serem ensaios clínicos randomizados, não compararem a intervenção desejada ou incluírem população diferente da planejada. A exemplo de estudos que incluíram pacientes com lesão (osteo)condral associada a desalinhamento dos membros ou lesão ligamentar. O estudo de PEARSALL *et al.* (2014) foi excluído por basear a randomização nas condições de cobertura do convênio médico dos pacientes, configurando estudo não randomizado.

Os detalhes da busca estão ilustrados na Figura 1.



**FIGURA 1.** Fluxograma referente à seleção de estudos.

## 5.2. Estudos incluídos

As características dos três estudos incluídos, bem como as características das intervenções analisadas podem ser encontradas nos Quadros 1, 2 e 3 “Características dos estudos incluídos”. Um estudo (GUDAS *et al.*, 2005) foi relatado em três diferentes artigos (GUDAS *et al.*, 2005; GUDAS *et al.*, 2006; GUDAS *et al.*, 2012), e os dados disponíveis de cada artigo foram extraídos. Nesse manuscrito, referenciaram-se esses três artigos, com diferente tempo de seguimento como GUDAS *et al.* (2005).

Detalhes e dados adicionais dos estudos foram obtidos por contato direto com os autores de dois dos três estudos incluídos (LIM *et al.*, 2012; ULSTEIN *et al.*, 2014). Detalhes dessas informações obtidas estão apresentados no item notas nos Quadros 1, 2 e 3 “Características dos estudos incluídos”. Todos os estudos foram publicados no idioma inglês.

### 5.2.1. Desenho dos estudos incluídos

Os três estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados controlados paralelos. Os protocolos ou documentos de registro prévios à publicação não estavam disponíveis.



<b>QUADRO 1. Características dos estudos incluídos</b>	
<b>1.1. GUDAS 2005</b>	
<b>MÉTODO</b>	<p>Ensaio clínico randomizado: utilizou envelopes opacos e selados. Os participantes foram acompanhados por três anos (primeiro e segundo artigos) e por dez anos (terceiro artigo). Os avaliadores dos desfechos não estavam cientes sobre a sequência de alocação (mascarados).</p> <p>Local do estudo: Hospital Universitário de Kaunas, Kaunas, Lituânia.</p> <p>Recrutamento: 1998 a 2002</p>
<b>PARTICIPANTES</b>	<p><b>Participantes:</b> 60 atletas com lesão sintomática isolada da cartilagem do joelho foram randomizados para o tratamento com mosaicoplastia (30 participantes) ou microfratura (30 participantes), e 57 foram acompanhados (28 <i>versus</i> 29); três participantes perderam o seguimento do estudo no primeiro ano de seguimento. Média de idade: 24,3 anos (15 a 40 anos).</p> <p><b>Participantes incluídos:</b> adultos atletas com lesão isolada da cartilagem, graus 3 ou 4, segundo a ICRS, lesões sintomáticas devido a defeitos condrais, osteocondrais ou sequela de osteocondrite dissecante, localizados no côndilo femoral medial e lateral, com área de extensão do defeito de 1 cm<sup>2</sup> a 4 cm<sup>2</sup>.</p> <p><b>Participantes excluídos:</b> pacientes com condromalácia difusa ou osteoartrite generalizada, lesões maiores que 4 cm<sup>2</sup> ou menores que 1 cm<sup>2</sup>, pacientes com idade acima de 41 anos e pacientes com qualquer desalinhamento ou instabilidade do joelho.</p> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA: média de 24,6 anos (DP 6,54)</li> <li>- Grupo Microfratura (MF): média de 24,3 anos (DP 6,80)</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA: 19 homens e 9 mulheres</li> <li>- Grupo MF: 17 homens e 12 mulheres</li> </ul> <p><b>Atividade esportiva:</b> Todos os participantes eram atletas.</p> <p>Duração dos sintomas: média 21,3 meses (DP 5,6 meses)</p>
<b>INTERVENÇÃO</b>	<p>Esse estudo incluiu apenas procedimentos artroscópicos. Nenhuma incisão adicional foi utilizada.</p> <p><b>Mosaicoplastia ou Transplante osteocondral autólogo:</b> O procedimento padrão descrito na literatura com o sistema de transferência osteocondral autóloga artroscópica (OATS; Arthrex®). Uma média de 4,3 cilindros (<i>plugs</i>) osteocondrais (variação de 3 a 6) foi utilizada por cirurgia.</p> <p><b>Microfratura:</b> O procedimento de microfratura padrão para lesões de defeito na cartilagem foi realizado. Quando o defeito osteocondral causado pela osteocondrite dissecante foi tratado, os fragmentos foram</p>

	<p>removidos e desbridados, e, em seguida, a microfratura foi realizada.</p> <p><b>Co-intervenção:</b></p> <p>Ambos os grupos foram submetidos ao mesmo programa de reabilitação. Nas primeiras semanas a amplitude de movimento completa foi enfatizada. O aparelho de movimento passivo contínuo (CPM) não foi realizado em nenhum grupo. Todos os participantes foram orientados a caminhar com muletas, sem descarga de peso durante 4 semanas. Descarga de peso parcial (20 Kg) foi permitida após quatro semanas. O uso de <i>brace</i> pós-operatório não foi recomendado. Após oito semanas, os participantes progrediram para a descarga de peso total. Dependendo do quadro clínico, os participantes foram autorizados a voltar, gradualmente, para as atividades esportivas entre 4 e 6 meses após a cirurgia.</p>
<b>DESFECHO</b>	<p><b>Desfechos Primários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Escore ICRS (IKDC 2000);</li> <li>- Escore HSS;</li> <li>- Falha: cirurgia de revisão;</li> <li>- Complicação: infecção.</li> </ul> <p><b>Desfechos secundários:</b></p> <p>Nível de Atividade Física: Escala <i>Tegner Activity Scale</i> e ICRS.</p> <p>Qualidade da cartilagem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artroscopia de revisão (<i>second-look</i>): avaliações macroscópicas (classificação de ICRS) e biópsia;</li> <li>- Ressonância Nuclear Magnética: observação do sistema de classificação do reparo da cartilagem (MOCART) (MARLOVITS <i>et al.</i>, 2006)<sup>2</sup>.</li> </ul>
<b>NOTAS</b>	Nenhum dado adicional foi obtido, após três tentativas de contato com os diversos autores.

QUADRO 2. Características dos estudos incluídos	
2.1. LIM 2012	
<b>MÉTODO</b>	<p>Ensaio clínico randomizado: utilizou envelopes opacos e selados</p> <p>Os participantes foram acompanhados por, no mínimo, três anos (média 5,7 anos, variando de 3 a 10; média de 6,3 anos; variando de 3,2 a 10,5 anos para a comparação incluída na revisão). Os avaliadores dos desfechos não estavam cientes sobre a sequência de alocação (mascarados).</p> <p>Local do estudo: Hospital Universitário da Coréia, Hospital Guro, Coréia do Sul.</p>

	Recrutamento: 2000 a 2008
PARTICIPANTES	<p><b>Participantes:</b> o seguimento dos pacientes (<i>follow-up</i>) foi relatado em 51 indivíduos com lesão sintomática isolada da cartilagem do joelho; randomizados para o tratamento com mosaicoplastia (22 participantes) ou microfratura (29 participantes, 30 joelhos). Média da idade 31,8 anos (18 a 42 anos).</p> <p><b>Participantes incluídos:</b> pacientes com lesão isolada da cartilagem, graus 3 ou 4, segundo a classificação de <i>Outerbridge (OUTERBRIDGE, 1961) (apêndices)</i>, localizados no côndilo femoral medial ou lateral, com área de extensão do defeito de 1 a 4 cm<sup>2</sup>. Um paciente do grupo microfratura teve ambos os joelhos incluídos no estudo.</p> <p><b>Participantes excluídos:</b> os autores do estudo não estabeleceram critérios claros de exclusão, mas dos 109 participantes incluídos no estudo (3 grupos de tratamento), 29 foram excluídos por não completarem o seguimento do estudo (4 foram perdidos e 2 morreram), enquanto 11 pacientes foram excluídos, pois foram submetidos a um procedimento artroscópico secundário para tratar lesões ligamentares ou meniscais ou infecção intra-articular. Os participantes excluídos pertenciam aos três grupos de intervenção (microfratura, mosaicoplastia e implante autólogo de condrocitos), porém o número de participantes excluídos de cada grupo não foi relatado. Os dados demográficos e dos desfechos foram baseados em 51 participantes (52 joelhos), após a exclusão.</p> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA: média de 30,4 anos ( 20 a 39);</li> <li>- Grupo Microfratura (MF): média de 32,9 anos (22 a 42).</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA: 12 homens e 10 mulheres;</li> <li>- Grupo Microfratura: 17 homens e 12 mulheres.</li> </ul> <p><b>Extensão da lesão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA (área média): 2,75 cm<sup>2</sup> (1,0 a 5,4);</li> <li>- Grupo Microfratura (área média): 2,77 cm<sup>2</sup> (1,2 a 3,6).</li> </ul> <p><b>Atividade esportiva:</b> Escore de Atividade Física <i>Tegner</i> avaliado no pré-operatório:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA: (média): 2,7 (<math>\pm 1,5</math>);</li> <li>- Grupo Microfratura (média): 2,8 (<math>\pm 1,4</math>).</li> </ul> <p>Duração dos sintomas não especificada.</p>

<p><b>INTERVENÇÃO</b></p>	<p>Esse estudo incluiu apenas procedimentos artroscópicos.</p> <p><b>Mosaicoplastia ou Transplante osteocondral autólogo:</b> O procedimento realizado foi descrito. Depois de todo desbridamento da cartilagem lesada, o tamanho da lesão foi medido através de uma sonda calibrada. No preparo da lesão, o instrumental da área receptora foi colocado perpendicularmente à lesão. A área doadora foi preparada com o instrumental específico também respeitando a perpendicularidade. Os cilindros (<i>plugs</i>) retirados eram 0,1mm maiores em diâmetro para garantir a fixação sob impacção na área receptora. Os enxertos foram inseridos a fim de evitar desníveis em relação a cartilagem adjacente. Foram utilizados cilindros de 4, 6 e 8 mm de diâmetro. Todos os cilindros foram colocados no mesmo nível da cartilagem adjacente.</p> <p><b>Microfratura:</b> O procedimento de microfratura padrão foi realizado. Fragmentos cartilaginosos remanescentes do osso subcondral foram desbridados totalmente com curetas artroscópicas e <i>shaver</i>. Túneis cônicos de 0,5 mm a 1 mm de diâmetro e 4 mm de profundidade foram feitos ao longo do defeito a uma distância de 3 mm a 4 mm entre os túneis, mediante a utilização de punção artroscópica (<i>ice pick</i>).</p> <p><b>Mosaicoplastia ou Transplante osteocondral autólogo:</b> Procedimento padrão realizado artroscopicamente.</p> <p><b>Microfratura:</b> Procedimento padrão realizado artroscopicamente.</p> <p><b>Co-intervenções:</b> Ambos os grupos foram submetidos ao mesmo programa de reabilitação. Os pacientes foram orientados a utilizar o aparelho de movimento passivo contínuo de 2 a 4 horas por dia, durante 6 a 8 semanas. A descarga de peso parcial com apoio dos dedos, liberada após 6 a 8 semanas. A descarga de peso total teve início após 8 semanas, e o paciente poderia retornar ao trabalho. As atividades de vida diária foram liberadas após 4 a 6 meses.</p>
<p><b>DESFECHO</b></p>	<p><b>Desfechos Primários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Escore Lysholm;</li> <li>- Escore HSS;</li> <li>- Falha: cirurgia de revisão.</li> </ul> <p><b>Desfechos secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nível de Atividade Física: Escala <i>Tegner Activity Scale</i>;</li> </ul>

	<p>- Qualidade da cartilagem: Artroscopia de revisão (<i>second-look</i>): avaliações macroscópicas (graus ICRS);</p> <p>Ressonância Nuclear Magnética: sistema de classificação <i>Outerbridge</i>.</p>
<b>NOTAS</b>	<p>O terceiro grupo de tratamento desse estudo (transplante autólogo de condrocitos) não foi incluído nessa revisão. Esse estudo também baseou o poder da análise em um desfecho secundário (avaliação artroscópica), em vez dos desfechos funcionais.</p> <p>O autor de contato forneceu informações adicionais por e-mail: a mosaicoplastia foi realizada artroscopicamente; foi utilizado um programa de computador para a geração da sequência de alocação e não houve registro de protocolo prévio do estudo.</p>

### QUADRO 3. Características dos estudos incluídos

#### 3.1. Ulstein 2014

<b>MÉTODO</b>	<p>Ensaio clínico randomizado: os participantes foram randomizados em blocos; a alocação foi mantida em envelopes opacos e selados. Não houve mascaramento na avaliação dos desfechos primários. Os participantes foram acompanhados por 9,8 anos (variando de 4,9 a 11,4).</p> <p>Local do estudo: três hospitais na Noruega: Hospital Martina Hansens, Bærum; Hospital da Universidade de Oslo, Oslo; Hospital Universitário <i>Akershus</i> da Universidade de Oslo.</p> <p>Recrutamento: novembro de 2000 a junho 2006.</p>
<b>PARTICIPANTES</b>	<p><b>Participantes:</b> 25 adultos com lesão condral do joelho foram randomizados para o tratamento com mosaicoplastia (14 participantes) ou microfratura (11 participantes). Todos foram acompanhados até o término do estudo.</p> <p><b>Participantes incluídos:</b> adultos com lesão isolada da cartilagem, ICRS graus 3 e 4, lesão sintomática devido a defeito osteocondral ou lesões localizadas no côndilo femoral ou na tróclea, com extensão de 2 a 6 cm<sup>2</sup> e profundidade maior que 10 mm. Os participantes com idade entre 18 e 50 anos, com escore de Lysholm &lt;80 e de Tegner &lt;6.</p> <p><b>Participantes excluídos:</b> pacientes com sinal radiográfico de osteoartrite (OA), desalinhamento importante, instabilidade ou lesão ligamentar, déficit de extensão maior que 3°, déficit de flexão mais que 5°, lesão condral no platô tibial ou patela, graus 3 ou 4, de acordo com o ICRS. Pacientes com lesão do joelho contralateral</p>

	<p>que poderia influenciar sua capacidade de seguir o protocolo de reabilitação.</p> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA: média de 32,7 anos (DP 7,8);</li> <li>- Grupo Microfratura (MF): média de 31,7 anos (DP 8,0).</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA: 8 homens e 6 mulheres;</li> <li>- Grupo MF: 6 homens e 5 mulheres.</li> </ul> <p><b>Extensão da lesão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA (área média): 3,0 cm<sup>2</sup> (2,0 a 6,0);</li> <li>- Grupo MF (área média): 2,6 cm<sup>2</sup> (2,0 a 5,2).</li> </ul> <p><b>Atividade esportiva:</b> Escore de Atividade Física <i>Tegner</i> avaliado no pré-operatório:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA (média): 2,5 (0 a 4);</li> <li>- Grupo MF (média): 2,8 (0 a 4).</li> </ul> <p><b>Duração dos sintomas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Mosaicoplastia / TOA (média): 75,8 (DP 73,5) meses;</li> <li>- Grupo MF (média): 111 (75,8) meses.</li> </ul>
INTERVENÇÃO	<p>Nesse estudo, as cirurgias de mosaicoplastia / TOA foram realizadas através de artrotomia parapatelar medial ou artrotomia, minimamente invasiva; e as de microfratura, por via artroscópica.</p> <p><b>Mosaicoplastia ou Transplante osteocondral autólogo:</b></p> <p>Foi seguido o procedimento padrão descrito na literatura com fixação sob impacção (<i>press-fit</i>) (Acufex: Smith &amp; Nephew®). A mosaicoplastia /TOA foi realizada através de artrotomia parapatelar medial ou artrotomia minimamente invasiva, dependendo do tamanho e da localização da lesão. O desbridamento foi feito de forma semelhante ao descrito para microfratura. O procedimento da mosaicoplastia/TOA foi realizado para a obtenção de pequenos enxertos osteocondrais cilíndricos (3,5; 4,5 ou 6,6 mm de diâmetro). No final do procedimento, o joelho foi movimentado em toda sua amplitude para checar a estabilidade dos cilindros osteocondrais.</p> <p><b>Microfratura:</b></p> <p>A cirurgia foi artroscópica e seguiu os procedimentos padrões. O desbridamento de toda a cartilagem danificada e instável foi realizado, para obter as extremidades estáveis e saudáveis da cartilagem. Uma punção artroscópica (<i>ice pick</i>; Linvatec®) foi então usada para executar vários furos de cerca de 3 a 4 mm. A profundidade dos furos foi considerada adequada quando gotículas de gorduras surgiram do osso subcondral.</p> <p><b>Co-intervenções:</b></p>

	<p>Ambos os grupos foram submetidos ao mesmo programa de reabilitação. Todos os participantes foram hospitalizados por, no mínimo, 5 dias. O aparelho de movimento passivo contínuo (Kinetec®) foi utilizado por 3 a 4 horas, 2 vezes ao dia, nos primeiros 5 dias pós-operatório. Crioterapia e compressão (<i>Aircast Knee Cryo/Cuff®</i>) foram aplicadas nos 2 primeiros dias pós-operatórios. A descarga de peso máxima de 15 kg a 20 kg foi autorizada após 6 semanas, com a interrupção gradual do uso de muletas até 8 semanas. A partir de 8 semanas, a progressão para a descarga de peso total foi incentivada. A reabilitação, guiada pelo fisioterapeuta, foi iniciada, imediatamente, após a cirurgia e continuada por um período mínimo de seis meses. Os participantes foram liberados ao retorno das atividades após 6 meses. No entanto, a participação em esportes de contato, competitivo ou outras atividades que poderiam expor o joelho a forças de torção foram desencorajadas até 12 meses após a cirurgia.</p>
<b>DESFECHO</b>	<p><b>Desfechos Primários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Escore Lysholm;</li> <li>- Escore KOOS;</li> <li>- Falha: cirurgia de revisão (mosaicoplastia, osteotomia proximal da tibia, corpo livre, desbridamento e artroplastia do joelho);</li> <li>- Complicações: não houve relato de complicações.</li> </ul> <p><b>Desfechos secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nível de Atividade Física: Escala <i>Tegner Activity Scale</i>;</li> <li>- Qualidade da cartilagem: Avaliação radiográfica de artrose, de acordo com os critérios de <i>Kellgreen and Lawrence</i>.</li> </ul>
<b>NOTAS</b>	<p>Esse estudo apresentou poder insuficiente para o desfecho principal. Apoio de pesquisa do Hospital Universitário <i>Akershus</i> e da Fundação de <i>Sophies Minde</i>. O autor de contato forneceu informações adicionais e dados via e-mail, incluindo dados brutos, a partir dos quais foi possível extrair os resultados dos escores KOOS qualidade de vida, KOOS dor e Tegner.</p> <p>Informações dos autores: “Nós não realizamos o mascaramento dos participantes e da equipe uma vez que as cirurgias de microfratura foram realizadas artroscopicamente, e a mosaicoplastia, por meio da técnica minimamente invasiva. A ferida operatória/cicatriz foi diferente nos dois grupos”. “Em relação aos desfechos, a equipe (fisioterapeutas e ortopedistas) foi mascarada ao avaliar as radiografias (anônimas), utilizando sistema de classificação de <i>Kellgeren-Lawrence</i> e ao realizar os testes de resistência com o dinamômetro.”</p>

### 5.2.2. Cenário

Dois estudos foram realizados em um único centro: um na Lituânia (GUDAS *et al.*, 2005) e o outro na Coréia do Sul (LIM *et al.*, 2012). Um estudo (ULSTEIN *et al.*, 2014) foi multicêntrico conduzido em três hospitais, na Noruega. Nos três estudos o período de recrutamento dos pacientes durou vários anos: 1998 a 2002 (GUDAS *et al.*, 2005); 2000 a 2008 (LIM *et al.*, 2012) e de 2000 a 2006 (ULSTEIN *et al.*, 2014). Dois ensaios tinham dois grupos de tratamento (GUDAS *et al.*, 2005; ULSTEIN *et al.*, 2014). LIM *et al.* (2012) apresentaram três grupos de tratamento, mas os participantes do terceiro grupo, que foram alocados para o implante autólogo de condrócitos, não foram elegíveis para inclusão nessa revisão.

### 5.2.3. Tamanho da amostra

Os estudos relataram resultados para um total de 133 participantes. O estudo de GUDAS *et al.* (2005) randomizou 60 pessoas e relatou resultados para 57 que finalizaram o estudo. LIM *et al.* (2012) randomizaram 109 pessoas em três grupos, mas não informaram os números atribuídos a cada grupo de randomização. Quarenta participantes (37%) foram excluídos, deixando 51 participantes (52 joelhos) no seguimento do estudo, nos dois grupos de



tratamento relevantes para essa revisão. ULSTEIN *et al.* (2014) randomizaram e relataram resultados para 25 participantes.

#### 5.2.4. Participantes

O Quadro 4 “Características de Base dos estudos incluídos” apresenta o resumo das principais características dos participantes de cada estudo. GUDAS *et al.* (2005) incluíram indivíduos jovens (média de idade de 24,4 anos) e atletas de competição, desses, 63% eram do gênero masculino. LIM *et al.* (2012) incluíram indivíduos com média de idade de 28,5 anos, dos quais 57% eram do gênero masculino. ULSTEIN *et al.* (2014) incluíram indivíduos mais velhos (média de idade de 32,3 anos), e 56% eram do gênero masculino. A participação nos esportes não foi descrita diretamente nesses dois estudos. GUDAS *et al.* (2005) incluíram participantes com lesão isolada da cartilagem, graus 3 ou 4, de acordo com a classificação ICRS, lesões sintomáticas devido ao defeito condral e osteocondral, incluindo osteocondrite dissecante e com o defeito localizado nos côndilos femorais medial e lateral (1 a 4 cm<sup>2</sup> de área de extensão da lesão). LIM *et al.* (2012) incluíram participantes com lesão sintomática graus 3 e 4, de acordo com a classificação *Outerbridge*; lesões nos côndilos femorais medial ou lateral e área de extensão do defeito de 1 a 4 cm<sup>2</sup>. Esse estudo incluiu um participante com lesão bilateral da cartilagem. ULSTEIN *et al.* (2014) incluíram indivíduos com lesão isolada da cartilagem, graus 3 ou 4, de acordo com a classificação ICRS; lesões sintomáticas, devido ao defeito condral ou

osteocondral ou lesões localizadas nos côndilos femorais medial ou lateral, com 2 a 6 cm<sup>2</sup> de área de extensão da lesão e profundidade maior que 10 mm.

### **5.2.5. Intervenções**

Os três estudos incluídos compararam a mosaicoplastia à microfratura. Entretanto, nenhum estudo avaliou a técnica de perfuração ou transplante osteocondral homólogo. GUDAS *et al.* (2005) e LIM *et al.* (2012) relataram que ambos os procedimentos foram realizados de maneira artroscópica. ULSTEIN *et al.* (2014) utilizaram a artrotomia minimamente invasiva. A reabilitação, considerada uma co-intervenção, foi semelhante nos dois grupos de participantes nos três estudos; no entanto, cada estudo adotou um protocolo diferente de reabilitação (ver Quadros 1,2 e 3) “Características dos estudos incluídos”. GUDAS *et al.* (2005) não utilizaram o aparelho de movimento passivo contínuo (CPM), enquanto LIM *et al.* (2012) e ULSTEIN *et al.* (2014) utilizaram esse equipamento.

<b>QUADRO 4. Características de base dos estudos incluídos</b>								
<b>ESTUDO</b>	<b>Nº DA AMOSTRA (DADOS DE BASE)</b>	<b>MÉDIA DE IDADE (ANOS)</b>	<b>HOMENS (%)</b>	<b>ESPORTES</b>	<b>GRAU DO DEFEITO</b>	<b>LESÃO (CM<sup>2</sup>) A AMPLITUDE E MÉDIA EM CM2</b>	<b>LESÃO TRAUMÁTICA (%)</b>	<b>DURAÇÃO MÉDIA DOS SINTOMAS (MESES)</b>
<b>GUDAS 2005</b>	57	24,4	36 (63)	Todos	ICRS 3 ou 4 <sup>b</sup>	1,0 a 4,0 <sup>b</sup> Média 2,78	32 (56)	21,3
<b>LIM 2012</b>	51 <sup>c</sup>	28,5	29 (57)	?	<i>Outerbridge</i> 3 ou 4 <sup>b</sup>	1,0 a 4,0 Média 2,76	? <sup>d</sup>	?
<b>ULSTEIN 2014</b>	25	32,3	14 (56)	Todos, com escore Tegner < 6 <sup>b</sup>	ICRS 3 ou 4 <sup>b</sup>	2,0 a 6,0 Média 2,82	11 (44)	91,3

<sup>a</sup> Lesões únicas

<sup>b</sup> critérios de inclusão

<sup>c</sup> 52 joelhos

<sup>d</sup> lesão isolada, sem outras lesões do joelho

### 5.2.6. Desfechos

Todos os estudos relataram a maioria dos desfechos primários listados, protocolo de GRACITELLI *et al.* (2013) (apêndices). A função do joelho foi avaliada por pelo menos dois instrumentos validados (escores ICRS, HSS, Lysholm e/ou KOOS). A qualidade de vida foi avaliada no estudo de ULSTEIN *et al.* (2014), por meio do domínio qualidade de vida do escore KOOS (*KOOS QoL*). A falha do tratamento e os eventos adversos também foram avaliados em todos os estudos. Os eventos adversos relatados foram recidiva dos sintomas e cirurgia de revisão; a infecção superficial também foi incluída como um efeito adverso de curto prazo no estudo de GUDAS *et al.* (2005).

Os desfechos secundários foram relatados em alguns estudos. ULSTEIN *et al.* (2014) avaliaram a intensidade da dor por meio do domínio dor, mediante o escore KOOS (*KOOS pain*). O nível de atividade física dos participantes foi avaliado em todos os estudos pelo escore *Tegner*, GUDAS *et al.* (2005) acrescentaram outro escore (*ICRS*) para quantificar o nível de atividade física, e ULSTEIN *et al.* (2014) também utilizaram o domínio específico para esportes e atividades recreacionais do escore KOOS (*KOOS Sport/Recreational*). A qualidade da cartilagem foi avaliada de forma diferente nos três ensaios. GUDAS *et al.* (2005) classificaram o aspecto macroscópico de maneira artroscópica, de acordo com a classificação de *ICRS*, realizaram biópsia em alguns casos, além de analisar os achados da ressonância magnética (MOCART), e os radiográficos segundo *Kellgren e Lawrence* (KELLGREN, 1957; KESSLER, 1998). LIM *et al.* (2012) também realizaram artroscopia de

revisão (*second-look*) com base no grau de ICRS em alguns participantes, e analisaram alguns participantes por meio da classificação de *Outerbridge* pela ressonância magnética (OUTERBRIDGE, 1961; POTTER, 1998). ULSTEIN *et al.* (2014) relataram a avaliação radiográfica com base nos critérios *Kellgren e Lawrence*. ULSTEIN *et al.* (2014) também mensuraram a força muscular isocinética do quadríceps e isquiotibiais, porém esse desfecho não foi listado no protocolo e, portanto, não incluído nessa revisão.

#### **5.2.6.1. Tempo de avaliação dos desfechos**

Os três artigos de GUDAS *et al.* (2005) relataram os resultados em diferentes tempos de seguimento, variando de curto a longo prazo. O primeiro, publicado em 2005, descreveu os resultados de 3 anos de acompanhamento (média de 37 meses); o segundo, publicado em 2006, descreveu os resultados de 1, 2 e 3 anos de acompanhamento; e o terceiro, publicado em 2014, mostrou resultados de 10,4 anos (variando de 9 a 11 anos) de seguimento. LIM *et al.* (2012) relataram resultados primários e secundários, principalmente de longo prazo (média de 6,3 anos, variando de 3,2 a 10,5 anos); ULSTEIN *et al.* (2014), também mostraram resultados de longo prazo (média de 9,8 anos, faixa de 4,9 a 11,4 anos).

### **5.3. Estudos excluídos**

Apenas um estudo foi excluído (PEARSALL *et al.*, 2014) devido a não randomização dos participantes, conforme descrito previamente

### **5.4. Risco de viés nos estudos incluídos**

As avaliações do risco de viés dos estudos realizados pelos autores dessa revisão foram apresentadas no Quadro 5, 6 e 7 “Características dos vieses dos estudos incluídos” para cada domínio e resumidas por estudo na Figura 2. Após o contato com os autores dos ensaios clínicos, dois forneceram informações sobre a geração da sequência de alocação (LIM *et al.*, 2012; ULSTEIN *et al.*, 2014), sobre a falta de mascaramento para os desfechos funcionais e o mascaramento para a classificação radiográfica em ULSTEIN *et al.* (2014).

#### 5.4.1. Alocação (viés de seleção)

O processo de geração da sequência de randomização foi descrito adequadamente em dois estudos (LIM *et al.*, 2012; ULSTEIN *et al.*, 2014), ambos considerados com “baixo risco de viés” para esse domínio. No estudo de GUDAS *et al.* (2005), o método de randomização não foi especificado, e esse foi julgado como “risco incerto de viés”. Envelopes opacos e selados foram utilizados em dois estudos (GUDAS *et al.*, 2005; ULSTEIN *et al.*, 2014), mas apenas um (ULSTEIN *et al.*, 2014) forneceu informações suficientes sobre o sigilo da alocação por meio de envelopes numerados em sequência. Sendo assim, o estudo de GUDAS *et al.* (2005), foi classificado como tendo “risco incerto de viés”, e ULSTEIN *et al.* (2014), “baixo risco de viés”. LIM *et al.* (2012) descreveram o uso de envelopes selados, mas não forneceram qualquer outra informação para garantir o sigilo ou ocultação da alocação. Além disso, LIM *et al.* (2012) relataram que 4 participantes não concordavam com o grupo de alocação, inicialmente alocado, e desejaram mudar a intervenção a serem submetidos e, por esse motivo, o estudo foi considerado como sendo de “alto risco de viés”, para esse domínio.

#### 5.4.2. Blindagem (viés de performance e viés de detecção)

O mascaramento dos cirurgiões não foi possível devido às diferenças inerentes aos procedimentos. Assim, os três estudos foram classificados como tendo “risco incerto de viés”. GUDAS *et al.* (2005) relataram adequadamente que os participantes e os avaliadores dos desfechos foram mascarados. Os autores afirmaram que foram realizadas técnicas somente artroscópicas. LIM *et al.* (2012) também realizaram todos os procedimentos por artroscopia, e descreveram que os avaliadores dos desfechos foram mascarados. Ambos os estudos foram classificados como tendo “baixo risco de viés” de detecção. ULSTEIN *et al.* (2014) realizaram o procedimento de mini-artrotomia no grupo mosaicoplastia e, de acordo com a cicatriz apresentada no joelho, provavelmente, os participantes e a equipe poderiam estar cientes do tipo de cirurgia realizada. ULSTEIN *et al.* (2014) confirmaram por e-mail que a avaliação dos desfechos funcionais não foi mascarada, sendo o desfecho primário classificado como “alto risco de viés” de detecção. Todos os estudos relataram mascaramento da avaliação dos achados radiológicos (imagem por ressonância magnética e radiografia) e das avaliações histológicas.



### **5.4.3. Dados sobre os resultados incompletos (viés de atrito)**

ULSTEIN *et al.* (2014) não relataram perdas de participantes no seguimento do estudo, e GUDAS *et al.* (2005) relataram perdas pequenas e equilibradas entre os grupos (dois no grupo mosaicoplastia e um no grupo microfratura). LIM *et al.* (2012) tiveram 40 participantes excluídos (37% dos 109 incluídos de três grupos), após a randomização e não indicou o número de participantes randomizados para cada grupo. GUDAS *et al.* (2005) e ULSTEIN *et al.* (2014) foram classificados como sendo de “baixo risco de viés” de atrito, e LIM *et al.* (2012) como “alto risco de viés”.

### **5.4.4. Relato seletivo (viés de reportagem)**

Nenhum dos três estudos forneceu um protocolo ou registro prévio do estudo. GUDAS *et al.* (2005) e ULSTEIN *et al.* (2014) foram classificados como tendo “risco incerto de viés” para esse domínio, mas LIM *et al.* (2012)

Apresentaram “alto risco”, devido à exclusão de alguns pacientes sob a alegação de não ter coletado os escores funcionais adequadamente. Cabe destacar que não foram fornecidas informações suficientes para julgar se os dois subgrupos, apresentados por GUDAS *et al.* (2005), foram pré-especificados, o que reforça a classificação de “risco incerto de viés”.

### 5.4.5. Outras fontes potenciais de viés

Nenhum estudo foi patrocinado pela indústria de dispositivos médicos. ULSTEIN *et al.* (2014) receberam um financiamento de instituições sem fins lucrativos, do Hospital Universitário *Akershus* e da Fundação de *Sophies Minde*. Nenhum dos estudos incluídos pareceu ter sido influenciado por outras fontes de financiamento.

	Ulstein 2014	Lim 2012	Gudas 2005
Geração da sequência de randomização	+	+	?
Ocultação da alocação	+	-	?
Cegamento dos participantes e dos pesquisadores	?	?	?
Cegamento dos avaliadores de resultados	-	+	+
Resultados incompletos (perda de seguimento)	+	-	+
Reportagem seletiva	?	-	?
Outros vieses	+	?	+

**FIGURA 2.** Resumo do risco de viés dos estudos: como o risco de viés de cada estudo foi considerado.

<b>QUADRO 5. Características dos vieses dos estudos incluídos</b>		
<b>3.1. Gudas 2005</b>		
<b>TIPO DE VIÉS</b>	<b>RISCO CONSIDERADO</b>	<b>MOTIVOS</b>
<b>SELEÇÃO</b>	Incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração de sequência para permitir o julgamento.
<b>SELEÇÃO (ALOCAÇÃO)</b>	Incerto	Envelopes opacos e selados foram usados; menção inadequada sobre a ocultação.
<b>PERFORMANCE</b>	Incerto	Os participantes foram mascarados para a intervenção, mas os cirurgiões não puderam ser mascarados para as diferentes intervenções.
<b>DETECÇÃO</b>	Baixo	Um avaliador cego realizou as avaliações dos desfechos no pré-operatório e no seguimento dos pacientes.
<b>ATRITO</b>	Baixo	O número de dados ausentes foi equilibrado entre os grupos. Apenas três participantes (2 mosaicoplastia: 1 microfratura) deixaram o seguimento do estudo.
<b>RELATO</b>	Incerto	O protocolo do estudo não está disponível.
<b>OUTROS</b>	Baixo	O estudo pareceu estar livre de outras fontes de viés.

<b>QUADRO 6. Características dos vieses dos estudos incluídos</b>		
<b>3.2. Lim 2012</b>		
<b>TIPO DE VIÉS</b>	<b>RISCO CONSIDERADO</b>	<b>MOTIVOS</b>
<b>SELEÇÃO</b>	Baixo	Não foi descrito no artigo e, portanto, considerado incerto devido à falta de informação. O autor do estudo foi contatado e relatou que a randomização foi feita por um programa de computador.
<b>SELEÇÃO (ALOCAÇÃO)</b>	Alto	Envelopes lacrados estavam preparados, mas não havia informação se esses eram opacos. Quatro pacientes foram excluídos devido a sua escolha de procedimento cirúrgico influenciarem a alocação para os grupos.
<b>PERFORMANCE</b>	Incerto	Os participantes foram mascarados para a intervenção, mas os cirurgiões não puderam ser mascarados para as diferentes intervenções.
<b>DETECÇÃO</b>	Baixo	Um avaliador cego para o procedimento cirúrgico escolhido realizou as avaliações dos desfechos.
<b>ATRITO</b>	Alto	109 participantes (120 joelhos) foram recrutados e divididos em 3 grupos. Desses, o autor excluiu 29 participantes (4 perdas de seguimento, 23 não tiveram escores funcionais coletados adequadamente em 1, 6, 12, 24 e 36 meses de pós-operatório, e 2 participantes morreram). Outros 11 participantes também foram excluídos, pois foram submetidos a subsequentes procedimentos artroscópicos, que, segundo o autor, não estavam relacionados com o procedimento de cartilagem, tais como lesões ligamentares, lesões meniscais e infecção articular. Os números randomizados para os grupos mosaicoplastia e a microfratura não foram fornecidos.
<b>RELATO</b>	Alto	O protocolo do estudo não foi registrado. Os resultados foram avaliados em intervalos regulares antes de 3 anos, e os participantes que não apresentaram escores funcionais adequados em 1, 6, 12, 24 e 36 meses de pós-operatório foram excluídos.
<b>OUTROS</b>	Incerto	Um participante teve os dois joelhos incluídos no estudo.

<b>QUADRO 7. Características dos vieses dos estudos incluídos</b>		
<b>3.3. Ulstein 2014</b>		
<b>TIPO DE VIÉS</b>	<b>RISCO CONSIDERADO</b>	<b>MOTIVOS</b>
<b>SELEÇÃO</b>	Baixo	A randomização em blocos foi realizada com grupos de 10 participantes.
<b>SELEÇÃO (ALOCAÇÃO)</b>	Baixo	Envelopes sequencialmente numerados, opacos e selados foram usados.
<b>PERFORMANCE</b>	Incerto	Não houve mascaramento dos participantes e da equipe.
<b>DETECÇÃO</b>	Alto	Não houve mascaramento para a avaliação dos desfechos primários.
<b>ATRITO</b>	Baixo	Não houve perda de participantes.
<b>RELATO</b>	Incerto	O protocolo do estudo não está disponível.
<b>OUTROS</b>	Baixo	O estudo recebeu um apoio financeiro do Hospital Universitário <i>Akershus</i> e da Fundação de <i>Sophies Minde</i> . Essa fundação é uma instituição sem fins lucrativos, e o estudo não parece ter sido influenciado por esse apoio financeiro.

## 5.5. Efeitos da Intervenção

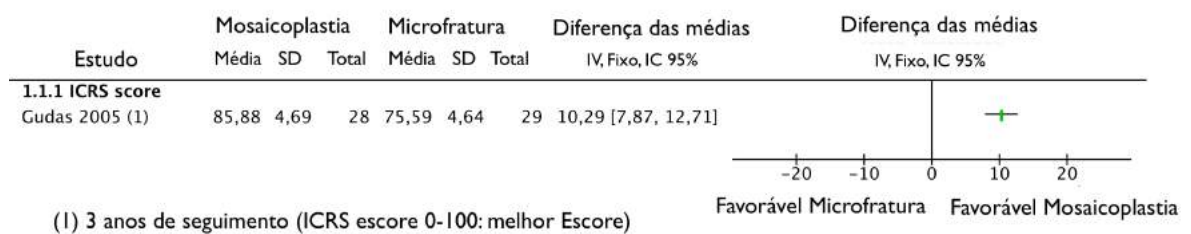
Todos os estudos incluídos compararam mosaicoplastia com microfratura. Os resultados foram analisados de acordo com os achados globais dos estudos, incluindo os desfechos primários e secundários. Quando disponíveis, os dados separados dos desfechos “função”, “eventos adversos” e “retorno às atividades diárias normais” foram apresentados em três períodos de tempo: curto prazo (até um ano); intermediário (um até cinco anos); e longo prazo (cinco anos ou mais). Quando os estudos incluíram mais de uma forma de mensuração para o desfecho função, os escores ICRS e Lysholm foram escolhidos ao invés dos escores HSS e KOOS. O escore Lysholm é o mais utilizado na literatura, além disso, a apresentação da pontuação geral do KOOS, ou seja, a contagem dos cinco domínios separados que compõem o escore, não é recomendada.

### **Análise global: microfratura *versus* mosaicoplastia**

#### **5.5.1. Avaliação Funcional**

Apenas um estudo (GUDAS *et al.*, 2005) demonstrou resultados de médio prazo, e os três estudos apresentaram resultados de longo prazo, embora a variação de tempo descrita por LIM *et al.* (2012) tenha sido de 3 a 10,5 anos.

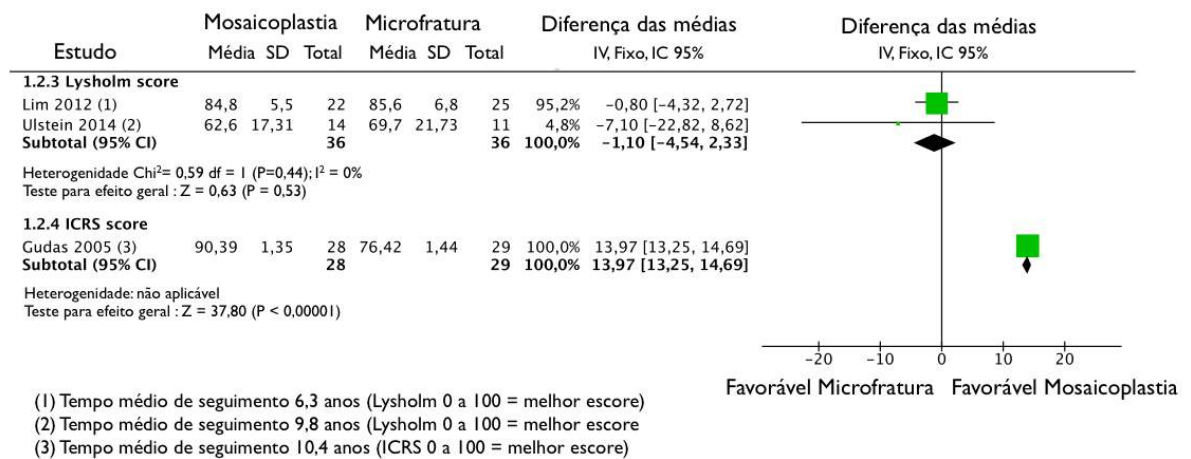
Ao avaliar a função por meio do escore ICRS (0 a 100; melhor pontuação), GUDAS *et al.* (2005) (57 participantes) encontraram diferença estatisticamente significativa e, clinicamente, relevante a favor da mosaicoplastia, após um ano (DM 10,29, IC 95% 7,87 a 12,71; vide Figura 3). Essa diferença se manteve após três anos do tratamento (média de 89 *versus* 75;  $P < 0,001$ ).



**FIGURA 3. Análise da função pelo escore de ICRS com**

Os outros dois estudos avaliaram a função por meio do escore Lysholm (0 a 100; melhor pontuação).

A meta-análise para o desfecho função, utilizando o escore Lysholm (LIM *et al.*, 2012; ULSTEIN *et al.*, 2014), não mostrou diferença clínica importante entre os grupos (DM -1,10, IC 95% -4,54 a 2,33; 72 participantes; vide Figura 4).



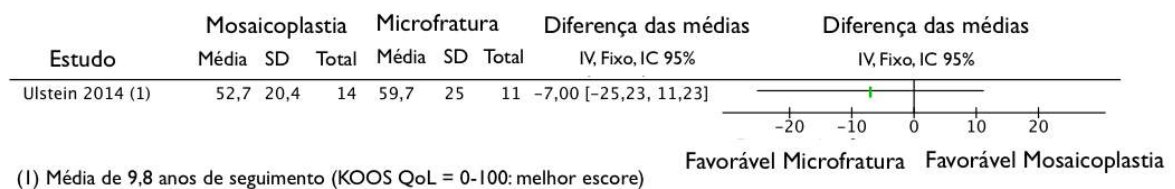
**FIGURA 4. Meta-análise da função pelo escore de ICRS e escore de Lysholm com seguimento maior que 5 anos.**

GUDAS et al. (2005) apresentaram dados do desfecho função para dois subgrupos, de acordo com a etiologia da lesão: lesão traumática (apenas lesões condrais) ou osteocondrite (lesão osteocondral). Como os resultados dos subgrupos foram muito semelhantes, os dados foram agrupados em meta-análise a fim de produzir um resultado para o grupo como um todo. A médio prazo, os resultados do GUDAS et al. (2005) favoreceram significativamente o grupo mosaicoplastia (DM 13,97, IC 95% 13,25 a 14,69; 57 participantes). Uma vez que os resultados a longo prazo no estudo de GUDAS et al. (2005) foram muito heterogêneos, estatisticamente, dos outros dois ensaios, não foi possível agrupar os dados dos três estudos em meta-análise (vide Figura 4).



### 5.5.2. Qualidade de Vida

ULSTEIN *et al.* (2014) não encontraram evidências a favor de um grupo de intervenção em relação à melhor qualidade de vida a longo prazo, usando o domínio qualidade de vida, do escore KOOS (0 a 100: melhor pontuação): MD -7,00, IC 95% -25,23 a 11,23; 25 participantes) (vide Figura 5). O intervalo de confiança (IC) de 95% da análise cruzou a linha de efeito nulo, fato que não demonstra diferença estatisticamente significativa.



**FIGURA 5. Análise da qualidade de vida com seguimento maior que 5 anos.**

### 5.5.3. Falha do Tratamento e Eventos adversos

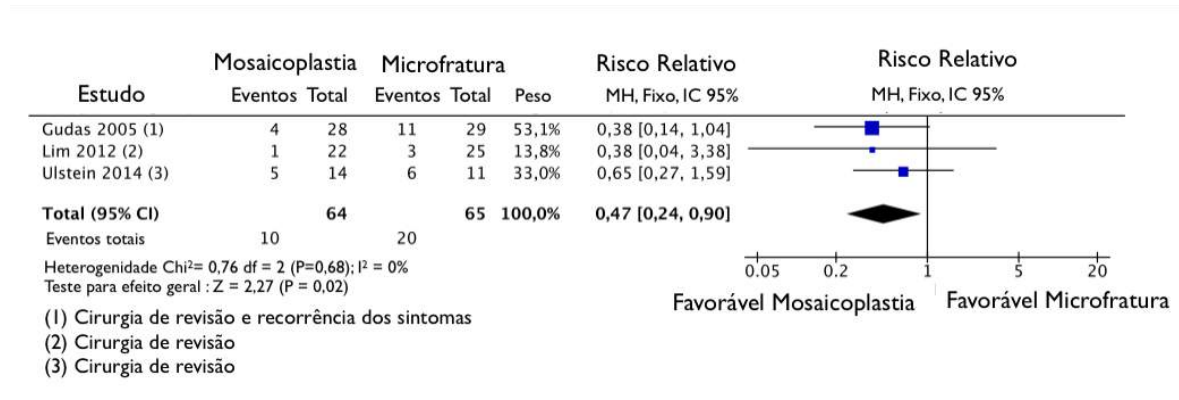
Os três estudos incluídos descreveram falhas no tratamento. Apenas GUDAS *et al.* (2005) forneceram detalhes sobre o momento da falha, enquanto LIM *et al.* (2012) e ULSTEIN *et al.* (2014) relataram apenas aquelas que necessitaram de reoperações, durante o tempo de seguimento. GUDAS *et al.* (2005) relataram que dois participantes do grupo mosaicoplastia apresentaram

infecção superficial, que foram resolvidas com antibiótico. Eles confirmaram que não houve morbidade no sítio doador nesse grupo.

Algumas características específicas foram relatadas nas falhas e cirurgias de revisão. GUDAS *et al.* (2005) demonstraram 10 falhas em até um ano de acompanhamento (1 do grupo mosaicoplastia e 9 do grupo microfratura). Oito pacientes do grupo microfratura foram tratados com subsequente mosaicoplastia. Com seguimento de 5,8 anos, GUDAS *et al.* (2005) apresentou mais 5 falhas (2 do grupo mosaicoplastia e 3 do grupo microfratura) que também foram resolvidas com mosaicoplastia, subsequentemente. Nos estudos de LIM *et al.* (2012) e GUDAS *et al.* (2005), um cilindro (*plug*) osteocondral proeminente foi descrito em cada grupo nos grupos que tiveram falhas. Três pacientes do grupo de microfratura também foram submetidos a nova cirurgia no estudo de LIM *et al.* (2012). ULSTEIN *et al.* (2014) apresentaram 11 pacientes submetidos a nova cirurgias (5 do grupo mosaicoplastia e 6 do grupo microfratura). ULSTEIN *et al.* (2014) relataram que os pacientes submetidos a um segundo procedimento da cartilagem (3 pacientes) e a conversão para artroplastia total do joelho (1 paciente) pertenciam ao grupo de microfratura.

Os resultados agrupados dos três estudos, para o desfecho falha do tratamento relatado a longo prazo, mostrou que os casos de recidiva e reoperação foram significativamente menores no grupo de mosaicoplastia (10/64 *versus* 20/65; RR 0,47 95% IC 0,24 a 0,90; vide Figura 6). A maioria das falhas (10 de 15) no estudo de GUDAS *et al.* (2005) ocorreu após 12 meses de seguimento, e foram em sua maioria por recidiva dos sintomas; todos realizaram a cirurgia de revisão. Esse resultado corresponde a um *NNTH* (número necessário para prejudicar) de 6 (IC 95% 4 a 34); assim, uma pessoa

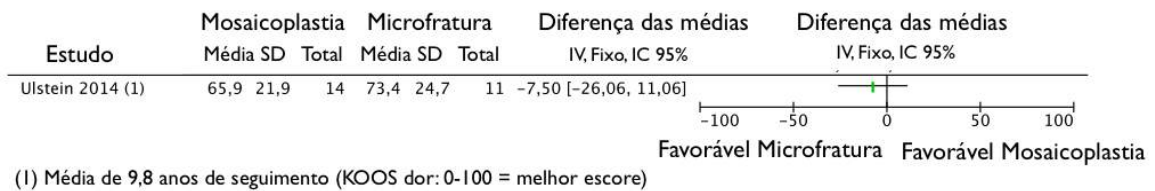
será submetida a cirurgia de revisão para cada seis participantes operados pela técnica de microfratura em vez da mosaicoplastia, após mais de 10 anos de seguimento.



**FIGURA 6. Meta-análise da falha de tratamento e efeito adverso com seguimento maior que 5 anos.**

#### 5.5.4. Intensidade da Dor

Baseado no domínio dor do escore KOOS (0 a 10: melhor pontuação), ULSTEIN *et al.* (2014) não encontraram evidência a favor de uma das intervenções após 8,9 anos de seguimento (DM -7,50, IC 95% -26,06 a 11,06; 25 participantes; vide Figura 7).

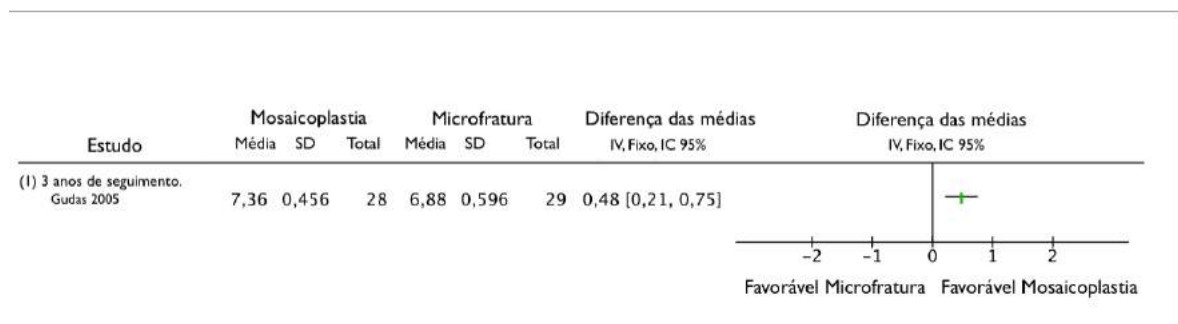


**FIGURA 7. Análise da dor com seguimento maior que 5 anos.**

### 5.5.5. Nível de Atividade Física

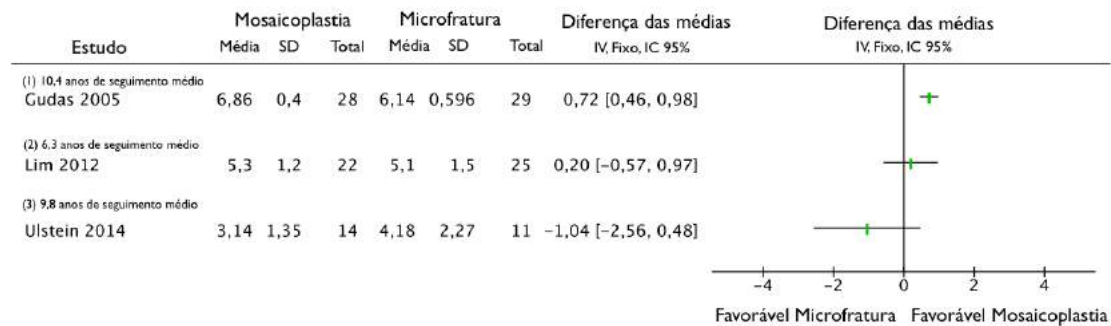
Todos os estudos relataram dados sobre a atividade física com base no escore Tegner (1 a 10: melhor pontuação). Os resultados de GUDAS *et al.* (2005) foram somados a partir dos dados de subgrupos (lesões condrais e osteocondrais); não houve diferença entre os subgrupos. A evidência para todos os resultados de atividade física foi classificada como de qualidade muito baixa.

GUDAS *et al.* (2005) demonstraram maior pontuação do escore Tegner no grupo mosaicoplastia, após 3 anos de seguimento (médio prazo) (DM 0,48, 95% IC 0,21 a 0,75; 57 participantes, vide Figura 8). Entretanto, a diferença entre os dois grupos pode não ter sido clinicamente importante.



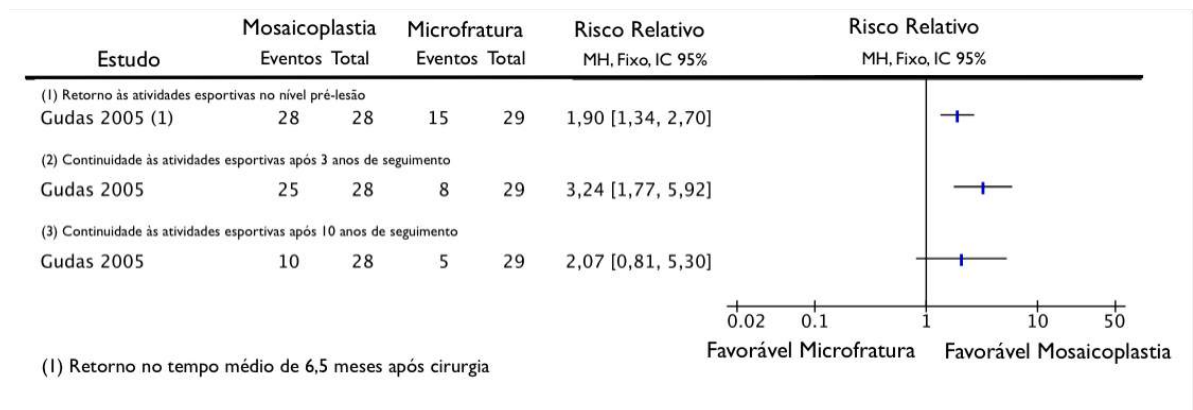
**FIGURA 8. Análise da atividade pelo escore de Tegner com seguimento de 1 a 5 anos.**

Devido à evidente heterogeneidade estatística e clínica, não foi possível agrupar os dados do escore Tegner de longo prazo em metanálise. GUDAS *et al.* (2005) mantiveram as pontuações maiores no escore Tegner para o grupo mosaicoplastia, após 10 anos de seguimento (DM 0,72, 95% IC 0,46 a 0,98; 57 participantes). LIM *et al.* (2012) não encontraram diferença entre os dois grupos, após em média 6,3 anos (DM 0,20, 95% IC -0,57 a 0,97; 47 participantes). ULSTEIN *et al.* (2014) encontraram maior pontuação no grupo de microfratura (DM -1,04 IC 95% -2,56 a 0,48), mas o IC de 95% cruzou a linha de efeito nulo, demonstrando ausência de diferença significativa entre os grupos (vide Figura 9).



**FIGURA 9. Análise da atividade pelo escore de Tegner com seguimento maior que 5 anos.**

Apenas GUDAS *et al.* (2005) analisaram o retorno às atividades diárias normais, relacionado aos esportes, dado que todos os participantes do estudo eram atletas (vide Figura 10). GUDAS *et al.* (2005) constataram um maior retorno ao nível pré-lesão de atividades desportivas no grupo mosaicoplastia (26/28 *versus* 15/29; RR 1,90 IC 95% 1,34 a 2,70); o retorno às atividades esportivas ocorreu em média após 6,5 meses. Houve também uma maior continuidade dos esportes no grupo mosaicoplastia, após três anos (25/28 *versus* 8/29; RR 3,24 95% IC 1,77 a 5,92). Com 10 anos de seguimento, a diferença estatística e clínica não pôde ser demonstrada (10/28 *versus* 5/29; RR 2,07, 95% IC 0,81 a 5,30).

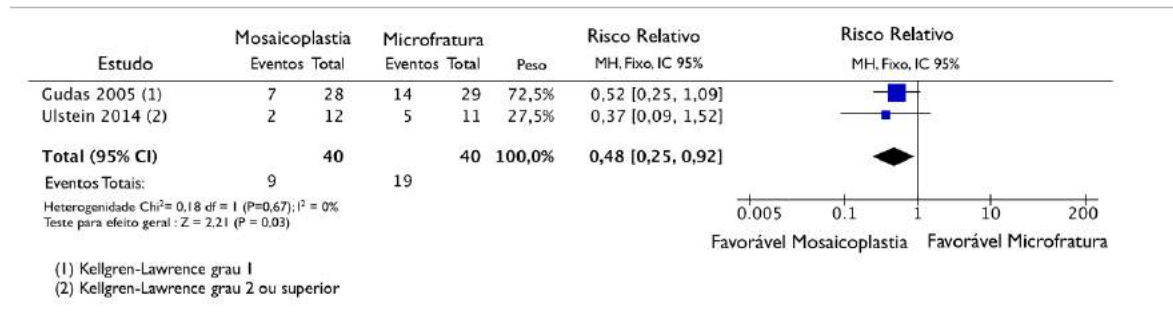


**FIGURA 10. Análise de atividade esportiva através do índice de retorno e continuidade às atividades esportivas**

### 5.5.6. Qualidade da Cartilagem

A qualidade da cartilagem foi avaliada por meio das características da artrite nas imagens radiográficas, da ressonância magnética (segundo os critérios de *Outerbridge* e MOCART), pelas artroscopias de reavaliação (*second-look*) e pela avaliação histológica após a biópsia da cartilagem. As características radiográficas da artrite foram baseadas no sistema de classificação de *Kellgren e Lawrence* (Grau 1: estreitamento discreto do espaço articular e possíveis osteófitos marginais; Grau 2: osteófitos definidos, estreitamento definitivo do espaço articular; Grau 3: múltiplos osteófitos, estreitamento definitivo do espaço articular, esclerose e eventual deformidade do contorno ósseo; Grau 4: grandes osteófitos, estreitamento importante do espaço articular, esclerose severa e deformidade definida do contorno ósseo. Os dados de dois ensaios clínicos, obtidos de participantes com osteoartrite,

radiologicamente definida, mostrou diferença significativa a favor do grupo que realizou mosaicoplastia (9/40 *versus* 19/40; RR 0,48 95% IC 0,25 a 0,92;  $I^2 = 0\%$ ; vide Figura 11).

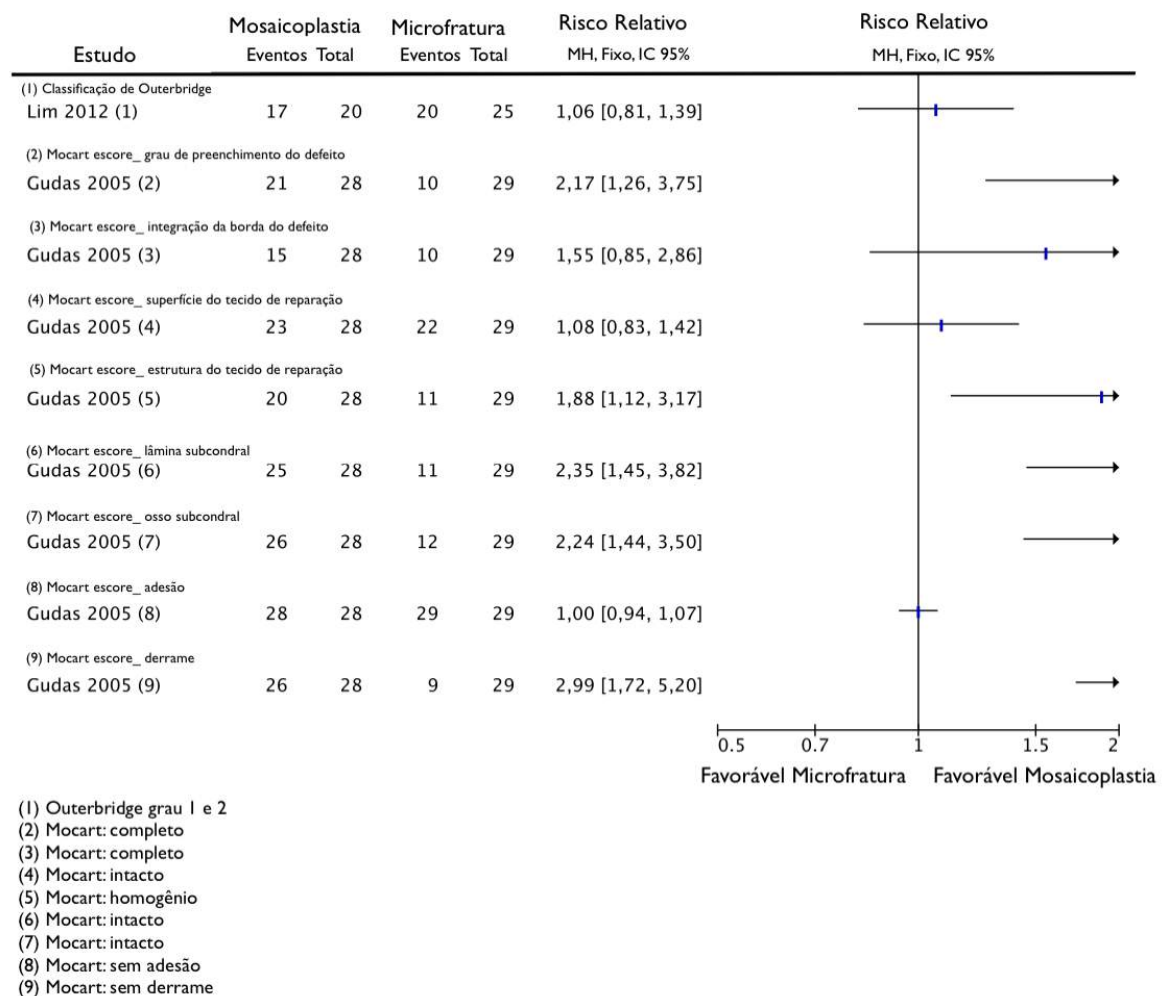


**FIGURA 11. Meta-análise dos sinais radiográficos de osteoartrose**

LIM *et al.* (2012) não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao número de participantes com características de cartilagem satisfatórias sobre a avaliação da ressonância magnética, após um ano (graus 1 e 2, de acordo com o sistema modificado de classificação de *Outerbridge*) (17/20 *versus* 20/25, RR 1,06 95% IC 0,81 a 1,39; 45 participantes; vide Figura 12). Os resultados da ressonância magnética dos 57 participantes após 10 anos de seguimento (GUDAS *et al.*, 2005) foram avaliados de acordo com diferentes itens da pontuação do escore MOCART. Conforme mostrado na Figura 12, houve resultado satisfatório a favor do grupo mosaicoplastia para todas as características individuais (como, por exemplo, grau completo de reparo dos defeitos e preenchimento: 21/28 *versus* 10/29, RR 2,17, IC 95% 1,26 a 3,75; osso subcondral intacto: 26/28 *versus* 12/29, RR 2,24,



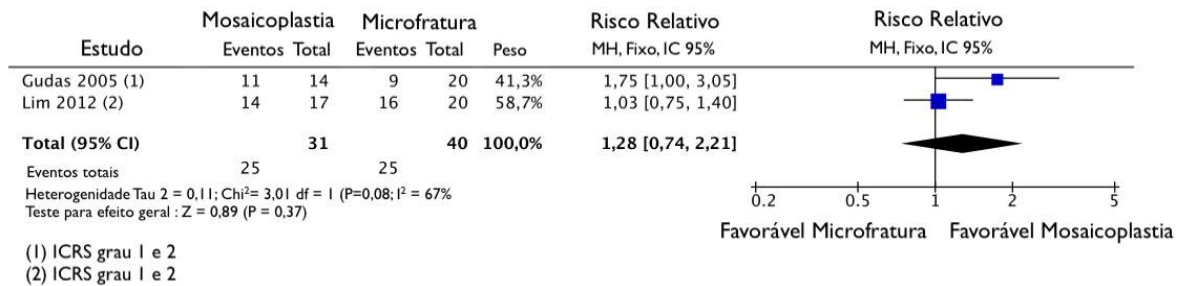
95% IC 1,44 a 3,50); exceto para a integração na zona marginal, para a superfície do tecido reparado e para a aderência.



**FIGURA 12. Análise da qualidade da cartilagem avaliada no pós-operatório mediante ressonância magnética e escore de Mocart.**

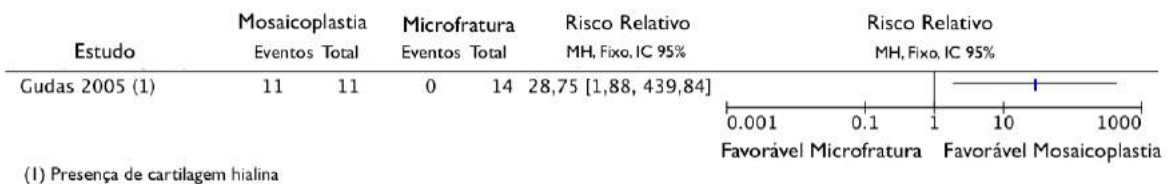
Os dados agrupados em meta-análise sobre os resultados considerados excelentes ou bons da artroscopia de reavaliação (second-look) de acordo com

a classificação histológica da ICRS (grau 1 e 2), não mostraram diferença significativa entre os dois grupos (25/31 *versus* 25/40, modelo de efeito randômico RR 1,28 IC 95% 0,74 a 2,21;  $I^2 = 67\%$ ; 50 participantes; vide Figura 13).



**FIGURA 13. Meta-análise da qualidade da cartilagem em cirurgia artroscópica de revisão: bons e excelentes resultados**

GUDAS *et al.* (2005) descreveram um subgrupo de 25 participantes que foram submetidos a uma cirurgia de reavaliação (*second-look*), e encontraram que apenas os participantes do grupo mosaicoplastia tiveram presença de cartilagem hialina (11/11 *versus* 0/14; RR 28,75 IC 95% 1,88 a 439,84; vide Figura 14).



**FIGURA 14. Análise da qualidade da cartilagem avaliada no pós-operatório mediante biópsia artroscópica.**

## **5.6. Análise de Sensibilidade**

Não foi possível realizar a análise de sensibilidade devido ao número reduzido de estudos.

## **5.7 Resumo dos principais resultados correlacionado com qualidade da evidência**

O Quadro 8 apresenta o resumo dos principais achados na comparação da microfratura e mosaicoplastia. A síntese dos resultados foi apresentada a fim de enfatizar e sumarizar os dados, assim como para dar melhor visão da relevância clínica dos achados. Utilizou-se a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group*) para avaliar a qualidade do corpo da evidência dos desfechos relatados nesta revisão.

## SUMÁRIO DOS RESULTADOS PARA A COMPARAÇÃO PRINCIPAL

<b>QUADRO 8. Mosaicoplastia comparada a microfratura para adultos com defeito isolado da cartilagem do joelho</b>					
<b>Mosaicoplastia comparada à microfratura para adultos com defeito isolado da cartilagem do joelho</b>					
<b>Pacientes ou população:</b> Pacientes adultos com lesão isolada da cartilagem do joelho (área da lesão 1,0 cm <sup>2</sup> a 6 cm <sup>2</sup> ).					
<b>Local:</b> Hospital					
<b>Intervenção:</b> Mosaicoplastia (artroscópico em 2 estudos: área da lesão 1,0 cm <sup>2</sup> a 4,0 cm <sup>2</sup> ; Artrotomia minimamente invasiva em um estudo: área da lesão 1,0 cm <sup>2</sup> a 6,0 cm <sup>2</sup> )					
<b>Comparação:</b> Microfratura (artroscópico em todos estudos)					
Desfechos	Riscos comparativos ilustrativos* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	N.º de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco assumido	Risco correspondente			
	Microfratura	Mosaicoplastia			
<b>Função (todos os escores/instrumentos de avaliação): médio prazo</b> Escore IKDC 2000 Escala de 0 a 100; maior escore = melhor função. <i>Seguimento:</i> 1 a 5 anos	A média da função (escore IKDC): médio prazo no grupo controle foi 75,59 pontos	A média da função (escore IKDC): médio prazo no grupo intervenção foi <b>10,29 pontos superiores</b> (7,87 a 12,71 maior)	DM 10,29 (7,87 a 12,71)	57 (1 estudo)	⊕⊖⊖⊖ <b>muito baixa</b> <sup>1</sup>
<b>Função (todos os escores/instrumentos de avaliação): longo prazo</b> Escore Lysholm. Escala de 0 a 100; maior escore = melhor função <i>Seguimento:</i> 5 anos ou mais	A média da função (escore Lysholm): longo prazo variou entre o grupo controle de <b>69,7 a 85,6 pontos</b>	A média da função (escore Lysholm): longo prazo no grupo intervenção foi <b>1,1 pontos inferiores</b> (4,54 menor a 2,33 maior)	DM -1,10 (-4,54 a 2,33)	72 (2 estudos)	⊕⊖⊖⊖ <b>muito baixa</b> <sup>2</sup>

<p><b>Função (todos os escores/instrumentos de avaliação): longo prazo</b>          Escore IKDC 2000          Escala de 0 a 100          maior escore = melhor função  <i>Seguimento: 5 anos ou mais</i></p>	<p>A média da função (escore IKDC): longo prazo no grupo controle foi <b>76,42 pontos</b></p>	<p>A média da função (escore IKDC): longo prazo no grupo intervenção foi <b>13,97 pontos superiores</b> (13,25 a 14,69 maior)</p>	<p>DM 13.97 (13,25 a 14,69)</p>	<p>57 (1 estudo)</p>	<p>⊕⊖⊖⊖ <b>muito baixa</b><sup>1</sup></p>
<p><b>Qualidade de vida: longo prazo</b>          Escore KOOS QOL          Escala de 0 a 100          maior escore = melhor função  <i>Seguimento: 9,8 anos</i></p>	<p>A média do escore KOOS QOL para o grupo de microfratura foi de 59,7 pontos</p>	<p>A média do escore KOOS QOL no grupo de mosaicoplastia foi de 7,00 inferior</p>	<p><b>DM -7,00 (-25,23 a 11,23)</b></p>	<p>25 (1 estudo)</p>	<p>⊕⊖⊖⊖ <b>muito baixa</b><sup>3</sup></p>
<p><b>Falha do tratamento e Eventos adversos: longo prazo</b>          Número total de lesões na cirurgia de revisão e recorrência dos sintomas  <i>Seguimento: 5 anos ou mais</i></p>	<p><b>379 por 1000</b><sup>4</sup></p>	<p><b>178 por 1000</b> (91 a 341)</p>	<p><b>RR 0,47</b> (0,24 a 0,9)</p>	<p>129 (3 estudos)</p>	<p>⊕⊖⊖⊖ <b>muito baixa</b><sup>5</sup></p>
<p><b>Dor: longo prazo</b>          Escore KOOS pain.          Escala de 0 a 100          maior escore = menos dor.  <i>Seguimento: 9,8 anos</i></p>	<p>A média do escore KOOS pain para o grupo de microfratura foi de 73,4 pontos</p>	<p>A média do escore KOOS pain para o grupo de mosaicoplastia foi de 7,5 pontos inferior.</p>	<p>DM -7,50 (-26,06 a 11,06)</p>	<p>25 1 estudo</p>	<p>⊕⊖⊖⊖ <b>muito baixa</b><sup>3</sup></p>

<b>Atividade física: médio prazo (1 a 5 anos)</b> Escore Tegner Escala de 0 a 10 Maior escore = maior atividade <i>Seguimento:</i> média 3 anos	A média para atividade: médio prazo (1 a 5 anos) no grupo controle foi <b>6,88 pontos</b>	A média para atividade: médio prazo (1 a 5 anos) no grupo intervenção foi <b>0,48 pontos superiores</b> (0,21 a 0,75 maior)	DM 0,48 (0,21 a 0,75)	57 (1 estudo)	⊕⊖⊖⊖ <b> muito baixa<sup>1</sup></b>
<b>Atividade física: longo prazo (5 anos ou mais)</b> Escore Tegner Escala de 0 a 10 Maior escore = maior atividade <i>Seguimento:</i> médio 6,3 a 10,4 anos.	A média para atividade: longo prazo (5 anos ou mais) nos 3 grupos de microfratura foi <b>4,18; 5,1 ; 6,14 pontos.</b>	A média para atividade: longo prazo (5 anos ou mais) nos 3 grupos de mosaicoplastia foi de <b>1,04 pontos inferiores; 0,2 pontos superior; 0,72 pontos superior.</b>	Resultados dos 3 estudos: DM -1,04 (-2,56 a 0,48); DM 0,20 (-0,57 a 0,97); DM 0,72 (0,46 a 0,98)	25 (1 estudo) 47 (1 estudo) 57 (1 estudo)	⊕⊖⊖⊖ <b> muito baixa<sup>6</sup></b>

\*A base para o risco assumido (por exemplo, a média de risco do grupo controle entre os estudos) é fornecida em notas de rodapé. O risco correspondente (e o seu intervalo de confiança de 95%) baseia-se no risco assumido no grupo controle e no efeito relativo da intervenção (e o IC de 95%). **IC:** intervalo de confiança; **RR:** Risco Relativo; **DM:** Diferença de média.

GRADE *Working Group* - níveis de evidência

**Alta qualidade:** é muito improvável que estudos futuros mudem nossa confiança na estimativa do efeito.

**Moderada qualidade:** pesquisas futuras são suscetíveis de ter um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e podem mudar a estimativa.

**Baixa qualidade:** mais pesquisas são muito propensas a ter um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e provavelmente mudarão a estimativa.

**Muito baixa qualidade:** existem muitas incertezas sobre a estimativa do efeito.

Legenda:

<sup>1</sup> Rebaixado 3 níveis: um nível devido limitações do risco de viés (informação insuficiente quanto a alocação e geração da sequência, falta de cegamento dos cirurgiões, possível viés de reportagem); um nível por evidência indireta (ensaios clínicos com centro único; somente atletas); um nível devido à inconsistência devido a significativa variação encontrada nos mesmos desfechos avaliados com seguimento a longo prazo.

<sup>2</sup> Rebaixado 3 níveis: 2 níveis devido limitações devido ao alto risco de viés (alocação, ausência de cegamento dos avaliadores, viés de reportagem); um nível devido a imprecisão devido ao pequeno número amostral (n=72); um nível devido à inconsistência devido a significativa variação encontrada nos mesmos desfechos avaliados com seguimento a longo prazo.

<sup>3</sup> Rebaixado 3 níveis: 2 níveis devido limitações devido ao alto risco de viés (alocação principalmente), 2 níveis devido a imprecisão: grande intervalo de confiança e número reduzido de participantes (925) no mesmo estudo.

<sup>4</sup> Risco assumido da microfratura foi baseado no risco médio do grupo controle entre os estudos.

<sup>5</sup> Rebaixado 3 níveis: 2 níveis devido limitações devido ao alto risco de viés (alocação, ausência de cegamento dos avaliadores, viés de reportagem); um nível devido imprecisão devido ao número pequeno de eventos (30).

<sup>6</sup> Rebaixado 3 níveis: 2 níveis devido limitações devido ao alto risco de viés (alocação, ausência de cegamento dos avaliadores, pacientes e cirurgiões); um nível devido inconsistência devido variações presentes nos desfechos entre os estudos (heterogeneidade de 68.2%).

## **6. DISCUSSÃO**

---



Essa revisão sistemática incluiu 3 ensaios clínicos randomizados (5 publicações científicas), envolveu 133 participantes e analisou uma única comparação: TOA / mosaicoplastia *versus* microfratura no tratamento de lesões (osteo)condrais isoladas do joelho. Nas análises em que foram possíveis a realização de meta-análises, não foi demonstrada diferença em relação aos desfechos de função, qualidade de vida, dor, nível de atividade e qualidade de cartilagem pela ressonância ou artroscopia. Entretanto, as falhas de tratamento e eventos adversos foram maiores nos pacientes submetidos à microfratura. A qualidade da cartilagem avaliada pela radiografia também apresentou diferença entre os grupos favorável à intervenção mosaicoplastia. Os resultados demonstrados nessa revisão sistemática não podem ser extrapolados para lesões (osteo)condrais na patela e no planalto tibial, já que foram previamente excluídas essas localizações de lesões no protocolo de revisão sistemática.

O resultado mais impactante encontrado nesse estudo consiste no aumento de “falhas de tratamento e eventos adversos” no grupo de pacientes submetidos à microfratura. Esse achado deve ser contextualizado e detalhado devido ao fato de a literatura que aborda o tratamento de lesões (osteo)condrais não apresentar consenso na definição dos critérios de falha do tratamento. GUDAS *et al.* (2005) consideraram a falha de tratamento como recorrência dos sintomas ou necessidade de uma reintervenção cirúrgica independente do método cirúrgico escolhido para reabordagem. Entretanto, alguns estudos atuais mencionam reabordagens cirúrgicas a despeito da piora dos sintomas clínicos como não relacionadas às falhas especificamente. Como exemplo, LEVY *et al* (2013) consideram falhas somente as cirurgias que necessitem realizar a substituição do tecido osteocondral transplantado (conversão para artroplastia ou revisão do

transplante osteocondral), sendo que os desbridamentos e artroscopias de revisão não são, portanto, obrigatoriamente relacionados a falhas. Nessa revisão, considerou-se falha de tratamento os casos que apresentaram recorrência ou piora dos sintomas manifestada pelo paciente com indicação de uma nova abordagem cirúrgica independente do procedimento cirúrgico realizado.

As “falhas de tratamento e eventos adversos” do grupo da microfratura obrigam a relacionar a menor durabilidade desse procedimento como tratamento das lesões (osteo)condrais (FILARDO *et al.*, 2014). A qualidade do tecido de reparação formado, conhecido como fibrocartilagem (KAUL *et al.*, 2012), bem como as degenerações do osso subcondral (MITHOEFER *et al.*, 2016), são responsáveis em grande parte pela durabilidade inferior da microfratura. Ademais, as modificações do osso subcondral relacionadas à microfratura foram melhor estudadas por MINAS *et al.*, (2009). Esses autores demonstraram em um estudo prospectivo, tipo série de casos, que os pacientes submetidos previamente à microfratura apresentaram lesões no osso subcondral e demonstraram um aumento em até 3 vezes a incidência de falhas nos pacientes submetidos a terapias celulares subsequentes, como o transplante autólogo de condrócito. No entanto, esses achados relativos a terapias celulares não foram reproduzidos no tratamento com transplante osteocondral homólogo a fresco. GRACITELLI *et al.*, (2016) realizaram um estudo retrospectivo comparativo da realização do transplante osteocondral homólogo a fresco, em pacientes sem tratamento prévio e pacientes tratados previamente com microfratura (Anexo 2). Os autores realizaram uma homogeneização das amostras de maneira aleatória a fim de controlar a idade dos pacientes, tamanho do enxerto utilizado e tipo de lesão. Não houve diferença significativa entre os grupos e infere-se que pelo fato do TOF

substituir a cartilagem e osso subcondral, estes procedimentos reconstrutivos podem ser uma boa opção de tratamento após a falha da microfratura, porém mais estudos prospectivos e controlados são necessários.

É importante salientar que a realização dessa revisão sistemática encontrou obstáculos relativos à heterogeneidade clínica e estatística presente nos estudos incluídos. A heterogeneidade clínica foi inserida devido a padrões de lesões e populacionais variáveis entre os ECRs. Apesar de alguma sobreposição nos padrões das populações e das lesões selecionadas para os estudos, GUDAS *et al.* (2005) selecionaram uma população jovem, com alto nível de atividade física e com lesões relativamente pequenas e encontraram vantagens clínicas a favor da mosaicoplastia. ULSTEIN *et al.* (2014) não demonstrou diferença entre os grupos, porém apresentou uma população mais velha com lesões crônicas e com relativo atraso no tratamento definitivo, demonstrando ser uma população menos exigente e menos ativa. A heterogeneidade estatística foi também observada na análise visual dos gráficos em floresta e alguns desfechos não puderam ser somados mediante a meta-análise. Consequentemente, alguns dos desfechos primários e secundários foram avaliados separadamente em cada estudo a fim de evitar a soma dos desfechos evidentemente heterogêneos.

Alguns detalhes dos procedimentos cirúrgicos também apresentaram algumas variações entre os estudos. GUDAS *et al.* (2005) e LIM *et al.* (2012) realizaram a mosaicoplastia de maneira artroscópica que, tecnicamente, é considerada uma cirurgia mais difícil e de treinamento mais complexo aos cirurgiões. Como esperado, esses dois estudos também foram realizados em centros únicos, onde uma equipe extremamente especializada em cirurgia de cartilagem deva ter atuado. O treinamento específico e uniforme no tratamento das lesões (osteo)condrais é desejável e de preferência que seja

tratado pelo mesmo cirurgião, porém devido a dificuldade técnica e raridade das lesões, a evidência encontrada nestes ECRs possa ser “indireta”. Os resultados encontrados possivelmente não podem ser extrapolados para qualquer cirurgião habilitado, como no estudo de GUDAS *et al.* (2005), que apresentaram desfechos funcionais e de atividade física (Tegner) com pequeno intervalo de confiança, representando resultados mais precisos. No entanto, os resultados encontrados podem ter pouca validade externa, não podendo ser extrapolados a outros centros de tratamento.

A reabilitação pode ser considerada uma co-intervenção e também fonte de heterogeneidade entre os estudos. LIM *et al.* (2012) e ULSTEIN *et al.* (2014) realizaram a reabilitação mediante o uso do CPM por um período prolongado sem descarga de peso, porém GUDAS *et al.* (2005) não utilizaram o mesmo método de reabilitação. A necessidade da utilização da CPM no pós-operatório de cirurgias de cartilagem especificamente em relação a microfratura é controversa. Inicialmente, foi apresentada por RODRIGO *et al.* (1994) em uma série de casos como determinante na formação de um melhor tecido regenerado, porém foi questionada em estudos observacionais subsequentes (MARDER *et al.*, 2005; GUDAS *et al.*, 2005). No entanto, a utilização da movimentação passiva e contínua no pós-operatório é dispendiosa e exaustiva ao paciente e, devido a falta de evidência sobre o tema, deve-se questionar e balancear a utilização no pós-operatório de cirurgias de cartilagem.

É importante salientar que, ao optar por utilizar desfechos funcionais baseados em escores específicos para as patologias do joelho, incorreu-se na possibilidade de encontrar diferenças estatísticas entre as pontuações dos escores. Porém, a diferença, estatisticamente significante, pode não representar uma diferença clinicamente importante. O conceito de diferença

mínima, clinicamente importante, foi estabelecido para cada escore e subcategorias. Como exemplo, o escore de KOOS qualidade de vida define como uma diferença mínima de 7 a 7,2 pontos para que possa julgar diferença entre os grupos de comparação. É importante o conhecimento de diferença mínima clinicamente importante para cada escore funcional para o julgamento consciente da superioridade clínica de um método de tratamento. Nos estudos avaliados dessa revisão, GUDAS *et al.* (2005) foram os únicos autores a apresentar melhora clínica e estatisticamente significativa.

Outras revisões sistemáticas na literatura já abordaram as comparações desse estudo, sendo relevante citá-las, não apenas como método de comparação, mas também para compreender as respectivas divergências metodológicas entre os estudos e a revisão apresentada nesse manuscrito. GOYAL *et al.* (2013) e GOYAL *et al.* (2014) apresentaram uma revisão sistemática sem a realização de meta-análise de estudos com níveis de evidência 2 e 3 para avaliar os resultados da microfratura e da mosaicoplastia. Os autores isolaram os dados clínicos da microfratura (15 ECR) e da mosaicoplastia (8 ECR) que comparavam distintas intervenções e, de maneira narrativa, apresentaram os resultados clínicos. Os autores concluíram que o tratamento com microfratura de lesões pequenas ( $<2\text{cm}^2$ ), em pacientes de baixa demanda e jovens apresenta bons resultados clínicos a curto prazo. Quanto a mosaicoplastia, os autores sugeriram que o mesmo grupo de pacientes apresenta melhora clínica da mosaicoplastia em relação a microfratura em estudos de centro único. A desvantagem metodológica desses estudos reside no fato da realização de somatória estatística de estudos tipo série de casos com estudos tipo ensaio clínico randomizado, os quais apresentam desenho de estudos diferentes não sendo desejável essa somatória. Além disso, a revisão sistemática incluiu o artigo GUDAS *et al.*

(2013) com lesões ligamentares ou meniscais associadas, que introduzem mais heterogeneidade da seleção e tratamento dos pacientes.

LYNCH *et al.*, (2015) também realizaram uma revisão sistemática, recentemente, e incluíram nove estudos a fim de estudar a efetividade da mosaicoplastia mediante a análise de estudos níveis 2 e 3. Os autores reconhecem a limitação metodológica do estudo e sugerem que a mosaicoplastia seja um tratamento efetivo para lesões pequenas (<2cm<sup>2</sup>) e com risco de falhas no seguimento de 2 a 4 anos. Apesar de não realizarem meta-análise, os autores incluíram três estudos (GUDAS *et al.*, 2005; GUDAS *et al.*, 2006; GUDAS *et al.*, 2012) que utilizaram a mesma amostra de pacientes, demonstrando maior peso dessa amostra de pacientes no cômputo final dos resultados encontrados por esses autores. Diferentemente, essa tese somente incluiu estudos nível 2 (ECR) e apresentou somente os dados dos pacientes (GUDAS *et al.*, 2005) com seguimento a longo prazo, a fim de evitar a duplicação de dados do mesmo grupo de pacientes no agrupamento final da meta-análise.

Os estudos tipo ECR, intervencionistas na área da ortopedia, apresentam limitações inerentes aos estudos cirúrgicos (DEMANGE *et al.*, 2011). Nos ECR de pacientes com lesões (osteo)condrais, as dificuldades na inclusão de pacientes com lesões isoladas na cartilagem são fatores limitantes para elaboração dos estudos. Estudos multicêntricos com a criação de base de dados únicos devem ser estimulados a fim de aumentar o número amostral e aumentar a validade externa do tipo de tratamento das lesões na cartilagem.

Nessa revisão sistemática, GUDAS *et al.* (2005) associaram uma mini-artrotomia que facilita a exposição e implantação dos cilindros osteocondrais de maneira perpendicular à superfície articular. No entanto, de acordo com a

cicatriz cirúrgica da mini-artrotomia os avaliadores e pacientes podem ter inferido a intervenção cirúrgica que o participante fora alocado, introduzindo um alto risco viés de performance e de detecção no estudo. Outrossim, o cirurgião não pode ser cego ao tipo de intervenção cirúrgica que o paciente fora alocado, motivo pelo qual os desfechos primários e secundários devem ser aferidos por um avaliador cego ao tipo de intervenção a fim de se evitar o viés de detecção. Essa revisão baseou-se em protocolo previamente publicado (GRACITELLI *et al.*, 2013), a fim de minimizar efeitos de vieses e nortear os principais desfechos a serem considerados em ECR futuros. Ensaio clínico randomizado futuro deve ser multicêntrico, incluir desfechos funcionais e de qualidade de vida validados e respeitar os critérios de CONSORT não farmacológicos (BOUTRON *et al.*, 2008), bem como reportar corretamente as intervenções (HOFFMANN *et al.*, 2014).

Quanto à qualidade da evidência dos estudos incluídos, pôde-se analisar separadamente cada um dos desfechos considerados para essa revisão. Em relação aos resultados primários e secundários, considera-se, essa meta-análise, com dados insuficientes para a obtenção de conclusões no tocante à "função", "qualidade de vida", "intensidade de dor", "nível de atividade física" e "qualidade da cartilagem" dos participantes incluídos. Apesar da baixa qualidade de evidência disponível na literatura, conclui-se de maneira consistente nos estudos inclusos, bem como nessa meta-análise, que há diferença em relação à "falha de tratamento e eventos adversos" e "qualidade da cartilagem (radiografia) favorável ao grupo da mosaicoplastia.

Futuramente, espera-se que essa revisão sistemática sirva como guia para desenhos de estudos clínicos randomizados. Idealmente, os estudos devem ser multicêntricos a fim de incluir um maior número de pacientes e de aumentar a validade externa do estudo. A população estudada deve ser

bem detalhada e estratificada, de acordo com características que afetam o prognóstico como a idade e o tamanho da lesão (osteo)condral, a fim de facilitar a análise de subgrupos. Escores validados com seguimento a longo prazo devem ser incluídos com o objetivo de detectar complicações e a ocorrência de osteoartrose. Sugere-se a utilização de técnicas reparatórias (microfratura versus perfuração) em lesões pequenas sem acometimento do osso subcondral, e técnicas reconstrutivas (TOF versus mosaicoplastia) em lesões maiores com acometimento do osso subcondral.



## **7. CONCLUSÃO**

---

## Conclusões

- 1- Não existe evidência de ensaios clínicos randomizados ou *quasi*-randomizados que demonstrem diferença de efetividade da técnica de perfuração ou do transplante osteocondral homólogo a fresco comparados entre si ou à microfratura ou mosaicoplastia.
- 2- Existe evidência insuficiente para demonstrar diferença de efetividade entre microfratura e mosaicoplastia quanto à função, à qualidade de vida e ao nível de atividade dos pacientes.
- 3- Os desfechos “falha de tratamento e eventos adversos” e “qualidade da cartilagem” foram favoráveis ao grupo da mosaicoplastia. No entanto, a evidência para esse resultado é baixa, devido ao pequeno número de estudos envolvidos e suas limitações.

## **8. REFERÊNCIAS**

---

Astur DC, Arliani GG, Binz M, et al. Autologous osteochondral transplantation for treating patellar chondral injuries: evaluation, treatment, and outcomes of a two-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:816-23.

Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988;15:1833-40.

Bentley G, Biant LC, Vijayan S, Macmull S, Skinner JA, Carrington RWJ. Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:504-9.

Biant LC, McNicholas MJ, Sprowson AP, Spalding T. The surgical management of symptomatic articular cartilage defects of the knee: Consensus statements from United Kingdom knee surgeons. *The Knee.* 2015;22:446-9.

Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2008;148:295-309.

Brittberg M, Faxen E, Peterson L. Carbon fiber scaffolds in the treatment of early knee osteoarthritis. A prospective 4-year followup of 37 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1994:155-64.

Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331:889-95.

Brittberg M, Winanski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(Suppl 2):58-69.

Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect.* 2005;54:465-80.

Carter DR, Beaupre GS, Wong M, Smith RL, Andriacchi TP, Schurman DJ. The mechanobiology of articular cartilage development and degeneration. *Clin Orthop Relat Res.* 2004:S69-77.

Chen H, Sun J, Hoemann CD, et al. Drilling and microfracture lead to different bone structure and necrosis during bone-marrow stimulation for cartilage repair. *J Orthop Res.* 2009;27:1432-8.

Convery FR, Meyers MH, Akeson WH. Fresh osteochondral allografting of the femoral condyle. *Clin Orthop Relat Res.* 1991:139-45.

Czitrom AA, Langer F, McKee N, Gross AE. Bone and cartilage allotransplantation. A review of 14 years of research and clinical studies. *Clin Orthop Relat Res.* 1986:141-5.

Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, et al. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:337-42.

De Almeida Lira Neto O, da Silveira Franciozi CE, De Mello Granata Junior GS, De Queiroz AAB, Filho MC, Navarro RD. Surgical treatment of osteochondral lesions of the knee by means of mosaicplasty. *Rev. bras. ortop.* 2010;45:166-73.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

Demange MK, Fregni F. Limits to clinical trials in surgical areas. *Clinics.* Vol 66: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2011:159-61.

Eldracher M, Orth P, Cucchiaroni M, Pape D, Madry H. Small subchondral drill holes improve marrow stimulation of articular cartilage defects. *Am J Sports Med.* 2014;42:2741-50.

Emmerson BC, Gortz S, Jamali AA, Chung C, Amiel D, Bugbee WD. Fresh osteochondral allografting in the treatment of osteochondritis dissecans of the femoral condyle. *Am J Sports Med.* 2007;35:907-14.

EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16:199-208.

Farr J, Gracitelli GC, Shah N, Chang EY, Gomoll AH. High Failure Rate of a Decellularized Osteochondral Allograft for the Treatment of Cartilage Lesions. *Am J Sports Med.* 2016;44:2015-22.

Filardo G, Andriolo L, Balboni F, Marcacci M, Kon E. Cartilage failures. Systematic literature review, critical survey analysis, and definition. *Knee Surg Sports Traumatol Arthr.* 2015 Dec;23(12):3660-9.

Filardo G, Kon E, Perdisa F, Balboni F, Marcacci M. Autologous osteochondral transplantation for the treatment of knee lesions: results and limitations at two years' follow-up. *International Orthopaedics (SICOT).* 2014;38:1905-12.

Filardo G, Kon E, Perdisa F, Tetta C, Di Martino A, Marcacci M. Arthroscopic mosaicplasty: long-term outcome and joint degeneration progression. *The Knee.* 2015;22:36-40.

Flanigan DC, Harris JD, Trinh TQ, Siston RA, Brophy RH. Prevalence of chondral defects in athletes' knees: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:1795-801.

Froimson MI, Ratcliffe A, Gardner TR, Mow VC. Differences in patellofemoral joint cartilage material properties and their significance to the etiology of cartilage surface fibrillation. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997;5:377-86.

Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, Gross AE. Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79:1008-13.

Gobbi A, Karnatzikos G, Kumar A. Long-term results after microfracture treatment for full-thickness knee chondral lesions in athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthr.* 2014;22:1986-96.

Gobbi A, Nunag P, Malinowski K. Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthr.* 2005;13:213-21.

Gomoll AH, Farr J, Gillogly SD, Kercher JS, Minas T. Surgical management of articular cartilage defects of the knee. *Instr Course Lect.* 2011;60:461-83.

Gortz S, Young AJ, Bugbee WD. Fresh Osteochondral Allografting for Steroid-associated Osteonecrosis of the Femoral Condyles. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:1269-78.

Goyal D, Keyhani S, Goyal A, Lee EH, Hui JH, Vaziri AS. Evidence-Based Status of Osteochondral Cylinder Transfer Techniques: A Systematic Review of Level I and II Studies. *Arthroscopy.* 2014;30(4):497-505.

Goyal D, Keyhani S, Lee EH, Hui JHP. Evidence-based status of microfracture technique: a systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy.* 2013;29:1579-88.

Gracitelli GC, MERIC G, Pulido PA, Gortz S, De Young AJ, Bugbee WD. Fresh Osteochondral Allograft Transplantation for Isolated Patellar Cartilage Injury. *Am J Sports Med;* 2015;43(4):879-84.

Gracitelli GC, MERIC G, Pulido PA, Gortz S, De Young AJ, Bugbee WD. Fresh osteochondral allograft transplantation for isolated patellar cartilage injury. *Am J Sports Med.* 2015;43:879-84.

Gracitelli GC, MERIC G, Pulido PA, McCauley JC, Bugbee WD. Osteochondral Allograft Transplantation for Knee Lesions after Failure of Cartilage Repair Surgery. *Cartilage.* 2015;6:98-105.

Gracitelli GC, Moraes VY, Franciozi CES, Luzo MV, Belloti JC. Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(7).

Gudas R, Gudaite A, Mickevicius T, et al. Comparison of osteochondral autologous transplantation, microfracture, or debridement techniques in

- articular cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: a prospective study with a 3-year follow-up. *Arthroscopy*. 2013;29:89-97.
- Gudas R, Gudaite A, Pocius A, et al. Ten-year follow-up of a prospective, randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint of athletes. *Am J Sports Med*. 2012;40:2499-508.
- Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V, et al. A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *Arthroscopy*. 2005;21:1066-75.
- Gudas R, Stankevičius E, Monastyreckienė E, Pranys D, Kalesinskas RJ. Osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint in athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthr*. 2006;14:834-42.
- Hangody L, Dobos J, Baló E, Pánics G, Hangody LR, Berkes I. Clinical experiences with autologous osteochondral mosaicplasty in an athletic population: a 17-year prospective multicenter study. *Am J Sports Med*. 2010;38:1125-33.
- Hangody L, Karpati Z. [New possibilities in the management of severe circumscribed cartilage damage in the knee]. *Magy Traumatol Ortop Kezseb Plasztikai Seb*. 1994;37:237-43.
- Hangody L, Kish G, Karpati Z, Udvarhelyi I, Szigeti I, Bely M. Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics*. 1998;21:751-6.
- Heir S, Nerhus TK, Rotterud JH, et al. Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis: a comparison of knee injury and osteoarthritis outcome score in 4 patient categories scheduled for knee surgery. *Am J Sports Med*. 2010;38:231-7.
- Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.



Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)

Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687.

Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, et al. Development and validation of the international knee documentation committee subjective knee form. *Am J Sports Med*. 2001;29:600-13.

Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: present status. *Arthroscopy*. 1986;2:54-69.

Kaul G, Cucchiarini M, Remberger K, Kohn D, Madry H. Failed cartilage repair for early osteoarthritis defects: a biochemical, histological and immunohistochemical analysis of the repair tissue after treatment with marrow-stimulation techniques. *Knee Surg Sports Traumatol Arthr*. 2012; 20(11):2315-24.

Kocher MS, Steadman JR, Briggs KK, Sterett WI, Hawkins RJ. Reliability, Validity, and Responsiveness of the Lysholm Knee Scale for Various Chondral Disorders of the Knee. *J Bone Joint Surg Am*. Vol 86: The Journal of Bone and Joint Surgery. 2004:1139-45.

Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Busacca M, Di Martino A, Marcacci M. Novel nano-composite multilayered biomaterial for osteochondral regeneration: a pilot clinical trial. *Am J Sports Med*. 2011;39:1180-90.

Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, et al. Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee1. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2006;14:1119-25.

Krych AJ, Harnly HW, Rodeo SA, Williams RJr. Activity levels are higher after osteochondral autograft transfer mosaicplasty than after microfracture for articular cartilage defects of the knee: a retrospective comparative study. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94:971-8.

LaPrade RF, Botker J, Herzog M, Agel J. Refrigerated osteoarticular allografts to treat articular cartilage defects of the femoral condyles. A prospective outcomes study. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:805-11.

Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58:26-35.

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

Levy YD, Gortz S, Pulido PA, McCauley JC, Bugbee WD. Do fresh osteochondral allografts successfully treat femoral condyle lesions? *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:231-7.

Lim H-C, Bae J-H, Song S-H, Park Y-E, Kim S-J. Current treatments of isolated articular cartilage lesions of the knee achieve similar outcomes. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470:2261-7.

Lin Z, Willers C, Xu J, Zheng M-H. The chondrocyte: biology and clinical application. *Tissue Eng.* 2006;12:1971-84.

Lukianov AV, Gillquist J, Grana WA, DeHaven KE. An anterior cruciate ligament (ACL) evaluation format for assessment of artificial or autologous anterior cruciate reconstruction results. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;167-80.

Lynch TS, Patel RM, Benedick A, Amin NH, Jones MH, Miniaci A. Systematic review of autogenous osteochondral transplant outcomes. *Arthroscopy.* 2015;31:746-54.

Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Med.* 1982;10:150-4.

Macmull S, Jaiswal PK, Bentley G, Skinner JA, Carrington RWJ, Briggs TWR. The role of autologous chondrocyte implantation in the treatment of

symptomatic chondromalacia patellae. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2012;36:1371-7.

Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: Determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years; 2005:1-8.

Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, et al. Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. *Clin Orthop Relat Res*. 2005:96-105.

Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, et al. Multiple osteochondral arthroscopic grafting (mosaicplasty) for cartilage defects of the knee: prospective study results at 2-year follow-up. *Arthroscopy*. 2005;21:462-70.

Marder RA, Hopkins GJ, Timmerman LA. Arthroscopic microfracture of chondral defects of the knee: a comparison of two postoperative treatments. *Arthroscopy*. 2005;21:152-8.

Masthoff ED, Trompenaars FJ, Van Heck GL, Hodiament PP, De Vries J. Validation of the WHO Quality of Life assessment instrument (WHOQOL-100) in a population of Dutch adult psychiatric outpatients. *Eur Psychiatry*. 2005;20:465-73.

Matsusue Y, Yamamuro T, Hama H. Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthroscopy*. 1993;9:318-21.

McDermott AG, Langer F, Pritzker KP, Gross AE. Fresh small-fragment osteochondral allografts. Long-term follow-up study on first 100 cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1985:96-102.

Meric G, Gracitelli GC, Gortz S, De Young AJ, Bugbee WD. Fresh osteochondral allograft transplantation for bipolar reciprocal osteochondral lesions of the knee. *Am J Sports Med*. 2015;43:709-14.

Meyers MH, Akeson W, Convery FR. Resurfacing of the knee with fresh osteochondral allograft. *J Bone Joint Surg Am*. 1989;71:704-13.

Miller BS, Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Rodkey WG. Patient satisfaction and outcome after microfracture of the degenerative knee. *J Knee Surg.* 2004;17:13-7.

Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med.* 2009;37:902-8.

Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009;37:2053-63.

Mithoefer K, Venugopal V, Manaqibwala M. Incidence, Degree, and Clinical Effect of Subchondral Bone Overgrowth After Microfracture in the Knee. *Am J Sports Med.* 2016;44:2057-63.

Mithoefer K, Williams RJr, Warren RF, Wickiewicz TL, Marx RG. High-impact athletics after knee articular cartilage repair: a prospective evaluation of the microfracture technique. *Am J Sports Med.* 2006;34:1413-8.

Muller W. Osteochondritis dissecans. In: Hastings DW (ed) *Progress in orthopaedics surgery.* 1978 Springer, New York, p 135

Outerbridge HK, Outerbridge AR, Outerbridge RE. The use of a lateral patellar autologous graft for the repair of a large osteochondral defect in the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:65-72.

Outerbridge RE. The aetiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg BR.* 1961;43:752-7.

Ozturk A, Ozdemir MR, Ozkan Y. Osteochondral autografting (mosaicplasty) in grade IV cartilage defects in the knee joint: 2- to 7-year results. *International Orthopaedics (SICOT).* 2006;30:200-4.

Pridie K. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume.* 1959;41:618-9.

Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MI. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia*. 1976;31:1191-8.

Rodrigo JJ, Steadman JR, Silliman JF, Fulstone HA. Improvement of full-thickness chondral defect healing in the human knee after debridement and microfracture using continuous passive motion. *Am J Knee Surg*. 1994;7(3):109–116.

Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998;28:88-96.

Sasaki K, Matsumoto T, Matsushita T, et al. Osteochondral autograft transplantation for juvenile osteochondritis dissecans of the knee: a series of twelve cases. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2012;36:2243-8.

Shasha N, Krywulak S, Backstein D, Pressman A, Gross AE. Long-term follow-up of fresh tibial osteochondral allografts for failed tibial plateau fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85(Suppl 2):33-9.

Sherman SL, Garrity J, Bauer K, Cook J, Stannard J, Bugbee W. Fresh osteochondral allograft transplantation for the knee: current concepts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22:121-33.

Solheim E, Hegna J, Inderhaug E, Øyen J, Harlem T, Strand T. Results at 10-14 years after microfracture treatment of articular cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthr*. 2016;24:1587-93.

Solheim E, Hegna J, Øyen J, Austgulen OK, Harlem T, Strand T. Osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects in the knee: results at 5 to 9 years. *The Knee*. 2010;17:84-7.

Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy*. 2003;19:477-84.

Steadman JR, Miller BS, Karas SG, Schlegel TF, Briggs KK, Hawkins RJ. The microfracture technique in the treatment of full-thickness chondral lesions of the knee in National Football League players. *J Knee Surg*. 2003;16:83-6.

Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ. The microfracture technique in the management of complete cartilage defects in the knee joint. *Orthopäde*. 1999;28:26-32.

Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res*. 1985:43-9.

Tírigo LEP, Demange MK, Santos LAU, et al. Development of a Fresh Osteochondral Allograft Program Outside North America. *Cartilage*. 2016;7:222-8.

Ulstein S, Årøen A, Røtterud JH, Løken S, Engebretsen L, Heir S. Microfracture technique versus osteochondral autologous transplantation mosaicplasty in patients with articular chondral lesions of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthr*. 2014;22:1207-15.

Vasiliadis HS, Salanti G. Autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage lesions: randomized control trials assessed in a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:1358-9.

Vasiliadis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*; 2010:CD003323.

Wagner H. Surgical treatment of osteochondritis dissecans, a cause of arthritis deformans of the knee. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1964;50:335-52.

Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.

Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. *The Knee*. 2007;14:177-82.

Wong BL, Bae WC, Chun J, Gratz KR, Lotz M, Sah RL. Biomechanics of cartilage articulation: effects of lubrication and degeneration on shear deformation. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2065-74.

Yamashita F, Sakakida K, Suzu F, Takai S. The transplantation of an autogeneic osteochondral fragment for osteochondritis dissecans of the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 1985:43-50.

**NORMAS ADOTADAS**

---



### **Normas adotadas**

Ferreira LM, coordenadora; Goldenberg S, Nahas FX, Barbosa MVJ, Ely PB, organizadores. Orientação normativa para elaboração de teses: guia prático. São Paulo: Livraria Médica Editora; 2008.

**ABSTRACT**

---

**Introduction:** Cartilage defects of the knee are often debilitating and predispose to osteoarthritis. Microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation are four surgical treatment options that are increasingly performed worldwide. We set out to examine the relative effectiveness of these four different methods. **Objective:** To assess the effects (benefits and harms) of different surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. **Methods:** We searched the Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, MEDLINE, SPORTDiscus, LILACS, trial registers and conference proceedings. Date of search: February 2016. Any randomised or quasi-randomised trials that evaluated surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. At least two review authors independently selected studies, assessed risk of bias and extracted data. Intervention effects were assessed using risk ratios for dichotomous data and mean differences (MD) for continuous data, with 95% confidence intervals. Data were pooled using the fixed-effect model, where possible. **Results:** Three randomised controlled trials comparing mosaicplasty versus microfracture were included. These reported results for a total of 133 participants, of whom 79 (59%) were male. Mean ages in the three trials ranged between 24.4 and 32.3 years. All studies included cartilage lesion grade 3 or 4 (ICRS classification). The Defect area ranged from 1.0 to 6.0cm<sup>2</sup>. No trials of allograft transplantation or drilling were identified. All trials were judged as being at high or unclear risk for performance and reporting bias. Trials presented small sample size, with two studies in a single centre. Reflecting the imprecision of the results, the evidence was

deemed to be of very low quality for all primary and secondary outcomes; which means that our level of uncertainty about the estimates is high. Data that assessed function were presented in all reports. Only one study (57 participants) found a clinically important difference in favour of mosaicplasty at one year (MD 10.29, 95% CI 7.87 to 12.71). This difference also continued at three years (mean 89 versus 75; reported  $P < 0.001$ ) and at 10 years (MD 13.97, 95% CI 13.25 to 14.69). In the long-term (5 years and above), two trials pooled (72 participants) showed no clinically important difference between the two groups (MD -1.10, 95% CI -4.54 to 2.33). No trial found statistical or clinical difference of better long-term quality of life and pain symptoms. Pooled results for treatment failure reported at long-term follow-up in the three trials showed recurrence and re-operations were significantly fewer in the mosaicplasty group (10/64 versus 20/65; RR 0.47, 95% CI 0.24 to 0.90). The majority of failures were mainly due symptom recurrence. All trials reported activity score but due to clear statistical and clinical heterogeneity, we did not pool the long term Tegner score results. One study (57 participants) reported slightly higher Tegner score in intermediate-term (MD 0.48, 95% CI 0.21 to 0.75) and long-term (MD 0.72, 95% CI 0.46 to 0.98) in the mosaicplasty group, however between group difference may not be clinically important. Other two trials found no difference between the two groups for activity scores. Only one study reported and found a greater return to pre-injury level of sports activities in the higher mosaicplasty group (26/28 versus 15/29; RR 1.90, 95% CI 1.34 to 2.70); The same trial reported greater sports continuation in the mosaicplasty group at three years (25/28 versus 8/29; RR 3.24, 95% CI 1.77 to 5.92). Pooled data from two trials of participants with radiographically-defined osteoarthritis showed a significant difference in favour of mosaicplasty (9/40 versus 19/40; RR 0.48, 95% CI 0.25 to 0.92).

**Conclusion:** Overall, there is a total lack of evidence about allograft transplantation or drilling and there is insufficient evidence to draw conclusions on the use of microfracture and mosaicplasty for treating isolated cartilage defects of the knee in adults in regards to function, quality of life, and activity. However, the “failure of treatment and adverse effects” and “quality of cartilage” was favorable for the mosaicplasty intervention. Due to the low evidence, further research is needed to define the best surgical option for treating isolated cartilage defects of the knee in adults.

**APÊNDICES**

---

**Classificação da Lesão Condral e Osteocondral International Cartilage Repair Society (ICRS).**

Grau 0: cartilagem normal.

Grau 1: fibrilação, amolecimento ou fissura superficial.

Grau 2: lesão da cartilagem que envolva menos de 50% da espessura do tecido.

Grau 3: lesão que envolva mais de 50% da espessura do tecido sem acometer o osso subcondral.

Grau 4: lesão que acomete o osso subcondral (lesão osteocondral).

**Classificação de Outerbridge:**

Grau 1: amolecimento da cartilagem

Grau 2: fragmentação/fissura com diâmetro de 1,5cm ou menos

Grau 3: fragmentação/ fissura com diâmetro maior que 1,5cm

Grau 4: Acometimento ósseo



## Protocolo de Pesquisa Publicado na Cochrane Library

### **Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Protocol)**

Gracitelli GC, Moraes VY, Franciozi CES, Luzo MV, Belloti JC



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane protocol, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 7

<http://www.thecochranelibrary.com>

**WILEY**

Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Protocol)  
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

**TABLE OF CONTENTS**

HEADER . . . . .	1
ABSTRACT . . . . .	1
BACKGROUND . . . . .	1
OBJECTIVES . . . . .	3
METHODS . . . . .	3
ACKNOWLEDGEMENTS . . . . .	5
REFERENCES . . . . .	5
APPENDICES . . . . .	8
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS . . . . .	9
DECLARATIONS OF INTEREST . . . . .	10

[Intervention Protocol]

## Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults

Guilherme C Gracitelli<sup>1</sup>, Vinícius Y Moraes<sup>1</sup>, Carlos ES Franciozi<sup>1</sup>, Marcus V Luzo<sup>1</sup>, João Carlos Belloti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedics and Traumatology, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

Contact address: Guilherme C Gracitelli, Department of Orthopaedics and Traumatology, Universidade Federal de São Paulo, Rua Borges Lagoa, 778, São Paulo, São Paulo, 040450001, Brazil. [ggracitelli@gmail.com](mailto:ggracitelli@gmail.com). [gracitelli@uol.com.br](mailto:gracitelli@uol.com.br).

**Editorial group:** Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group.

**Publication status and date:** New, published in Issue 7, 2013.

**Citation:** Gracitelli GC, Moraes VY, Franciozi CES, Luzo MV, Belloti JC. Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD010675. DOI: 10.1002/14651858.CD010675.

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

### ABSTRACT

This is the protocol for a review and there is no abstract. The objectives are as follows:

To assess the relative effects (benefits and harms) of different surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee.

### BACKGROUND

#### Description of the condition

Hyaline articular cartilage is a specialised tissue present in synovial joints, such as the knee. It functions as a low-friction articulating surface allowing joint motion and loading. Hyaline cartilage is composed of collagen, noncollagenous proteins, water, and chondrocytes (cells). It is avascular and aneural, deriving nutrition from synovial fluid through diffusion (Buckwalter 1990; Buckwalter 1992). Hyaline cartilage has a poor repair capacity and therefore injury or damage can lead to significant detrimental consequences for the joint and the individual.

Cartilage injuries affect people of all ages. It is estimated that 900,000 people per year develop cartilage disease in the United States alone (Mithoefer 2009). The prevalence in the population

who are athletes is 36% higher than in the normal population (Flanigan 2010). Cartilage injuries are found in up to 60% of knee arthroscopies (Widuchowski 2007). The natural history of a knee with cartilage injury is poorly understood but evidence suggests that progression of cartilage injury to frank osteoarthritis is common (Davies-Tuck 2008).

Cartilage injuries are commonly associated with symptoms such as pain, joint locking, articular effusion, and crepitus (Brittberg 1994). Diagnosis can be made by magnetic resonance imaging (MRI) and arthroscopy. Knee cartilage lesions represent a potential threat to joint viability.

#### Description of the intervention

Several treatment methods for chondral injuries of the knee are cited in the literature. Conservative treatment manages to achieve

Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Protocol)

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

symptom relief in some low-demand patients. Current surgical treatment options for symptomatic patients include reconstructive and reparative procedures.

Reparative procedures for knee cartilage injury include microfracture, abrasion arthroplasty, drilling, and 'biological procedures' involving cell culture (Johnson 2001; Lijoi 2001; Mithoefer 2006; Pridie 1959; Strauss 2009). The primary goal is to promote bleeding from the subchondral bone to create a blood clot at the lesion site, which then may differentiate into fibrocartilage tissue. The microfracture technique involves the use of an arthroscopic awl that is advanced manually to make holes in the subchondral bone with depths of 2 to 4 mm and separated 3 to 4 mm apart. The drilling technique uses the same principal, instead with motorized drills to make holes in the subchondral plate. The arthroscopic awls seem to not produce thermal necrosis of the bone compared with motorized drills; this could influence the bleeding needed for the subchondral bone and clot formation. The abrasion arthroplasty technique is based on the removal of a superficial layer of subchondral bone, 1 to 3 mm thick, with motorized instruments to expose interosseous vessels for possible fibrocartilage formation. Although fibrocartilage tissue has different biological, structural, and mechanical properties compared with the originally intact hyaline cartilage (Kaul 2012), clinical improvement is nonetheless observed in many patients (Gobbi 2005; Kreuz 2006; Mithoefer 2009; Steadman 2003).

Biological procedures are modern reparative procedures based on the advancements of regenerative medicine, represented by different generations of autologous chondrocyte implantation (ACI). Chondrocyte implantation is a two-stage procedure. The first stage consists of harvesting cartilage tissue during arthroscopy, which is then processed in the laboratory to aseptically isolate chondrocytes and expand their numbers under closely-regulated cell culture conditions. The second stage involves surgical implantation of the chondrocytes into the knee under a periosteal patch (Brittberg 1994; Mithoefer 2005; Peterson 2010). Second-generation ACI techniques introduced cell carriers for cell stabilization (Bartlett 2005), and third-generation approaches employ three-dimensional biocompatible scaffolds to house the transplanted chondrocytes (Marcacci 2005).

Reconstructive procedures available for treating knee cartilage injuries are mosaicplasty (osteochondral autograft transplantation), allograft transplantation, and the use of synthetic materials (polymers) (Ghazavi 2007; Hangody 1998).

Mosaicplasty involves excising round plugs of cartilage and underlying bone from non-weight bearing areas of the femur, such as the intercondylar notch and the lateral condyle, for transplantation; plugs for transplantation are usually taken from the injured knee but can be harvested from the contralateral knee if the injured area is particularly extensive (Hangody 1998). Usually, several round plugs are necessary which, when inserted into drilled holes of the injured knee joint surface, form a mosaic pattern. The space between the plugs ultimately fills with newly-formed fibrocartilage

(Hangody 2008; Solheim 2010).

Allograft transplantation is another type of transplant using fresh osteochondral plugs taken from cadaveric donors. The primary advantage is that an unlimited number of equally-sized plugs can be harvested from the donor knee, which is limited in autologous mosaicplasty (Bugbee 2012; Gross 1975). Thus, osteochondral allograft plugs are more useful for treating the larger chondral or osteochondral lesions (> 2 cm) that occur with trauma, osteonecrosis, and osteochondritis dissecans (Bugbee 2002; Krych 2012). Generally, the donor is screened for viral and bacterial infectious diseases. This delays transplantation by 10 to 14 days, during which time the endogenous chondrocyte viability decreases. However, chondrocyte viability can be preserved for longer times with adequate solutions and temperature control in laboratory studies (Stoker 2012).

Synthetic materials can be utilized as an osteochondral plug substitute (Dhollander 2012; Patrascu 2010), or as a membrane (Beris 2012) or scaffold (Marcacci 2005) that provides structural support and guidance for the proliferation and differentiation of the incorporated chondrocytes. Techniques associated with synthetic materials, which are not covered in this review, remain in early developmental stage and require further study before any widespread clinical applicability (Bonzani 2006; Nukavarapu 2013; Vasiliadis 2010b).

### How the intervention might work

The reparative procedures (microfracture and drilling) aim to facilitate the differentiation of primitive mesenchymal stem cells from the subchondral bone into functional fibrocartilage. These techniques are based on different types of stimulation of subchondral bone. The autologous transplants (mosaicplasty) transfer intact osteochondral plugs from non-weight bearing areas of the knee to the lesioned area, aiming to restore cartilage congruity. Allograft transplants use fresh donor samples to regenerate the damaged joint area by reconstructing a functional cartilage surface.

The reparative procedures create fibrocartilage in an attempt to substitute cartilage lesions, but no hyaline cartilage properties are expected. These are easy and reproducible techniques that can be readily performed when arthroscopy is available. Mosaicplasty has the advantage of transferring cartilage and bone plugs with original cartilage properties, but donor site complications and morbidity are additional problems of this method. Allograft transplants have the advantage of no donor site morbidity compared with mosaicplasty but have the disadvantages of potential disease transmission and decreased cell viability.

### Why it is important to do this review

Trauma related cartilage defects of the knee in adults are very common and are considered to greatly increase the risk of degenerative

changes leading to knee osteoarthritis. This review intends to elucidate and compare the effects of commonly used surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects in adult knees in order to inform clinical practice and future research. Our review will not report on autologous chondrocyte implantation, a technically more challenging and expensive procedure, which is covered in another Cochrane review (Vasiliadis 2010a).

## OBJECTIVES

To assess the relative effects (benefits and harms) of different surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee.

## METHODS

### Criteria for considering studies for this review

#### Types of studies

Any randomised and quasi-randomised trials (method of allocating participants to a treatment which is not strictly random, for example by patient hospital number) evaluating surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee.

#### Types of participants

We will include adults (typically older than 18 years) who were diagnosed and treated for symptomatic, isolated cartilage lesions on the medial or lateral femoral condyle, trochlea, or patella. We anticipate that the majority of these lesions will result from trauma and be classified as severe, consistent with grades three and four of the International Cartilage Repair Society (ICRS) (Brittberg 2003) (see Appendix 1). Trials focusing primarily on the treatment of people with multiple cartilage lesions, moderate or severe osteoarthritis, rheumatoid diseases, and osteonecrosis will be excluded.

#### Types of interventions

We will include trials comparing different surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation). When presenting the results from different comparisons, we will define the intervention involving the least damage to either

the injured area or to donor areas as the control. Thus, in a comparison of mosaicplasty versus microfracture, microfracture will be selected as the control intervention.

We will not include trials looking at autologous chondrocyte implantation because this intervention has been covered in another Cochrane Review (Vasiliadis 2010a).

### Types of outcome measures

#### Primary outcomes

1. Knee function, as assessed by validated tools such as the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) (Bellamy 1988), Hospital for Special Surgery (HSS) (Lukianov 1987), International Knee Documentation Committee (IKDC) (Irrgang 2001), International Cartilage Repair Society (ICRS) Clinical Cartilage Injury Evaluation system score, Lysholm-Gillquist score (Kocher 2004; Lysholm 1982), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) (Roos 1998)
2. Quality of life measures, as assessed by tools such as the Short-Form 36 (Ware 1992), World Health Organization - Quality of Life (WHOQoL) (Masthoff 2005), European Quality of Life (EuroQol-5D) (EuroQol Group 1990)
3. Failure of treatment and adverse events (infection, revision surgery, arthrofibrosis with stiffness, loosening of fibrocartilage shown in 'second-look' surgery, and donor site morbidity)

#### Secondary outcomes

1. Pain using a visual analogue scale (VAS), where possible (Revell 1976)
2. Satisfactory outcome, as rated by the patient
3. Activity level such as Tegner activity level scale (Tegner 1985), and return to normal daily activities, where possible
4. Quality of cartilage, as assessed by MRI, arthroscopic appearance in 'second-look' surgery, and histologic quality in 'second-look' surgery with biopsy

#### Timing of outcome assessment

Outcome assessment will be analysed by short-term (less than one year), intermediate-term (one up to five years) and long-term (five years and above) follow-up.

### Search methods for identification of studies

#### Electronic searches

We will search the Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register (to present), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in *The Cochrane Library* (current Issue), EMBASE (via Ovid) (1974 to present), MEDLINE (via Ovid) (1948 to present), SPORTDiscus (via EBSCOhost) (1985 to present), and LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature) via the Virtual Health Library (1982 to present).

In MEDLINE, the Cochrane highly sensitive search strategy for identifying randomised trials (sensitivity-maximizing version) (Lefebvre 2011) will be combined with the subject-specific search. Search strategies for *The Cochrane Library* and MEDLINE can be found in Appendix 2.

Current Controlled Trials and the WHO International Clinical Trials Registry Platform will be searched for recently-concluded trials and for trials in development.

We will not apply any language restrictions.

### Searching other resources

Our search will include reference lists of studies and reviews, and non-scholarly internet sources. Additionally, we will contact other knee surgery researchers and societies for relevant data. We will search the conference abstracts and summaries of the following conferences: ISAKOS (International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, and Orthopaedic Sports Medicine), SICOT (Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie), AOSSM (American Orthopaedic Society for Sports Medicine), and AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons).

### Data collection and analysis

#### Selection of studies

Two authors (GG and VM) will independently screen titles and abstracts of the downloaded search results for potentially eligible studies. Where possible, we will obtain full reports of the studies. The same two authors will independently perform study selection. We will resolve any disagreements by discussion or, if necessary, by involving a third author for agreement to be reached (CF or PD). If any further doubt remains about an article, we will try to contact the trial authors for clarification of study details.

#### Data extraction and management

Two authors (GG and VM) will independently extract data using a data extraction form. We will resolve potential author discord through discussion or, if needed, by involving a third author to establish consensus (CF).

### Assessment of risk of bias in included studies

Two authors (CG and CF) will independently assess the risk of bias of the included studies using The Cochrane Collaboration's 'Risk of bias' tool (Higgins 2011). We will resolve disagreements by consensus between the two authors and, if necessary, by involving a third author to establish agreement (CF or PD). We will assess the following domains: sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, and selective outcome reporting. We will further assess the influence of study sponsorship or funding sources as a potential bias risk.

We will judge each domain in terms of there being a 'high', 'low', or 'unclear' risk of bias.

### Measures of treatment effect

For dichotomous outcome data, we will calculate the risk ratios (RR) with 95% confidence intervals (CIs). For continuous outcome data, we will calculate mean differences (MD) or, where data are being pooled for an outcome measured using different scales or scores, standardized mean differences (SMD). In both cases we will calculate 95% CIs. If we have enough data, we will report the number needed to treat to benefit (NNTB) with 95% CI and the number needed to treat to harm (NNTH) with 95% CI.

### Unit of analysis issues

The unit of randomisation in the included studies is likely to be the individual participant. However, where trials include bilateral cartilage injuries, data may be presented for knees rather than for individual patients. Where appropriate corrections have not been made, or cannot be obtained from trial authors, we will consider presenting the data for the trials where the disparity between the units of analysis and randomisation is small. As our review includes different interventions, we will be alert to other unit of analysis errors for the studies that could contribute to multiple or correlated comparisons. In those cases, we will combine groups to conduct a single pair-wise comparison.

### Dealing with missing data

Whenever possible, we will contact authors to request any missing data, such as number of participants, age of participants, details of dropouts, means, measures of uncertainty (standard deviation or error), or number of events. If we fail to acquire missing data, we will present the available data and, where possible, we will perform the primary data analysis under the assumption that missing data are random. Unless we can calculate missing standard deviations from standard errors, 95% confidence intervals, or exact P values, we will not impute these.

**Assessment of heterogeneity**

The assessment of heterogeneity will be done by visual inspection of forest plots. We will use the I<sup>2</sup> statistic to provide an objective measurement of statistical heterogeneity, as recommended by the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011). Heterogeneity will be quantified using the I<sup>2</sup> statistic, with a rough guide for interpretation as follows: 0% to 40% indicates no significant heterogeneity; 30% to 60% may represent moderate heterogeneity; 50% to 90% may represent substantial heterogeneity; and 75% to 100% represents considerable heterogeneity (Deeks 2008).

**Assessment of reporting biases**

If we have a meta-analysis with more than 10 studies, we will generate funnel plots to explore possible reporting biases (Higgins 2011).

**Data synthesis**

When considered appropriate, the results of comparable groups of trials will be pooled using both fixed-effect and random-effects models. The choice of the model will be guided by careful consideration of the extent of heterogeneity, and whether it can be explained, in addition to other factors such as the number and size of studies that are included. The 95% confidence intervals will be used throughout. We will consider not pooling data where there is considerable heterogeneity (I<sup>2</sup> > 75%) that cannot be explained by the diversity of the clinical or methodological characteristics of the trials. Where it is not appropriate to pool data, we will still present trial data in the analyses or tables for illustrative purposes and report these in the text.

**Subgroup analysis and investigation of heterogeneity**

Subgroup analysis will be performed in order to explore different estimated effects across different population demographics, and patient and injury parameter subgroups. Three subgroups are defined a priori:

- size of cartilage injury (< 2 cm and > 2 cm);
- age of patients (less than 45 and older than 45 years old);
- participant activity (active and sedentary individuals).

We will investigate whether the results of subgroups are significantly different by inspecting the overlap of confidence intervals and performing the test for subgroup differences that is available in RevMan.

**Sensitivity analysis**

If sufficient trials are available, we will perform sensitivity analyses to examine various aspects of the trial and review methodology. This will include the effects of excluding trials at high or unclear risk of bias, such as selection bias arising from the lack of allocation concealment; trials including people with osteochondritis dissecans; trials reporting only short-term outcomes (under one year); trials only reported in conference abstracts. We will also investigate the effects of missing data; and the selection of the statistical model (fixed-effect versus random-effects) for pooling.

**'Summary of findings' tables**

Where there is sufficient evidence, we will prepare 'Summary of findings' tables. We shall use the GRADE approach to assess the quality of evidence related to each of the key outcomes listed in the *Types of outcome measures* (Chapter 12.2, Higgins 2011).

**ACKNOWLEDGEMENTS**

We would like to thank Lindsey Elstub and Joanne Elliott for their support and advice. We are grateful to Paresah Jobanputra and Haris Vasiliadis for feedback and suggestions at editorial and external review of the protocol.

We would like to thank William D Bugbee for his support as a cartilage specialist.

**REFERENCES**

**Additional references**

**Bardett 2005**

Bardett W, Gooding CR, Carrington RWJ, Skinner JA, Briggs TWR, Bentley G. Autologous chondrocyte implantation at the knee using a bilayer collagen membrane with bone graft. A preliminary report. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume* 2005;87(3):330-2.

**Bellamy 1988**

Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J,

Stütt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Journal of Rheumatology* 1988;15(12):1833-40.

**Beris 2012**

Beris AE, Lykissas MG, Kostas-Agnantis I, Manoudis GN. Treatment of full-thickness chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation: a functional evaluation with long-term follow-up. *American Journal of*

*Sports Medicine* 2012;**40**(3):562-7.

**Bonzani 2006**

Bonzani IC, George JH, Stevens MM. Novel materials for bone and cartilage regeneration. *Current Opinion in Chemical Biology* 2006;**10**(6):568-75.

**Brittberg 1994**

Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *New England Journal of Medicine* 1994;**331**(14):889-95.

**Brittberg 2003**

Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2003;**85** Suppl 2:58-69.

**Buckwalter 1990**

Buckwalter JA, Rosenberg LC, Hunziker EB. *Articular Cartilage and Knee Joint Function: Basic Science and Arthroscopy*. New York, Raven Press, 1990.

**Buckwalter 1992**

Buckwalter JA. Mechanical injuries of articular cartilage. *The Iowa Orthopaedic Journal* 1992;**12**:50.

**Bugbee 2002**

Bugbee WD. Fresh osteochondral allografts. *Journal of Knee Surgery* 2002;**15**(3):191-5.

**Bugbee 2012**

Bugbee W, Cavallo M, Giannini S. Osteochondral allograft transplantation in the knee. *Journal of Knee Surgery* 2012;**25**(2):109-16.

**Davies-Tuck 2008**

Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, Teichtahl AJ, Jones G, Ding C, et al. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2008;**16**(3):337-42.

**Deeks 2008**

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

**Dhollander 2012**

Dhollander AA, Liekens K, Almqvist KF, Verdonk R, Lambrecht S, Elewaut D, et al. A pilot study of the use of an osteochondral scaffold plug for cartilage repair in the knee and how to deal with early clinical failures. *Arthroscopy* 2012;**28**(2):225-33.

**EuroQol Group 1990**

The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;**16**:199-208.

**Flanigan 2010**

Flanigan DC, Harris JD, Trinh TQ, Siston RA, Brophy RH. Prevalence of chondral defects in athletes' knees: a systematic review. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2010;**42**(10):1795-801.

**Ghazavi 2007**

Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, Gross AE. Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume* 2007;**79**(6):1008-13.

**Gobbi 2005**

Gobbi A, Nunag P, Malinowski K. Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2005;**13**(3):213-21.

**Gross 1975**

Gross AE, Silverstein EA, Falk J, Falk R, Langer F. The allotransplantation of partial joints in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clinical Orthopedics and Related Research* 1975;**(108)**:7-14.

**Hangody 1998**

Hangody L, Kish G, Karpati Z, Udvarhelyi I, Szigeti I, Bely M. Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics* 1998;**21**(7):751-6.

**Hangody 2008**

Hangody L, Vasarhelyi G, Hangody LR, Sukosd Z, Tibay G, Bartha L, et al. Autologous osteochondral grafting - technique and long-term results. *Injury* 2008;**39** Suppl 1: 32-9.

**Higgins 2011**

Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;**343** (7829):5928.

**Irrgang 2001**

Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, Harner CD, Kurosaka M, Neyret P, et al. Development and validation of the international Knee Documentation Committee subjective knee form. *American Journal of Sports Medicine* 2001;**29**(5): 600-13.

**Johnson 2001**

Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2001;**(391** Suppl):306-17.

**Kaul 2012**

Kaul G, Cucchiari M, Remberger K, Kohn D, Madry H. Failed cartilage repair for early osteoarthritis defects: a biochemical, histological and immunohistochemical analysis of the repair tissue after treatment with marrow-stimulation techniques. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2012;**20**(11):2315-24.

**Kocher 2004**

Kocher MS, Steadman JR, Briggs KK, Sterrett WI, Hawkins RJ. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee scale for various chondral disorders of the knee. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2004;**86**(6):1139-45.

**Kreuz 2006**

Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, Krause SJ, Konrad G, Uhl M, et al. Results after microfracture of full thickness

**Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Protocol)**

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.



chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2006;**14**:1119-25.

**Krych 2012**

Krych AJ, Robertson CM, Williams RJ. Return to athletic activity after osteochondral allograft transplantation in the knee. *American Journal of Sports Medicine* 2012;**40**(5):1053-9.

**Lefebvre 2011**

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

**Lijoi 2001**

Lijoi F, Lughì M, Baccarani G. Cartilaginous abrasion and debridement: correlation between type of cartilaginous injury and results in patients with a 4 to 9-year follow-up. *La Chirurgia Degli Organi di Movimento* 2001;**86**(3):231-7.

**Lukianov 1987**

Lukianov AV, Gillquist J, Grana WA, DeHaven KE. An anterior cruciate ligament evaluation format for assessment of artificial or autologous anterior cruciate results. *Clinical Orthopaedic and Related Research* 1987;**(218)**:167-80.

**Lysholm 1982**

Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *American Journal of Sports Medicine* 1982;**10**(3):150-4.

**Marcacci 2005**

Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, Delcogliano A, Ghinelli D, Gobbi A, et al. Articular cartilage engineering with Hyalograf C: 3-year clinical results. *Clinical Orthopaedic and Related Research* 2005;**(435)**:96-105.

**Masthoff 2005**

Masthoff E, Trompenaars F, Van Heck G, Hodiament P, De Vries J. Validation of the WHO Quality of Life assessment instrument (WHOQOL-100) in a population of Dutch adult psychiatric outpatients. *European Psychiatry* 2005;**20**(7):465-73.

**Mithoefer 2006**

Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, et al. Chondral resurfacing of articular cartilage defects in the knee with the microfracture technique. Surgical technique. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2006;**88**(Suppl 1 Pt 2):294-304.

**Mithoefer 2009**

Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: An evidence-based systematic analysis. *American Journal of Sports Medicine* 2009;**37**(10):2053-63.

**Mithofer 2005**

Mithofer K, Peterson L, Mandelbaum BR, Minas T. Articular cartilage repair in soccer players with autologous chondrocyte transplantation: functional outcome and

return to competition. *American Journal of Sports Medicine* 2005;**33**(11):1639-46.

**Nukavarapu 2013**

Nukavarapu SP, Dorcenus DL. Osteochondral tissue engineering: Current strategies and challenges. *Biotechnology Advances* 2013;**31**(5):706-21.

**Patrascu 2010**

Patrascu JM, Freymann U, Kaps C, Poenaru DV. Repair of a post-traumatic cartilage defect with a cell-free polymer-based cartilage implant: a follow-up at two years by MRI and histological review. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume* 2010;**92**(8):1160-3.

**Peterson 2010**

Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, Lindahl A. Autologous chondrocyte implantation: A long-term follow-up. *American Journal of Sports Medicine* 2010;**38**(6):1117-24.

**Pridie 1959**

Pridie K. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 1959;**41**:618-9.

**Revell 1976**

Revell SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MI. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia* 1976;**31**(9):1191-8.

**Roos 1998**

Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) - development of a self-administered outcome measure. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 1998;**28**(2):88-96.

**Solheim 2010**

Solheim E, Hegna J, Oyen J, Austgulen OK, Harlem T, Strand T. Osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects in the knee: results at 5 to 9 years. *Knee* 2010;**17**(1):84-7.

**Steadman 2003**

Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2003;**19**(5):477-84.

**Stoker 2012**

Stoker A, Garrity JT, Hung CT, Stannard JP, Cook J. Improved preservation of fresh osteochondral allografts for clinical use. *Journal of Knee Surgery* 2012;**25**(2):117-25.

**Strauss 2009**

Strauss E, Schachter A, Frenkel S, Rosen J. The efficacy of intra-articular hyaluronan injection after the microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions. *American Journal of Sports Medicine* 2009;**37**(4):720-6.

**Tegner 1985**

Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1985;**(198)**:43-9.

**Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Protocol)**

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

**Vasiliadis 2010a**

Vasiliadis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. [DOI: 10.1002/14651858.CD003323.pub3]

**Vasiliadis 2010b**

Vasiliadis HS, Wasiak J, Salanti G. Autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage lesions of the knee: a systematic review of randomized studies. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2010;**18**(12):1645-

55.

**Ware 1992**

Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992 Jun;**30**(6):473-83.

**Widuchowski 2007**

Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee* 2007;**14**(3):177-82.

\* Indicates the major publication for the study

**APPENDICES****Appendix 1. International Cartilage Repair Society classification**

The *ICRS* classifies osteochondral lesions by arthroscopic view based on the depth of the injury; lesions are graded from 0 to 4, as detailed below:

ICRS-0: Normal cartilage.

ICRS-1a: Fibrillation and/or slight softening; ICRS-1b: Superficial lacerations and fissures.

ICRS-2: Defects that involve less than 50% of the cartilage thickness.

ICRS-3: Defects that involve more than 50% of the cartilage thickness but not the subchondral bone.

ICRS-4: Defects that involve subchondral bone

**Appendix 2. Search strategies****The Cochrane Library (Wiley online Library)**

#1 MeSH descriptor: [Cartilage] this term only

#2 MeSH descriptor: [Hyaline Cartilage] this term only

#3 MeSH descriptor: [Cartilage, Articular] this term only

#4 MeSH descriptor: [Fractures, Cartilage] this term only

#5 cartilage:ti,ab

#6 (osteochondral or chondral):ti,ab

#7 chondroplasty:ti,ab

#8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

#9 MeSH descriptor: [Knee] this term only

#10 MeSH descriptor: [Knee Joint] this term only

#11 MeSH descriptor: [Knee Injuries] this term only

#12 MeSH descriptor: [Patella] this term only and with qualifiers: [Injuries - IN]

#13 ((medial or lateral) near condyle\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#14 trochlea\*:ti,ab

#15 patella\*:ti,ab

#16 knee\*:ti,ab

#17 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16

#18 #8 and #17

#19 MeSH descriptor: [Bone Transplantation] this term only

#20 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] this term only

**Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Protocol)**

8

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

#21 (allograft\* or homograft\* or allotransplant\* or ((allogenic or allogenic or homologous or homoplastic or homogenous) near/3 (graft\* or homograft\*)):ti,ab  
 #22 microfractur\*:ti,ab  
 #23 (pridie or drill\* or microdrill\*):ti,ab  
 #24 abrasion:ti,ab  
 #25 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] this term only  
 #26 mosaicplasty:ti,ab  
 #27 ((osteochondral or mosaic\*) near/3 (autologous or autogenous or autograft)):ti,ab  
 #28 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27  
 #29 #18 and #28

#### MEDLINE (Ovid online)

1 Cartilage/ or Hyaline Cartilage/ or Cartilage, Articular/ or Fractures, Cartilage/  
 2 cartilage.ti,ab.  
 3 (osteochondral or chondral).ti,ab.  
 4 chondroplasty.ti,ab.  
 5 or/1-4  
 6 Knee/  
 7 Knee Joint/  
 8 Knee Injuries/  
 9 Patella/in [Injuries]  
 10 ((medial or lateral) adj condyle\*).tw.  
 11 trochlea\*.ti,ab.  
 12 patella\*.ti,ab.  
 13 knee\*.ti,ab.  
 14 or/6-13  
 15 and/5,14  
 16 Bone Transplantation/  
 17 Transplantation, Homologous/  
 18 (allograft\* or homograft\* or allotransplant\* or ((allogenic or allogenic or homologous or homoplastic or homogenous) adj3 (graft\* or homograft\*))).tw.  
 19 microfractur\*.tw.  
 20 (pridie or drill\* or microdrill\*).tw.  
 21 abrasion.tw.  
 22 Transplantation, Autologous/  
 23 mosaicplasty.tw.  
 24 ((osteochondral or mosaic\*) adj3 (autologous or autogenous or autograft)).ti,ab.  
 25 or/16-24  
 26 Randomized controlled trial.pt.  
 27 Controlled clinical trial.pt.  
 28 randomized.ab.  
 29 placebo.ab.  
 30 Drug Therapy.fs.  
 31 randomly.ab.  
 32 trial.ab.  
 33 groups.ab.  
 34 or/26-33  
 35 exp Animals/ not Humans/  
 36 34 not 35  
 37 and/15,25,36

**CONTRIBUTIONS OF AUTHORS**

Conceiving the review: GG, VM, CF

Co-ordinating the protocol: ML, JB

Review guarantor: GG

**DECLARATIONS OF INTEREST**

None known

**Artigo de Pesquisa Publicado na Cochrane Library****Cochrane  
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

**Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Review)**

Gracitelli GC, Moraes VY, Franciozi CES, Luzo MV, Belloti JC

Gracitelli GC, Moraes VY, Franciozi CES, Luzo MV, Belloti JC.

Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults.

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD010675.

DOI: 10.1002/14651858.CD010675.pub2.

[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Review)

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley &amp; Sons, Ltd.

**WILEY**

## TABLE OF CONTENTS

HEADER . . . . .	1
ABSTRACT . . . . .	1
PLAIN LANGUAGE SUMMARY . . . . .	2
SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON . . . . .	4
BACKGROUND . . . . .	8
OBJECTIVES . . . . .	9
METHODS . . . . .	9
RESULTS . . . . .	12
Figure 1. . . . .	12
Figure 2. . . . .	15
DISCUSSION . . . . .	18
AUTHORS' CONCLUSIONS . . . . .	20
ACKNOWLEDGEMENTS . . . . .	21
REFERENCES . . . . .	21
CHARACTERISTICS OF STUDIES . . . . .	24
DATA AND ANALYSES . . . . .	33
Analysis 1.1. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 1 Function (all scores/instruments): intermediate term (1 to 5 years of follow-up). . . . .	34
Analysis 1.2. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 2 Function (all scores/instruments): long term (5 or more years of follow-up). . . . .	35
Analysis 1.3. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 3 Quality of life: long-term (5 or more years of follow-up). . . . .	36
Analysis 1.4. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 4 Failure of treatment and adverse effects: long-term (5 or more years of follow-up). . . . .	36
Analysis 1.5. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 5 Pain: long-term (5 or more years of follow-up). . . . .	37
Analysis 1.6. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 6 Activity (Tegner score: 1 to 10: best score): intermediate term (1 to 5 years follow-up). . . . .	38
Analysis 1.7. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 7 Activity (Tegner score: 1 to 10: best score): long term (5 or more years follow-up). . . . .	38
Analysis 1.8. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 8 Sports activity. . . . .	39
Analysis 1.9. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 9 Quality of cartilage at long-term follow-up: magnetic resonance image (satisfactory cartilage characteristics). . . . .	40
Analysis 1.10. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 10 Quality of cartilage: "Second-look" arthroscopy at around 1 year. Excellent and good. . . . .	41
Analysis 1.11. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 11 Quality of cartilage: presence of hyaline cartilage in biopsy. . . . .	41
Analysis 1.12. Comparison 1 Mosaicplasty versus microfracture, Outcome 12 Quality of cartilage at long term follow-up: signs of radiographic osteoarthritis. . . . .	42
ADDITIONAL TABLES . . . . .	42
APPENDICES . . . . .	43
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS . . . . .	47
DECLARATIONS OF INTEREST . . . . .	47
SOURCES OF SUPPORT . . . . .	47
DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW . . . . .	47

[Intervention Review]

## Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults

Guilherme C Gracitelli<sup>1</sup>, Vinícius Y Moraes<sup>1</sup>, Carlos BS Franciozi<sup>1</sup>, Marcus V Luzo<sup>1</sup>, João Carlos Belloti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedics and Traumatology, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

Contact address: Guilherme C Gracitelli, Department of Orthopaedics and Traumatology, Universidade Federal de São Paulo, Rua Borges Lagoa, 778, São Paulo, São Paulo, 040450001, Brazil. [ggracitelli@gmail.com](mailto:ggracitelli@gmail.com). [gracitelli@uol.com.br](mailto:gracitelli@uol.com.br).

**Editorial group:** Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group.

**Publication status and date:** New, published in Issue 9, 2016.

**Review content assessed as up-to-date:** 5 February 2016.

**Citation:** Gracitelli GC, Moraes VY, Franciozi CES, Luzo MV, Belloti JC. Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD010675. DOI: 10.1002/14651858.CD010675.pub2.

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

### ABSTRACT

#### Background

Cartilage defects of the knee are often debilitating and predispose to osteoarthritis. Microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation are four surgical treatment options that are increasingly performed worldwide. We set out to examine the relative effects of these different methods.

#### Objectives

To assess the relative effects (benefits and harms) of different surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults.

#### Search methods

We searched the Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register, CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, SPORT-Discus, LILACS, trial registers and conference proceedings up to February 2016.

#### Selection criteria

Any randomised or quasi-randomised trials that evaluated surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults.

#### Data collection and analysis

At least two review authors independently selected studies, assessed risk of bias and extracted data. Intervention effects were assessed using risk ratios (RR) for dichotomous data and mean differences (MD) for continuous data, with 95% confidence intervals (CI). Data were pooled using the fixed-effect model, where possible.

**Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Review)**

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

**Main results**

We included three randomised controlled trials comparing mosaicplasty versus microfracture for isolated cartilage defects in adults. Two trials were single-centre trials and one involved three centres. These small trials reported results for a total of 133 participants, of whom 79 (59%) were male. Mean participant age in the three trials ranged from 24.4 years to 32.3 years. All studies included grade 3 or 4 cartilage lesions (International Cartilage Repair Society (ICRS) classification). The defect area ranged from 1.0 cm<sup>2</sup> to 6.0 cm<sup>2</sup>; the mean area in all three trials was 2.8 cm<sup>2</sup>. No trials of allograft transplantation or drilling were identified.

All trials were judged as being at high or unclear risk of performance and reporting bias. We judged that the quality of evidence was very low for all outcomes. For individual outcomes, we downgraded the quality of evidence by one or two levels for risk of bias, one level for indirectness where there were data from a single-centre trial only, one or two levels for imprecision where there were wide confidence intervals and an insufficient number of events, and one level for inconsistency reflecting heterogeneity. This means that we are very uncertain about the estimates for all outcomes.

There is very low quality evidence from one single-centre trial (57 participants), which included athletes only, that mosaicplasty resulted in higher patient-reported function scores (probably the IKDC 2000 subjective knee evaluation score) compared with microfracture (range 0 to 100; higher score = better function) at one year follow-up (MD 10.29 favouring mosaicplasty, 95% CI 7.87 to 12.71). Very low quality evidence from the same trial showed that this effect persisted in the long term at 10 years follow-up. However, there is very low quality evidence from the two other trials (72 participants) of little difference in patient-reported function, assessed via the Lysholm score (range 0 to 100; higher score = better function), between the two groups at long-term follow-up (MD -1.10 favouring microfracture, 95% CI -4.54 to 2.33). One trial (25 participants) provided very low quality evidence of no significant difference between the two groups in quality of life or pain at long-term follow-up. Pooled results for treatment failure - primarily symptom recurrence - reported at long-term follow-up (means ranging from 6.3 to 1.4 years) in the three trials (129 participants) favoured mosaicplasty (10/64 versus 20/65; RR 0.47, 95% CI 0.24 to 0.90). Based on an illustrative risk of 379 treatment failures per 1000 patients treated with microfracture, there is very low quality evidence that 201 fewer patients (95% CI 38 to 288 fewer) would have treatment failure after mosaicplasty. All three trials reported activity scores but due to clear statistical and clinical heterogeneity, we did not pool the long term Tegner score results. There was very low quality evidence from one study (57 participants) of higher Tegner scores - indicating greater activity - at intermediate-term and long-term follow-up in the mosaicplasty group; however, the between-group difference may not be clinically important. The other two trials provided very low quality evidence of no significant difference between the two groups in activity scores.

**Authors' conclusions**

We found no evidence from randomised controlled trials on allograft transplantation or drilling. The very low quality evidence from RCTs comparing mosaicplasty with microfracture is insufficient to draw conclusions on the relative effects of these two interventions for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. Of note is that treatment failure, with recurrence of symptoms, occurred with both procedures. Further research is needed to define the best surgical option for treating isolated cartilage defects. We suggest the greatest need is for multi-centre RCTs comparing reconstructive procedures (mosaicplasty versus allograft transplantation) for large osteochondral lesions and reparative procedures (microfracture versus drilling) for small chondral lesions.

**PLAIN LANGUAGE SUMMARY**

**Surgical treatment options (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for cartilage injuries of the knee in adults**

**What is the medical problem?**

The layer of cartilage covering the knee joint surfaces helps protect the joint and reduce friction during movement. Cartilage injuries of the knee in adults can result from trauma, such as during sport, or from a cartilage disease (osteochondritis). If left untreated, cartilage injuries do not mend by themselves and can lead to significant destruction of the joint (osteoarthritis).

**What treatments are available?**

A number of treatment options are available for cartilage injuries but are often aimed at treating symptoms such as pain rather than providing a cure. Non-surgical methods, such as physical therapy, may relieve symptoms but cannot heal cartilage injuries. Microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation are increasingly available surgical treatments that attempt to preserve the joint.

**Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Review) 2**

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.



**What are microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation?**

Microfracture and drilling are minimally invasive surgeries (key hole surgery) that promote bleeding from the bone to create a clot in the cartilage defect. This can then form a tissue similar to cartilage. Mosaicplasty is an osteochondral transplant in which tissue is harvested from a less-demanding area of the knee to cover a cartilage defect in a more important area. Allograft transplantation treatment uses tissue harvested from fresh cadavers to cover only the injured area.

**Which of these surgical techniques works better in practice?**

This review examines the evidence from randomised controlled trials that compared two or more of these surgical methods in clinical practice.

We searched a number of medical databases up to February 2016 and found three studies that compared mosaicplasty versus microfracture. These studies reported results for a total of 133 participants, the majority of whom were young adults and male. No trials of allograft transplantation or drilling were identified.

One study conducted at a single centre found better patient-reported function after mosaicplasty at 1, 2, 3, and 10 years follow-up. However, the other studies did not find a difference in function (two studies), pain (one study) or activities of daily living (one study) between mosaicplasty and microfracture in the long term (6 to 10 years follow-up). Treatment failure, with recurrence of symptoms, occurred with both procedures. Data pooled from the three trials showed half as many people had treatment failure in the mosaicplasty group. However, more evidence is required to test whether this is a true finding. The evidence regarding activity levels in the long term was inconclusive.

We considered that all the evidence for these outcomes was very low quality. This means that we are unsure of these results, which are likely to change when more evidence becomes available.

**Conclusions**

The currently available evidence is not enough to conclude whether mosaicplasty or microfracture is better for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. Treatment failure occurred with both methods. Further research is needed to define the best surgical option for treating isolated cartilage defects.

**SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON** *[Explanation]*

**Mosaicplasty compared with microfracture for adults with isolated cartilage defects of the knee**

**Patient or population:** Adults with isolated cartilage defects (defect areas 1.0 cm<sup>2</sup> to 6.0 cm<sup>2</sup>) of the knee  
**Settings:** Hospital  
**Intervention:** Mosaicplasty (arthroscopic in two trials; defect area 1.0 cm<sup>2</sup> to 4.0 cm<sup>2</sup>; mini-invasive arthroscopy in one trial; defect area 2.0 cm<sup>2</sup> to 6.0 cm<sup>2</sup>)  
**Comparison:** Microfracture (all arthroscopic)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Microfracture	Mosaicplasty				
<b>Function (all scores/instruments): intermediate term</b> IKDC 2000 (version) score. Scale from: 0 to 100; higher scores = better function. Follow-up: 1 year	The mean function (IKDC score): intermediate term in the microfracture group was <b>75.59 points</b>	The mean function (IKDC score): intermediate term in the mosaicplasty group was <b>10.29 higher</b> (7.87 to 12.71 higher)	MD 10.29 (7.87 to 12.71)	57 (1 study)	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>1</sup>	This single-centre study included athletes only. The clinical importance of a 10 point difference in IKDC scores has not been established. The trial reports referred to these as "ICRS scores"
<b>Function (all scores/instruments): long term</b> Scale from: 0 to 100; higher scores = better function. Follow-up: 5 or more years	The mean function (Lysholm score) ranged across microfracture groups from <b>69.7 to 85.6 points</b>	The mean function (Lysholm score): long term in the mosaicplasty groups was <b>1.1 lower</b> (4.54 lower to 2.33 higher)	MD -1.10 (-4.54 to 2.33)	72 (2 studies)	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>2</sup>	Three studies expressed function as either Lysholm or ICRS scores. However, the studies were not pooled because of substantial heterogeneity. It is unlikely that the 95% CI for the Lysholm scores includes a clinically important dif-

						ference. The clinical importance of a 14 point difference in IKDC scores has not been established
	The mean function (IKDC score) in the microfracture group was <b>76.42 points</b>	The mean function (IKDC score): long term in the mosaicplasty group was <b>13.97 higher</b> (13.25 to 14.69 higher)	MD 13.97 (13.25 to 14.69)	57 (1 study)	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>1</sup>	
<b>Quality of life: long-term</b> KOOS QOL score. Scale 0 to 100; higher scores = better QOL Follow-up: 9.8 years	The mean KOOS QOL score in the microfracture group was <b>59.7 points</b>	The mean KOOS QOL score in the mosaicplasty group was <b>7.00 lower</b> (25.23 lower to 11.23 higher)	MD -7.00 (-25.23 to 11.23)	25 (1 study)	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>3</sup>	
<b>Failure of treatment and adverse effects: long-term</b> Participants with surgery and symptom recurrence Follow-up: 5 or more years	<b>379 per 1000<sup>4</sup></b>	<b>178 per 1000</b> (91 to 341)	<b>RR 0.47</b> (0.24 to 0.9)	129 (3 studies)	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>3</sup>	
<b>Pain: long-term</b> KOOS Pain score. Scale 0 to 100; higher scores = less pain Follow-up: 9.8 years	The mean KOOS Pain score in the microfracture group was <b>73.4 points</b>	The mean KOOS Pain score in the mosaicplasty group was <b>7.50 lower</b> (26.06 lower to 11.06 higher)	MD -7.50 (-26.06 to 11.06)	25 (1 study)	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>3</sup>	

Surgical interventions: (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Review)  
Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Surgical interventions: (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Review)  
Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Review) Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley &amp; Sons, Ltd.</p>	<p><b>Activity: intermediate term (1 to 5 years follow-up)</b> Tegner Score. Scale from: 0 to 10; higher scores = better activity. Follow-up: mean 3 years</p>	<p>The mean activity: intermediate term (1 to 5 years follow-up) in the microfracture group was <b>6.88 points</b></p>	<p>The mean activity: intermediate term (1 to 5 years follow-up) in the mosaicplasty group was <b>0.48 higher</b> (0.21 to 0.75 higher)</p>	<p>MD 0.48 (0.21 to 0.75) 57 (1 study)</p>	<p>⊕○○○ <b>very low</b><sup>1</sup></p>	
	<p><b>Activity: long term (5 or more years follow-up)</b> Tegner Score. Scale from: 0 to 10; higher scores = better activity. Follow-up: mean 6.3 to 10.4 years</p>	<p>The mean activity: long term (5 or more years follow-up) in the three microfracture groups was <b>4.18, 5.1, and 6.14 points</b></p>	<p>The mean activity: long term (5 or more years follow-up) in the three mosaicplasty groups was <b>1.04 lower</b> (2.56 lower to 0.48 higher); <b>0.20 higher</b> (0.57 lower to 0.97 higher); <b>0.72 higher</b> (0.46 higher to 0.98 higher)</p>	<p>Results from 3 trials: MD -1.04 (-2.56 to 0.48) 25 (1 study); MD 0.20 (-0.57 to 0.97) 47 (1 study); MD 0.72 (0.46 to 0.98) 57 (1 study)</p>	<p>⊕○○○ <b>very low</b><sup>5</sup></p>	<p>Results were not pooled and these data mainly serve to illustrate the heterogeneity in the longer term finding of the three trials</p>
<p>*The basis for the <b>assumed risk</b> (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The <b>corresponding risk</b> (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the <b>relative effect</b> of the intervention (and its 95% CI).  <b>CI:</b> confidence interval; <b>ICPS:</b> International Cartilage Repair Society; <b>IKDC:</b> International Knee Documentation Committee; <b>KOOS:</b> Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; <b>MD:</b> mean difference; <b>QOL:</b> quality of life; <b>RR:</b> risk ratio</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence  <b>High quality:</b> Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.  <b>Moderate quality:</b> Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.  <b>Low quality:</b> Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.  <b>Very low quality:</b> We are very uncertain about the estimate.</p>						
<p><sup>1</sup> Downgraded three levels: one level for serious limitations due to risk of bias (insufficient information about sequence generation and allocation concealment, lack of blinding of surgeons, possible selective reporting); one level for indirectness</p>						
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Review) Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley &amp; Sons, Ltd.</p>	<p>(single centre trial; athletes only); one level for serious inconsistency due to substantial variation in effect estimate and 95% CI when considered alongside other studies reporting long term follow-up data on similar outcome.</p>					
	<p><sup>2</sup> Downgraded three levels: two levels for very serious limitations due to high risk of bias (including lack of allocation concealment, lack of blinding of outcome assessment, selective reporting bias); one level for serious imprecision due to small sample size (n = 72); and one level for serious inconsistency due to substantial variation in effect estimate and 95% CI across all studies reporting long term follow-up data.</p>					
<p><sup>3</sup> Downgraded three levels; two levels for very serious limitations due to high risk of bias (especially lack of allocation concealment) and two levels for very serious imprecision: wide confidence interval and contributions from only 25 participants of one trial.</p>						
<p><sup>4</sup> Assumed risk for microfracture was based on the median control group risk across studies.</p>						
<p><sup>5</sup> Downgraded three levels: two levels for very serious limitations due to high risk of bias (including lack of allocation concealment, lack of blinding of outcome assessment, selective reporting bias); and one level for serious imprecision due to low number of events (30)</p>						
<p><sup>6</sup> Downgraded three levels: very serious limitations due to risk of bias (insufficient information about sequence generation and allocation concealment; lack of blinding of patients, personnel, and outcome assessors); serious inconsistency due to substantial variation in effect estimate (pooled data: I<sup>2</sup> = 68.2%)</p>						

## BACKGROUND

### Description of the condition

Hyaline articular cartilage is a specialised tissue present in synovial joints, such as the knee. It functions as a low-friction articulating surface allowing joint motion and loading. Hyaline cartilage is composed of collagen, noncollagenous proteins, water, and chondrocytes (cells). Cartilage is avascular and aneural, deriving nutrition from synovial fluid through diffusion and from the subchondral bone (Buckwalter 1990; Buckwalter 1992). Hyaline cartilage has a poor repair capacity due to poor vascularity, the inability of chondrocytes to multiply, and the low concentration of chondrocytes in the cartilage tissue. Therefore, injury or damage to cartilage tissue can lead to significant detrimental consequences for the joint and the individual.

Cartilage injuries affect people of all ages. It is estimated that 900,000 people per year develop cartilage disease in the United States alone (Mithoefer 2009). The prevalence in the population who are athletes is 36% higher than in the normal population (Flanigan 2010). Cartilage injuries are detected in up to 60% of knee arthroscopies (Widuchowski 2007). The natural history of a knee with cartilage injury is poorly understood but evidence suggests that progression of cartilage injury to frank osteoarthritis is common (Davies-Tuck 2008).

Cartilage injuries are commonly associated with symptoms such as pain, joint locking, articular effusion, and crepitus (Brittberg 1994). Diagnosis can be made by magnetic resonance imaging (MRI) and arthroscopy. Knee cartilage lesions represent a potential threat to joint viability.

### Description of the intervention

Several treatment methods for chondral injuries of the knee are cited in the literature. Conservative treatment manages to achieve symptom relief in some low-demand patients. Current surgical treatment options for symptomatic patients include reparative and reconstructive procedures. Reparative procedures involve techniques that aim to stimulate patients' cells to form hyaline cartilage-like tissue; a period of tissue maturation is expected. Reconstructive procedures involve techniques that transplant autografts or allografts with mature hyaline cartilage with the subchondral bone attached. Bone consolidation is expected and no graft maturation is necessary.

Reparative procedures for knee cartilage injury include microfracture (MF), abrasion arthroplasty, drilling, and 'biological procedures' involving cell culture (Johnson 2001; Lijoi 2001; Mithoefer 2006; Pridie 1959; Strauss 2009). The primary goal of MF and abrasion arthroplasty is to promote bleeding from the subchondral bone to create a blood clot at the lesion site, which then may differentiate into fibrocartilage tissue. The microfracture technique involves the use of an arthroscopic awl that is advanced manually to

make holes in the subchondral bone with depths of 2 mm to 4 mm and separated 3 mm to 4 mm apart. The drilling technique uses the same principal, instead with motorized drills to make holes in the subchondral plate. The arthroscopic awls seem to not produce thermal necrosis of the bone compared with motorized drills; this could influence the bleeding needed for the subchondral bone and clot formation. The abrasion arthroplasty technique is based on the removal of a superficial layer of subchondral bone, 1 mm to 3 mm thick, with motorized instruments to expose interosseous vessels for possible fibrocartilage formation. Although fibrocartilage tissue has different biological, structural, and mechanical properties compared with the originally intact hyaline cartilage (Kaul 2012), clinical improvement is nonetheless observed in many patients (Gobbi 2005; Kreuz 2006; Mithoefer 2009; Steadman 2003).

Biological procedures are modern reparative procedures based on the advancements of regenerative medicine, represented by different generations of autologous chondrocyte implantation (ACI). Chondrocyte implantation is a two-stage procedure. The first stage consists of harvesting cartilage tissue during arthroscopy, which is then processed in the laboratory to aseptically isolate chondrocytes and expand their numbers under closely-regulated cell culture conditions. The second stage involves surgical implantation of the chondrocytes into the knee under a periosteal patch (Brittberg 1994; Mithoefer 2005; Peterson 2010). Second-generation ACI techniques introduced cell carriers for cell stabilisation (Bartlett 2005), and third-generation approaches employ three-dimensional biocompatible scaffolds to house the transplanted chondrocytes (Marcacci 2005). These techniques, many of which remain in early developmental stages and require further research before they can be applied clinically, are not covered in this review (Bonzani 2006; Nukavarapu 2013; Vasiladis 2010b).

Reconstructive procedures available for treating knee cartilage injuries are mosaicplasty (osteochondral autograft transplantation) and allograft transplantation. These are implantations of well-formed osteochondral tissue (unit of osteochondral plugs or constructs), and no regeneration of cartilage is necessary (Ghazavi 2007; Gracitelli 2015; Hangody 1998).

Mosaicplasty, or osteochondral autograft transplantation, involves excising round plugs of cartilage and underlying bone from non-weight bearing areas of the femur, such as the intercondylar notch, medial trochlea, and the lateral trochlea near the sulcus terminalis, for transplantation; plugs for transplantation are usually taken from the injured knee but can be harvested from the contralateral knee if the injured area is particularly extensive (Hangody 1998). Usually, several round plugs are necessary which, when inserted into drilled holes of the injured knee joint surface, form a mosaic pattern. The space between the plugs ultimately fills with newly-formed fibrocartilage (Hangody 2008; Solheim 2010).

Allograft transplantation is another type of transplant using fresh osteochondral plugs taken from cadaveric donors. The primary advantage is there is no restriction on the size or number of plugs that can be harvested from the donor knee, both of which are

limited in autologous mosaicplasty (Bugbee 2012; Gross 1975). Thus, osteochondral allograft plugs are more useful for treating larger chondral or osteochondral lesions with areas larger than 2 cm<sup>2</sup> that may occur with trauma, osteonecrosis, and osteochondritis dissecans (Bugbee 2002; Krych 2012). Generally, the donor is screened for viral and bacterial infectious diseases. This delays transplantation by 10 to 14 days, during which time the endogenous chondrocyte viability decreases. However, chondrocyte viability can be preserved for longer times with adequate solutions and temperature control in laboratory studies (Stoker 2012).

### How the intervention might work

The reparative procedures (microfracture and drilling) aim to facilitate the differentiation of primitive mesenchymal stem cells from the subchondral bone into functional fibrocartilage. These techniques are based on different types of stimulation of subchondral bone. Autologous transplant (mosaicplasty) transfers intact osteochondral plugs from non-weight bearing areas of the knee to the lesioned area, aiming to restore cartilage congruity. Allograft transplants use 'fresh' donor samples to regenerate the damaged joint area by reconstructing a functional cartilage surface.

The reparative procedures create fibrocartilage in an attempt to substitute cartilage lesions, but no hyaline cartilage properties are expected. These are easy and reproducible techniques that can be readily performed when arthroscopy is available. Mosaicplasty has the advantage of transferring cartilage and bone plugs with original cartilage properties, but donor site complications and morbidity are additional problems of this method. Allograft transplants have the advantage of no donor site morbidity compared with mosaicplasty but have the disadvantages of potential disease transmission and decreased cell viability.

### Why it is important to do this review

Trauma related cartilage defects of the knee in adults are very common and are considered to greatly increase the risk of degenerative changes leading to knee osteoarthritis. We intend to elucidate and compare the effects of commonly used surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects in adult knees in order to inform clinical practice and future research. Our review did not report on autologous chondrocyte implantation, a technically more challenging and expensive procedure, which is covered in another Cochrane Review (Vasiliadis 2010a).

## OBJECTIVES

To assess the relative effects (benefits and harms) of different surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allo-

graft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults.

## METHODS

### Criteria for considering studies for this review

#### Types of studies

We included randomised and quasi-randomised trials (using a method of allocating participants to treatment groups which is not strictly random, for example by patient hospital number) evaluating surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee.

#### Types of participants

We included adults (typically older than 18 years) who were diagnosed and treated for symptomatic, isolated cartilage lesions on the medial or lateral femoral condyle, trochlea, or patella. The indications for surgical treatment were lesions of grades three and four of the International Cartilage Repair Society (ICRS; Brittberg 2003; see Appendix 1). Trials focusing primarily on the treatment of people with multiple cartilage lesions, moderate or severe osteoarthritis, rheumatoid diseases, and osteonecrosis were excluded.

#### Types of interventions

We included trials comparing different surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation). When presenting the results from different comparisons, we defined the intervention involving the least damage to either the injured area or to donor areas as the control. Thus, in a comparison of mosaicplasty versus microfracture, microfracture was selected as the control intervention.

We did not include trials looking at autologous chondrocyte implantation because this intervention has been covered in another Cochrane Review (Vasiliadis 2010a).

#### Types of outcome measures

##### Primary outcomes

1. Knee function, as assessed by validated tools such as the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC; Bellamy 1988), Hospital for Special Surgery Score (HSS; Lukianov 1987), International Knee Documentation Committee Score (IKDC; Irrgang 2001), Lysholm score (Kocher

2004; Lysholm 1982), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS; Roos 1998).

2. Quality of life measures, as assessed by tools such as the Short Form 36 (Ware 1992), World Health Organization - Quality of Life (WHOQOL; Masthoff 2005), EuroQol (EQ-5D; EuroQol Group 1990), KOOS Quality of Life subscale (KOOS QOL; Roos 1998).

3. Failure of treatment and adverse effects (infection, revision surgery, arthrofibrosis with stiffness, loosening of fibrocartilage shown in 'second-look' surgery, and donor site morbidity).

#### Secondary outcomes

1. Pain, using a visual analogue scale (VAS; Reville 1976) or the KOOS Pain subscale (Roos 1998).

2. Satisfactory outcome, as rated by the patient.

3. Activity level, as assessed by tool such as the Tegner activity level scale (Tegner 1985), ICRS (e.g. activity levels in the Cartilage Injury Standard Evaluation Form-2000), and return to normal daily activities.

4. Signs of quality of cartilage, as assessed by MRI, arthroscopic appearance in 'second-look' surgery, and histologic quality in 'second-look' surgery with biopsy.

#### Timing of outcome assessment

Outcome assessment was analysed by short-term (less than one year), intermediate-term (one up to five years), and long-term (more than five years) follow-up.

#### Search methods for identification of studies

##### Electronic searches

We searched the Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register (8 February 2016), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; *The Cochrane Library* 2016, Issue 2), EMBASE (via Ovid; 1980 to 2016 Week 5), MEDLINE (via Ovid; 1946 to January Week 4 2016), MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (5 February 2016), SPORTDiscus (via EBSCOhost; 1985 to 5 February 2016), and LILACS: Latin American and Caribbean Health Science Literature (via Bireme IAHx interface; 1982 to 7 March 2016).

In MEDLINE, the Cochrane highly sensitive search strategy for identifying randomised trials (sensitivity-maximizing version; Lefebvre 2011) was combined with the subject-specific search. Search strategies for CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, SPORTDiscus, and LILACS can be found in Appendix 2.

We searched the WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP), ClinicalTrials.gov, and the ISRCTN registry for recently-concluded trials and for trials under development (07 March 2016).

We did not apply any language restrictions.

#### Searching other resources

Our search included reference lists of studies and reviews, and non-scholarly internet sources (websites of relevant medical industry and cartilage specialists). Additionally, we emailed knee surgery researchers and societies for relevant data: the International Cartilage Repair Society; the Anterior Cruciate Ligament Study Group; the Brazilian Society of Knee Surgery; and the International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, and Orthopaedic Sports Medicine. We searched the conference abstracts and summaries of the following conferences (2005 to March 2014): ISAKOS (International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, and Orthopaedic Sports Medicine); SICOT (Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie); AOSSM (American Orthopaedic Society for Sports Medicine); and AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons).

#### Data collection and analysis

##### Selection of studies

Two review authors (GG and VM) independently screened titles and abstracts of the downloaded search results for potentially eligible studies. Where possible, we obtained full reports of studies identified as potentially eligible. The same two authors independently performed final study selection. We resolved any disagreements by discussion or, if necessary, by involving a third author for agreement to be reached (CF or PD). When there was still any doubt about an article, we contacted the trial authors for clarification of study details.

##### Data extraction and management

Two review authors (GG and VM) independently extracted data using a data extraction form. We resolved potential author discord through discussion or, when necessary, by involving a third author to establish consensus (CF).

##### Assessment of risk of bias in included studies

Two review authors (GG and CF) independently assessed the risk of bias of the included studies using Cochrane's 'Risk of bias' tool (Higgins 2011). We resolved disagreements by consensus between the two authors and, when necessary, by involving a third author to establish agreement (CF or PD). We assessed the following domains: sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, and selective outcome reporting. We judged each domain in terms of there being a 'high', 'low', or 'unclear' risk of bias. We also assessed the influence of study sponsorship or funding sources as a potential source of bias.

**Measures of treatment effect**

For dichotomous outcome data, we calculated risk ratios (RR) with 95% confidence intervals (CI). For continuous outcome data, we calculated mean differences (MD) with 95% CIs. If we had pooled data for an outcome measured using different scales or scores, we would have used the standardized mean difference (SMD) with 95% CI. We reported the number needed to treat for an additional harmful outcome (NNTH) with 95% CI.

**Unit of analysis issues**

The unit of randomisation in the included studies was the individual participant. However, one of the 29 participants in the microfracture group in Lim 2012 had bilateral surgery and the results for this group were presented by knees rather than participants. We judged that the disparity between the units of analysis and randomisation was likely to be small for this trial. As stated in our protocol we were alert to other unit of analysis issues, including those relating to trials with multiple treatment groups.

**Dealing with missing data**

We contacted authors to request any missing data, such as number of participants, age of participants, details of dropouts, means, measures of uncertainty (standard deviation or error), or number of events. When we failed to acquire missing data, we presented the available data and did not impute missing data.

**Assessment of heterogeneity**

The assessment of heterogeneity was done by visual inspection of forest plots. We used the  $I^2$  statistic to provide an objective measurement of statistical heterogeneity, as recommended by the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011), with a rough guide for interpretation as follows: 0% to 40% indicates no significant heterogeneity; 30% to 60% may represent moderate heterogeneity; 50% to 90% may represent substantial heterogeneity; and 75% to 100% represents considerable heterogeneity (Deeks 2008).

**Assessment of reporting biases**

In a future update, if we include more than 10 studies, we plan to generate funnel plots to explore the possible existence of publication bias (Higgins 2011).

**Data synthesis**

When considered appropriate, the results of comparable groups of trials were pooled using either fixed-effect or random-effects models; both with 95% CIs. The choice of the model was guided by careful consideration of the extent of heterogeneity, and whether it could be explained, in addition to other factors such as the number and size of studies that are included. We considered not pooling

data where there was considerable heterogeneity ( $I^2 > 75%$ ) that could not be explained by the diversity of the clinical or methodological characteristics of the trials. Where it was not appropriate to pool data, we presented trial data in the analyses or tables for illustrative purposes and reported these results in the text.

**Subgroup analysis and investigation of heterogeneity**

No subgroup analyses were performed. In the future, with additional included trials and when sufficient data are available, we plan to perform subgroup analysis in order to explore different estimated effects across different population demographics and patient and injury parameter subgroups. Four subgroups were defined:

- Size of cartilage injury (< 2 cm<sup>2</sup> and > 2 cm<sup>2</sup>).
- Age of patients (under 45 years old and over 45 years old).
- Participant activity level (active and sedentary).
- Cartilage defects (chondral lesion) versus osteochondral defect (osteochondral lesion); subgroup analysis added after the protocol (*see Differences between protocol and review*).

Should we perform subgroup analysis in the future, we will investigate whether the results of subgroups are significantly different by inspecting the overlap of CIs and performing the test for subgroup differences that is available in RevMan.

**Sensitivity analysis**

When sufficient trials are available for future updates of the review, we will perform sensitivity analyses to examine various aspects of the trial and review methodology. This will include the effects of excluding trials at high or unclear risk of bias, such as selection bias arising from a lack of allocation concealment; trials including people with osteochondritis dissecans; trials reporting only short-term outcomes (under one year); and trials only reported in conference abstracts. We will also investigate the effects of missing data and the statistical model selected for pooling (fixed-effect versus random-effects).

**'Summary of findings' tables**

We used the GRADE approach to assess the quality of evidence related to each of the key outcomes listed in *Types of outcome measures* (Schünemann 2011). We presented a 'Summary of findings' table for the only comparison tested in the review. We reported on all three primary outcomes in addition to the secondary outcomes of pain, and activity level assessed via the Tegner score. For both function and activity levels, we presented separate results for intermediate and long-term follow-up.

**RESULTS**

**Description of studies**

**Results of the search**

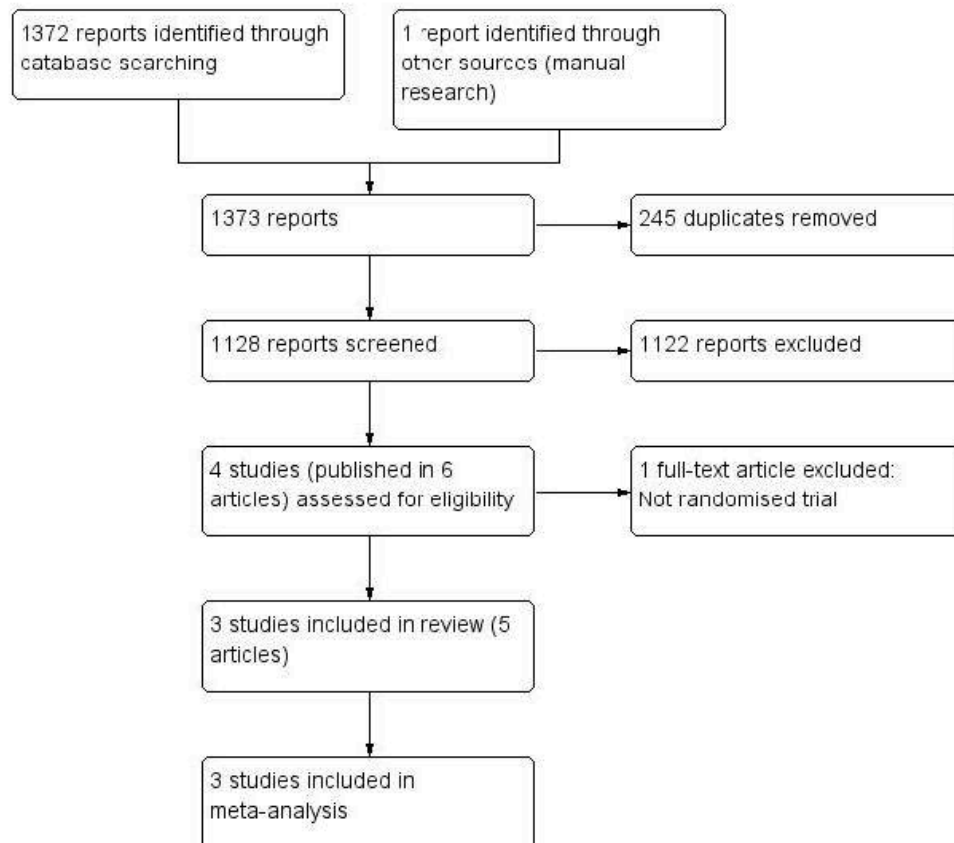
We screened a total of 1372 records from the following databases: the Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register (17 records); CENTRAL (78 records); MEDLINE (280 records); EMBASE (506 records); SPORTDiscus (160 records);

LILACS (214 records); the WHO ICTRP (38 records); ClinicalTrials.gov (75 records); and the ISRCTN registry (4 records). We also identified one potentially eligible study from searching the ISAKOS congress meetings.

The search resulted in the identification of six reports of potentially eligible studies, for which full articles were obtained. After review, we included three studies (Gudas 2005 (published in three articles); Lim 2012; Ulstein 2014), and excluded one (Pearall 2014). No ongoing studies were identified and no studies await classification.

Details of the search are illustrated in Figure 1.

**Figure 1. Study flow diagram**





### Included studies

Individual characteristics of the three included studies are presented in *Characteristics of included studies*.

One study was reported in three different reports (Gudas 2005); we extracted all data available from all reports. Additional study details and data were collected by communication with the contact authors of two studies (Lim 2012; Ulstein 2014). Details of the information obtained are given in the notes sections of *Characteristics of included studies*. All studies were published in English.

### Design

The three included studies were randomised parallel-group controlled trials. Pre-published protocols or registration documents were not available for any trial.

### Setting

Two studies were single-centre trials conducted in Lithuania and South Korea (Gudas 2005 and Lim 2012, respectively). Ulstein 2014 was a multi-centre trial conducted in three hospitals in Norway. All three trials recruited over several years: 1998 to 2002 (Gudas 2005); 2000 to 2008 (Lim 2012); and 2000 to 2006 (Ulstein 2014). Two trials had two treatment groups (Gudas 2005; Ulstein 2014). Lim 2012 had three treatment groups, but the participants in the third group, who were allocated to autologous chondrocyte implantation, were not eligible for inclusion in the review.

### Sample sizes

The studies reported results for a total of 133 participants. Gudas 2005 randomised 60 people and reported results for 57 at follow-up. Lim 2012 randomised 109 people into three groups but did not report the numbers allocated into each group at randomisation; 40 participants (37%) were excluded, leaving 51 participants (52 knees) followed up in the two treatment groups relevant to this review. Ulstein 2014 randomised and reported results for 25 participants.

### Participants

Table 1 presents a summary of the key participant characteristics of each study. Gudas 2005 included young and highly competitive athletes (mean age 24.4 years), 63% of whom were male. Lim 2012 included older participants (mean age 31.8 years), of whom 57% were male. Ulstein 2014 included older participants (mean age 32.3 years), of whom 56% were male. Sport participation was not directly described in the latter two trials. Gudas 2005 included people with isolated cartilage lesions of ICRS grade 3 or 4, symptomatic lesions due to osteochondral defect (osteochon-

chondritis dissecans), and localised defects on the medial and lateral femoral condyle (1 cm<sup>2</sup> to 4 cm<sup>2</sup> in area). Lim 2012 included people with symptomatic grade 3 and 4 lesions (Outerbridge grades; Outerbridge 1961), lesions of the medial or lateral femoral condyle, and defects of 1 cm<sup>2</sup> to 4 cm<sup>2</sup> in area. This study also included one participant with bilateral cartilage lesions. Ulstein 2014 included people with isolated cartilage lesions of ICRS grade 3 or 4, symptomatic lesions due to osteochondral defect (osteochondritis dissecans), or lesions located on the femoral condyle or trochlea with an area of 2 cm<sup>2</sup> to 6 cm<sup>2</sup> and depth < 10 mm. The mean duration of symptoms was 21.3 months in Gudas 2005 and 91.3 months in Ulstein 2014; no details on duration were provided in Lim 2012. Further details are presented in the 'Participants' section of *Characteristics of included studies*.

### Interventions

All three included studies compared mosaicplasty with microfracture. Thus no study tested drilling or allograft transplantation. Gudas 2005 and Lim 2012 reported that both procedures were performed arthroscopically. Ulstein 2014 used minimally invasive arthrotomy. Rehabilitation, considered a co-intervention, was similar for both groups of participants in individual studies; however, each study adopted a different rehabilitation protocol (see *Characteristics of included studies*). Gudas 2005 did not use continuous passive motion, whereas Lim 2012 and Ulstein 2014 did.

### Outcomes

All studies reported mostly the primary outcomes listed in our protocol (Gracitelli 2013). Knee function was assessed with at least two validated instruments (IKDC (within the ICRS evaluation package), HSS, Lysholm, KOOS) in all articles. Quality of life was assessed in Ulstein 2014 with the KOOS QOL. Failure of treatment and adverse effects were also assessed in all articles. Reported adverse effects were symptom recurrence and revision surgery. We also included superficial infection as a short-term adverse effect from Gudas 2005.

Secondary outcomes were reported in some studies. Ulstein 2014 reported on pain using the KOOS Pain subscale. Participant activity levels were assessed in all studies with the Tegner score; Gudas 2005 also used the categorisation of activity levels listed in the ICRS standard evaluation form, and Ulstein 2014 also used the KOOS Sport and Recreation subscale.

The quality of cartilage was assessed differently in the three trials. Gudas 2005 arthroscopically graded macroscopic appearance according to the ICRS in 34 participants at a mean of 12.4 months, performing biopsy in 25 cases; at 10 years follow-up, participants were submitted to magnetic resonance observation (MOCART) and radiographic examination, with evaluation based on the Kellgren and Lawrence criteria (Kellgren 1957; Kessler 1998). Lim 2012 performed 'second-look' arthroscopy on 52 knees (findings were assessed using the ICRS grading system) and MRI on 61

knees (findings were assessed using the modified Outerbridge classification (Outerbridge 1961; Potter 1998). Ulstein 2014 reported radiographic evaluation based on the Kellgren and Lawrence criteria (Kellgren 1957). The Kellgren-Lawrence grading system is used to assess the severity of knee osteoarthritis and thus is used as a proxy for 'quality of cartilage' in our review.

Ulstein 2014 also reported isokinetic quadriceps and hamstring strength measurements; these outcomes were not listed in our protocol and thus not included in this review.

#### Timing of outcome assessment

The three reports of Gudas 2005 reported results at different follow-up times, ranging from short to long term. The first, published in 2005, reported results for three years follow-up (mean 37 months); the second, published in 2006, reported results at one, two, and three years follow-up; and the third, published in 2014, reported results at 10.4 years follow-up (range 9 to 11 years). Lim 2012 reported primary and secondary outcomes, mainly in the

long term (mean 6.3 years, range 3.2 to 10.5 years) and Ulstein 2014 reported outcomes in the long-term (median 9.8 years, range 4.9 to 11.4 years).

#### Excluded studies

We excluded one study (Pearsall 2014) because of the lack of randomisation, as described in the Characteristics of excluded studies.

#### Risk of bias in included studies

The review authors' judgements of the risk of bias for each domain are detailed below and in the Characteristics of included studies, and summarised for each trial in Figure 2. Upon contact of trialists, information on random sequence generation was provided for two trials (Lim 2012; Ulstein 2014), and on the lack of blinding of functional outcomes but blinding of radiographic classification in Ulstein 2014.

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gudas 2005	?	?	?	+	+	?	+
Lim 2012	+	-	?	+	-	-	?
Ulstein 2014	+	+	?	-	+	?	+

### Allocation

Adequate methods of sequence generation were described in [Lim 2012](#) and [Ulstein 2014](#), which were both judged to be at low risk of bias for this domain. [Gudas 2005](#) did not specify the method of sequence generation and was judged to be at unclear risk of bias. Sealed and opaque envelopes were used in two trials ([Gudas 2005](#); [Ulstein 2014](#)), but only [Ulstein 2014](#) provided sufficient assurance of concealment by their use of sequentially-numbered envelopes. Hence, [Gudas 2005](#) was judged to be at unclear risk and [Ulstein 2014](#) at low risk of selection bias relating to allocation concealment. [Lim 2012](#) used sealed envelopes but provided no other mention of safeguards to ensure allocation concealment. Moreover, [Lim 2012](#) reported that participants who disagreed with their allocated procedures were excluded; thus, the allocation process was also compromised, and the trial was judged to be at high risk.

### Blinding

No blinding of surgeons was possible because of the inherent differences in the procedures. We judged there was an unclear risk of performance bias for all three trials.

[Gudas 2005](#) reported completely blinding participants and the outcome assessment. The authors stated that only arthroscopic procedures were performed. [Lim 2012](#) also performed all procedures arthroscopically, and had blinded assessors. Both trials were judged to be at low risk of detection bias. Since [Ulstein 2014](#) performed a mini-arthrotomy in the mosaicplasty group, it was likely that participants and personnel might be aware of the type of surgery performed according to the scar on the knee. [Ulstein 2014](#) confirmed by email that the assessment of functional outcomes was not blinded, and therefore this trial was judged to be at high risk of detection bias for the primary outcome. All studies reported blinded assessment of overall radiological (radiography and MRI) and histological evaluations.

### Incomplete outcome data

[Ulstein 2014](#) reported no follow-up loss, and [Gudas 2005](#) reported small losses that were balanced between groups (two in the mosaicplasty group and one in the microfracture group). [Lim 2012](#) excluded 40 participants (37% of 109 included in the three group trial) after randomisation and did not state how many were randomised into each group. We judged [Gudas 2005](#) and [Ulstein 2014](#) to be at low risk of attrition bias, and [Lim 2012](#) to be at high risk.

### Selective reporting

None of the three studies provided a protocol or prospective trial registration. We judged [Gudas 2005](#) and [Ulstein 2014](#) as being at unclear risk of selective reporting but [Lim 2012](#) at high risk because of the non-reporting of functional outcome data that appear to have been collected. Of note is that we do not have enough information to judge whether the two subgroups presented in [Gudas 2005](#) were prespecified, which reinforces our judgement of unclear risk of bias.

### Other potential sources of bias

No studies were sponsored by the industry of medical devices. [Ulstein 2014](#) received a grant from a nonprofit foundation (Akershus University Hospital and the Foundation of Sophies Minde). No studies appeared to be influenced by any other study sponsorship or funding sources.

### Effects of interventions

See: [Summary of findings for the main comparison Mosaicplasty compared with microfracture for adults with isolated cartilage defects of the knee](#)

All three trials compared mosaicplasty with microfracture. The results are presented as overall findings of the trials, including primary and secondary outcomes. Where available, separate data for function, activity, adverse effects, and return to normal daily activities are presented for three time periods: short-term (up to one year); intermediate-term (one up to five years); and long-term (five or more years). When trials included more than one measure of function, we chose the IKDC score (included in the ICRS cartilage injury evaluation package but referred to as ICRS scores in [Gudas 2005](#)) and Lysholm score rather than HSS score and KOOS score. Lysholm is the most commonly used in the literature and the combination of the five separate scores comprising the KOOS score is not recommended.

### Overall analysis of mosaicplasty versus microfracture

#### Function

One trial reported intermediate term results ([Gudas 2005](#)) and all three presented long term results, although those reported for [Lim 2012](#) ranged from 3 to 10.5 years.

Assessing function via the IKDC 2000 score (0 to 100, 100 being the best score), [Gudas 2005](#) (57 participants) found a statistically significant and clinically important difference in favour of mosaicplasty at one year (MD 10.29, 95% CI 7.87 to 12.71; very low quality evidence; see [Analysis 1.1](#)). This difference also continued at three years (mean 89 versus 75; reported  $P < 0.001$ ).

The other two trials assessed function via the Lysholm score (0 to 100, 100 being the best score). Since the long term results for Gudas 2005 were markedly different and substantially heterogeneous from those of the other two trials, we did not pool the long term data from all three trials (see Analysis 1.2). Pooled Lysholm scores from Lim 2012 and Ulstein 2014 showed no clinically important difference between the two groups (MD -1.10, 95% CI -4.54 to 2.33; 72 participants; very low quality evidence). Gudas 2005 presented function data subgrouped by whether the cartilage injury was caused by trauma (only chondral lesions) or by osteochondritis (osteochondral lesions); as the subgroup results were very similar, we combined these to produce a result for the overall group. As at intermediate follow-up, the findings of Gudas 2005 strongly favoured the mosaicplasty group (MD 13.97, 95% CI 13.25 to 14.69; 57 participants; very low quality evidence).

#### Quality of life

Ulstein 2014 found no significant between-group difference in long-term quality of life measured via the KOOS QOL score (0 to 100, 100 being the best score; MD -7.00 favouring microfracture, 95% CI -25.23 to 11.23; 25 participants; very low quality evidence, see Analysis 1.3). The Minimal Detectable Change in patients with knee injury is 7 to 7.2 for KOOS QOL; KOOS.

#### Failure of treatment and adverse effects

All three trials reported on treatment failure. Only Gudas 2005 gave some details of the timing of 'failure', whereas Lim 2012 and Ulstein 2014 reported only on those requiring a re-operation during follow-up.

Gudas 2005 reported that two participants in the mosaicplasty group had superficial infections which resolved with antibiotics. They confirmed that there was no donor-site morbidity in this group.

There were some common characteristics in the reported failures and revision surgeries in the three trials. Gudas 2005 reported 10 failures (one mosaicplasty versus nine microfracture) occurring up to one year after surgery; revision surgery comprised mosaicplasty in eight of the nine microfracture participants. A further five patients experienced failure (two mosaicplasty versus three microfracture) at an average of 5.8 years in Gudas 2005, four of whom had revision surgery comprising mosaicplasty. A prominent osteochondral plug was reported as failed treatment prompting revision surgery in the mosaicplasty group of both Gudas 2005 and Lim 2012. Three microfracture participants also had re-operations in Lim 2012. Of the 11 re-operations or additional surgical procedures (five mosaicplasty versus six microfracture) in Ulstein 2014, all three participants having a second cartilage procedure belonged to the microfracture group; another participant in this group had a total joint replacement.

Pooled results for treatment failure reported at long-term follow-up in the three trials showed recurrence and re-operations were

significantly fewer in the mosaicplasty group (10/64 versus 20/65; RR 0.47, 95% CI 0.24 to 0.90; very low quality evidence; see Analysis 1.4). The majority of failures (10 of 15) in Gudas 2005 occurred by 12 month follow-up and were mainly for symptom recurrence; all had revision surgery. This result equates to an NNTH of 6 (95% CI 4 to 34); hence, one additional person will have revision surgery for every six participants receiving microfracture rather than mosaicplasty over 10 years follow-up.

#### Pain

Measured using the pain component of the KOOS score (0 to 100, 100 being the best score), Ulstein 2014 found no significant between group difference in pain at 9.8 years follow-up (MD -7.50 favouring microfracture, 95% CI -26.06 to 11.06; 25 participants; very low quality evidence; see Analysis 1.5). The Minimal Detectable Change in patients with knee injury is 6 to 6.1 for KOOS Pain; KOOS.

#### Activity

All trials reported data regarding activity based on Tegner scores (1 to 10, 10 being the best score). The Tegner score results for Gudas 2005 are summed from separate subgroup data provided for chondral and osteochondral lesions; there was no evidence to support subgroup differences. The evidence for all activity results was rated very low quality.

Gudas 2005 reported higher Tegner scores in the mosaicplasty group at three-year (intermediate) follow-up (MD 0.48, 95% CI 0.21 to 0.75; 57 participants; see Analysis 1.6), but the difference between the two groups may not be clinically important.

Because of clear statistical and clinical heterogeneity, we did not pool the long term Tegner score results (see Analysis 1.7). Gudas 2005 continued to report higher Tegner scores in the mosaicplasty group at 10 years follow-up (MD 0.72, 95% CI 0.46 to 0.98; 57 participants); but again the between group difference may not be clinically important. Lim 2012 found no difference between the two groups at an average of 6.3 years (MD 0.20, 95% CI -0.57 to 0.97; 47 participants). Ulstein 2014 found no significant between group difference in Tegner scores at 9.8 years follow-up: MD -1.04 favouring microfracture, 95% CI -2.56 to 0.48; 25 participants. Only Gudas 2005 reported on the return to normal daily activities, which was expressed in terms of sports given that all participants in the trial had been athletes (see Analysis 1.8). Gudas 2005 found a greater return to a pre-injury level of sports activities in the mosaicplasty group (26/28 versus 15/29; RR 1.80, 95% CI 1.24 to 2.59); return to sports activities occurred at a mean of 6.5 months. There was also greater sports continuation in the mosaicplasty group at three years (25/28 versus 8/29; RR 3.24, 95% CI 1.77 to 5.92) and 10 years (10/28 versus 5/29; RR 2.07, 95% CI 0.81 to 5.30), although the 95% CI crossed the line of no effect for the latter.

**Quality of cartilage**

Quality of cartilage was assessed with MRI (Outerbridge and MOCART scores), arthroscopic 'second-look' surgery, histological evaluation after cartilage biopsy and, as a proxy, radiographic imaging characteristics of arthritis.

**Lim 2012** found little between-group difference in the numbers of participants with satisfactory cartilage characteristics (grades 1 and 2 of Outerbridge's modified classification system) on MRI assessment at one year follow-up (17/20 versus 20/25; RR 1.06, 95% CI 0.81 to 1.39; 45 participants; very low quality evidence; see **Analysis 1.9**). The MRI results of all 57 participants followed up at 10 years in **Gudas 2005** were assessed according to different items of the MOCART score. As shown in **Analysis 1.9**, there were more satisfactory results in the mosaicplasty group for most of the individual features (e.g. complete degree of defect repair and filling: 21/28 versus 10/29; RR 2.17, 95% CI 1.26 to 3.75; intact subchondral bone: 26/28 versus 12/29; RR 2.24, 95% CI 1.44 to 3.50).

Pooled data for excellent or good results on arthroscopic 'second-look' surgery conducted at around one year in a subgroup of participants from two trials did not show a difference between the two groups (25/31 versus 25/40; random-effects RR 1.28, 95% CI 0.74 to 2.21;  $I^2 = 67%$ ; 71 participants; very low quality evidence; see **Analysis 1.10**). **Gudas 2005**, reporting on a subgroup of 25 participants who were submitted to a "second look" surgery conducted on average at 12.4 months follow-up, found that all participants of the mosaicplasty group displayed hyaline cartilage of a normal appearance but none in the microfracture group (11/11 versus 0/14; RR 28.75, 95% CI 1.88 to 439.84; very low quality evidence; see **Analysis 1.11**).

The radiographic characteristics of arthritis were based on the Kellgren and Lawrence classification system (Grade 1: doubtful narrowing of joint space and possible osteophytic lipping; Grade 2: definite osteophytes, definite narrowing of joint space; Grade 3: moderate multiple osteophytes, definite narrowing of joints space, some sclerosis and possible deformity of bone contour; Grade 4: large osteophytes, marked narrowing of joint space, severe sclerosis and definite deformity of bone contour; **Kellgren 1957**). Pooled data from two trials of participants with radiographically-defined osteoarthritis showed a significant difference in favour of mosaicplasty (9/40 versus 19/40; RR 0.48, 95% CI 0.25 to 0.92;  $I^2 = 0%$ ; very low quality evidence; see **Analysis 1.12**).

**Sensitivity analyses**

Sensitivity analyses were not performed because of the small number of studies.

**DISCUSSION**

Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Review)

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

**Summary of main results**

Our systematic review included three randomised controlled trials, all of which compared mosaicplasty with microfracture for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. These reported results for a total of 133 participants, of whom 79 (59%) were male. Mean ages of trial participants in the three trials ranged between 24.4 and 32.3 years. No trials of allograft transplantation or drilling were identified. We presented data from three trials for several outcomes (function, quality of life, pain, activity, return to normal daily activities, quality of cartilage on MRI, quality of cartilage measured by the presence of hyaline cartilage). It is clear throughout that the results of one small trial involving athletes only strongly favoured mosaicplasty (**Gudas 2005**), while the findings of the other two small trials were more conservative (**Lim 2012**; **Ulstein 2014**). The main results of the mosaicplasty versus microfracture comparison are presented in **Summary of findings for the main comparison** and summarised below.

There is very low quality evidence from one single-centre trial (57 participants), recruiting athletes only, that mosaicplasty probably resulted in better patient-reported function at one, two, and three years follow-up compared with microfracture. Very low quality evidence from the same trial showed that this effect persisted in the long-term at 10 years follow-up. However, there is very low quality evidence from the two other trials (72 participants) of little difference in patient-reported function between the two groups at long-term follow-up. One trial (25 participants) provided very low quality evidence of no significant difference between the two groups in quality of life or pain at long-term follow-up. Pooled results for treatment failure, primarily symptom recurrence, reported at long-term follow-up in the three trials (129 participants) favoured mosaicplasty. Based on an illustrative risk of 379 treatment failures per 1000 patients treated with microfracture, there is very low quality evidence that 201 fewer patients (95% CI 288 to 38 fewer) would have treatment failure after mosaicplasty. All three trials reported activity scores, but due to clear statistical and clinical heterogeneity, we did not pool the long term Tegner score results. There was very low quality evidence from one study (57 participants) of higher Tegner scores, indicating greater activity, in the intermediate-term and long-term in the mosaicplasty group; however, the between group difference may not be clinically important. The other two trials provided very low quality evidence of no difference between the two groups in activity scores.

**Overall completeness and applicability of evidence**

The limited evidence available is for the mosaicplasty versus microfracture comparison only. We found no trials of allograft transplantation or drilling. The three small heterogeneous trials included in this review provided data for a total of 133 participants undergoing treatment for isolated knee cartilage lesions. One trial

recruited patients from three centres, whereas the other two were single-centre studies. Only a few participants were lost to follow-up in two trials (Gudas 2005; Ulstein 2014), but there was a large but not quantifiable loss to follow-up in Lim 2012. Where data for common outcomes were available (e.g. Tegner scores), we often did not pool these because of substantial statistical heterogeneity. Isolated cartilage lesions are relatively rare in clinical practice, which helps explain the few trials with long recruitment times noted in this review. Generally, meniscal and ligament injuries are concomitant lesions resulting from the same traumatic event. Hence, the majority of clinical trials available in the literature for cartilage lesion in the knee include meniscal and ligament injuries (Gudas 2013). Selecting patients with isolated lesions reduces confounding from other injuries; however, extrapolating the trial results to the more common presentations is not straightforward. Additionally, other patient characteristics may have influenced the results.

As illustrated in Table 1, the available baseline characteristics data show substantial differences in the trial populations. We suspect that heterogeneity in the trial results reflects in part the different populations in these trials. Although there is some overlap in terms of population selection for some characteristics, there is a notable contrast between Gudas 2005, which selected younger athletes with relatively small lesions presenting on average at 21.3 months, and Ulstein 2014, which featured a very substantial delay to treatment (mean 91.3 months) in a less active and older population. Mean lesion sizes were comparable in the three trials, but Ulstein 2014 included some participants with lesions greater 4.0 cm<sup>2</sup>. This is compatible with their decision to use mini-arthrotomy for mosaicplasty. To achieve a smooth cartilage surface after plug implantation, perpendicularity is considered crucial according to the originally described surgical technique (Hangody 1998). When more than one plug is required, it is more challenging to perform mosaicplasty arthroscopically, and hence the rationale for the adoption of mini-arthrotomy because of larger defects by Ulstein 2014. Gudas 2005 and Lim 2012 performed mosaicplasty arthroscopically in all cases independent of cartilage size. Previous case series studies that included microfracture have shown better results from microfracture with lesions less than 4 cm<sup>2</sup> compared with larger lesions (Knutsen 2007; Steadman 2003). However, the consequences of including larger sized defects in Ulstein 2014 was not clear. Cartilage lesion location is controversial in terms of the extent to which it influences final microfracture and mosaicplasty outcomes (Kreuz 2006; Mithoefer 2006). Only Ulstein 2014 reported cartilage lesions in the trochlea (just two were included), whereas the other trials only included femoral condyle lesions. Notably, none of the studies included the more difficult-to-treat patella lesions. Concomitant pathologies such as patellofemoral instability, dysplasia and malalignment make patella lesions more challenging to treat as well as to study.

Higher preoperative activity rates (Tegner score > 4) have been shown to influence the function and activity outcomes of mi-

crofracture in other studies (Knutsen 2004; Mithoefer 2006). Moreover, younger patients have been shown to have higher function scores and greater cartilage filling on MRI (Knutsen 2007; Kreuz 2006; Mithoefer 2006). The lower duration of symptoms is also associated with higher function outcomes in some retrospective studies (Solheim 2016). Thus Gudas 2005 has a population that is likely to do better whatever the intervention used. Whether this partially explains the different results for this trial favouring mosaicplasty compared with the other two trials is not clear and there were no data for subgroup analyses, including our preplanned subgroup analyses, which included an age threshold of 45 years.

### Quality of the evidence

The quality of evidence available was downgraded three levels for all outcomes for which data were presented. Thus, overall we judged the evidence to be of very low quality, which indicates that we are very uncertain about the estimates for all outcomes. The justification for downgrading for each outcome is summarised in the footnotes of [Summary of findings for the main comparison](#).

Where the evidence was available from Gudas 2005 alone, we downgraded it one level for serious limitations due to risk of bias (insufficient information about sequence generation and allocation concealment, lack of blinding of surgeons; possible selective reporting). Where evidence was available for either the other two trials or in combination with Gudas 2005, we downgraded it two levels for serious limitations in design and implementation that related to one or more domains at high risk of bias (e.g. lack of allocation concealment and lack of blinding of outcome assessment) as well as other domains at unclear risk of bias (see [Figure 2](#)).

Where evidence was available from a single-centre trial only (Gudas 2005; Lim 2012), we downgraded the evidence one level for indirectness. Single centre trials may include mainly experts and highly trained surgeons in cartilage treatments, specially in mosaicplasty treatment, which requires a longer time of training, especially when performed arthroscopically. This is because we are uncertain whether the results, which may reflect the special characteristics of the centre including the specific expertise of the operating surgeons, are applicable more generally.

We downgraded the evidence for intermediate- and long-term function one level for inconsistency, even though data pooling was not undertaken and evidenced of inconsistency was available only in the long term.

We downgraded the evidence for several outcomes (e.g. Lysholm scores, treatment failure) one level for serious imprecision reflecting wide confidence intervals, small sample size, or low numbers of events.

We did not downgrade for publication bias since we obtained no evidence of this.

### Potential biases in the review process

Our search was comprehensive with no language restrictions applied, but the availability of other trials, which are likely to have been small and unpublished, cannot be ruled out.

We followed our protocol where possible; the few differences between the review and the protocol methods are shown in the [Differences between protocol and review](#). Two areas of difference lay in our post-protocol selection of functional scores for presentation and introduction of another subgroup analysis for future use. In our judgement, neither action would have introduced bias; there was consistency in the results of the different functional scores presented in the individual trial reports; and we did not perform the new subgroup analysis, which is set up should sufficient data be available in the future.

### Agreements and disagreements with other studies or reviews

In the literature, there are many narrative and systematic reviews that address all of the different cartilage repair and reconstruction treatments, including some of the interventions included in this review. We found many narrative reviews (and discuss one of these; [Gomoll 2010b](#)), and three systematic reviews, that partially overlap with ours ([Goyal 2013](#); [Goyal 2014](#); [Mithoefer 2009](#)).

The comprehensive instructional course lecture of [Gomoll 2010b](#) considers patient demand and lesion size as key determinant characteristics for treatment decisions. Based on the findings of [Gudas 2005](#), [Gomoll 2010b](#) recommended mosaicplasty for patients with small lesions (< 4 cm<sup>2</sup>) and high-demand athletes, and microfracture for patients with lower demands. [Gomoll 2010b](#) also points to surgeon preference and familiarity with the two techniques as having a role in decision making and concludes that the available surgical procedures should be seen as “complementary, rather than competitive, allowing treatment of the entire spectrum of lesions”. [Mithoefer 2009](#) included 28 studies, of which only six were randomised controlled trials; the others were prospective cohort, retrospective cohort and case series. Microfracture was the only intervention explored, and one of the reports, published in 2005 and included in our review, was also selected ([Gudas 2005](#)). The authors reported that microfracture improved knee function in all studies in the short term, but that these results showed no durability. MRI findings were variable and correlated with function outcomes, and they also suggested that the ‘second-look’ surgery with poor quality of tissue formed correlates with increased long-term failure rate. However, only three studies included ‘second-look’ surgery as a primary outcome. Microfracture was not compared with any other techniques in this review. A key shortcoming of this review was the high heterogeneity, which we also found in our included participants, in lesion characteristics (acute, chronic, chondral, or osteochondral, location, number, and size), concomitant procedures (meniscal, high tibia osteotomy, and ligament re-

construction), and participant age.

Both of the more recent systematic reviews also included randomised controlled trials or prospective cohorts ([Goyal 2013](#); [Goyal 2014](#)). [Goyal 2013](#) focused on microfracture and [Goyal 2014](#) on mosaicplasty. Both included [Gudas 2005](#) but presented the results from the three reports of this trial as if they were three separate studies; and both included [Lim 2012](#). [Goyal 2013](#) concluded that microfracture gave positive short-term results in younger patients and patients with only small lesions but that treatment failure occurred after five years regardless of cartilage lesion size. [Goyal 2014](#) referred to the findings from [Gudas 2005](#) in terms of positive results for mosaicplasty over microfracture for younger patients with small lesions, but concluded there was insufficient evidence in long-term follow-up to draw conclusions. Both reviews were biased because of the double counting of the short term results of [Gudas 2005](#).

The findings of [Gudas 2005](#) are influential in all four articles discussed above. We add a note of caution in that the results of one small single-centre trial may not be representative, even for the more specific population, and always require confirmation.

## AUTHORS’ CONCLUSIONS

### Implications for practice

We found no evidence from RCTs on allograft transplantation or drilling. The very low quality evidence from RCTs comparing mosaicplasty with microfracture is insufficient to draw conclusions on the relative effects of these two interventions for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. Of note is that treatment failure, with recurrence of symptoms, occurred with both procedures.

### Implications for research

In recent years, the diagnosis of cartilage lesions has increased due to increased availability of non-invasive examination techniques (MRI) and incidental findings of cartilage lesions in commonly performed arthroscopic surgeries. Microfracture and mosaicplasty are internationally-available methods of treatment, whereas allograft transplantation remains limited predominantly because of supply issues. Drilling was believed to be associated with thermal necrosis of subchondral bone and was abandoned for many years. However, the development of small and arthroscopic drills with continuous irrigation and homogenous perforation of the subchondral bone has increased its use as a cartilage treatment option. These observations help explain the restriction in the current review to trials comparing microfracture and mosaicplasty.

Further RCTs, that conform to best methods and reporting standards, are needed to define the best surgical option for treating isolated cartilage defects. Ideally, such trials will be multi-centre in



order to assure sufficient numbers of patients and increase external applicability. Well defined and described populations, broadly stratified by key characteristics relating to prognosis such as age and size of cartilage defect to facilitate subgroup analysis, are required. Validated patient-reported outcome scores of function with long-term follow-up (10 years) should be considered to assess the onset of adverse effects and the development of osteoarthritis. We propose that two key areas of research are trials including patients with large osteochondral lesions treated with reconstructive procedures (mosaicplasty versus allograft transplantation), with reparative procedures (microfracture versus drilling) reserved for solely chondral and smaller lesions.

## ACKNOWLEDGEMENTS

## REFERENCES

### References to studies included in this review

#### Gudas 2005 *[published data only]*

\* Gudas R, Gudaite A, Pocius A, Gudiene A, Cekanauskas E, Monastyreckienė E, et al. Ten-year follow-up of a prospective, randomised clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint of athletes. *American Journal of Sports Medicine* 2012;40(11):2499-508. [DOI: 10.1177/0363546512458763]

Gudas R, Kalesinskas R, Kimtys V, Stankevicius E, Toliusis V, Bernotavicius G, et al. A prospective randomised clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *Arthroscopy* 2005;21(9):1066-75.

Gudas R, Stankevicius E, Monastyreckienė E, Pranys D, Kalesinskas RJ. Osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint in athletes. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2006;14(9):834-42.

#### Lim 2012 *[published data only]*

\* Lim H-C, Bae J-H, Song S-H, Park Y-E, Kim S-J. Current treatments of isolated articular cartilage lesions of the knee achieve similar outcomes. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2012;470(8):2261-7. [DOI: 10.1007/s11999-012-2304-9]

S-J Kim. Mosaicplasty was done arthroscopically [personal communication]. Email to: GC Gracitella 17 April 2014.

#### Ulstein 2014 *[published data only]*

Ulstein S. Final data for KOOS and Tegner scores, information on blinding [personal communication]. Email to: GC Gracitella 9 April 2015.

\* Ulstein S, Årøen A, Røtterud JH, Løken S, Engebretsen

We would like to thank Helen Handoll and Haris Vasiliadis for valuable feedback on drafts of the review; and Lindsey Elstub and Joanne Elliott for their support and advice. We are particularly grateful to Joanne Elliott for her help with the searches.

We are grateful to Pares Jobanputra and Haris Vasiliadis for feedback and suggestions at editorial and external review of the protocol. We would also like to thank William D Bugbee for his support as a cartilage specialist.

This project was supported by the National Institute for Health Research via Cochrane Infrastructure funding to the Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group. The views and opinions expressed therein are those of the authors and do not necessarily reflect those of the Systematic Reviews Programme, NIHR, NHS or the Department of Health.

L. Heir S. Microfracture technique versus osteochondral autologous transplantation mosaicplasty in patients with articular chondral lesions of the knee: a prospective randomised trial with long-term follow-up. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2014;22(6):1207-15. [DOI: 10.1007/s00167-014-2843-6]

### References to studies excluded from this review

#### Pearsall 2014 *[published data only]*

Pearsall TAW, Madanagopal SG, Hughey JT. Osteoarticular autograft and allograft transplantation of the knee: 3 year follow-up. *Orthopedics* 2014;8(31):1-16.

### Additional references

#### Bartlett 2005

Bartlett W, Gooding CR, Carrington RWJ, Skinner JA, Briggs TWR, Bentley G. Autologous chondrocyte implantation at the knee using a bilayer collagen membrane with bone graft. A preliminary report. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume* 2005;87(3):330-2.

#### Bellamy 1988

Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Journal of Rheumatology* 1988;15(12):1833-40.

#### Bonzani 2006

Bonzani IC, George JH, Stevens MM. Novel materials for bone and cartilage regeneration. *Current Opinion in Chemical Biology* 2006;10(6):568-75.

#### Brittberg 1994

Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee

with autologous chondrocyte transplantation. *New England Journal of Medicine* 1994;331(14):889-95.

#### Brittberg 2003

Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2003;85 Suppl 2:58-69.

#### Buckwalter 1990

Buckwalter JA, Rosenberg LC, Hurziker EB. *Articular cartilage and knee joint function: basic science and arthroscopy*. New York, Raven Press, 1990.

#### Buckwalter 1992

Buckwalter JA. Mechanical injuries of articular cartilage. *The Iowa Orthopaedic Journal* 1992;12:50.

#### Bugbee 2002

Bugbee WD. Fresh osteochondral allografts. *Journal of Knee Surgery* 2002;15(3):191-5.

#### Bugbee 2012

Bugbee W, Cavallo M, Giannini S. Osteochondral allograft transplantation in the knee. *Journal of Knee Surgery* 2012; 25(2):109-16.

#### Davies-Tuck 2008

Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, Teichtahl AJ, Jones G, Ding C, et al. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16(3):337-42.

#### Deeks 2008

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

#### EuroQol Group 1990

The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.

#### Flanigan 2010

Flanigan DC, Harris JD, Trinh TQ, Siston RA, Brophy RH. Prevalence of chondral defects in athletes' knees: a systematic review. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2010;42(10):1795-801.

#### Ghazavi 2007

Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, Gross AE. Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume* 2007;79(6):1008-13.

#### Gobbi 2005

Gobbi A, Nunag P, Malinowski K. Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee Surgery, Sports Traumatology Arthroscopy* 2005;13(3):213-21.

#### Gomoll 2010a

Gomoll AH, Madry H, Knutsen G, Dijk N, Seil R, Brittberg M, et al. The subchondral bone in articular cartilage repair:

current problems in the surgical management. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2010;18(4):434-47.

#### Gomoll 2010b

Gomoll AH, Farr J, Gillogly SD, Kercher J, Minas T. Surgical management of articular cartilage defects of the knee. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2010;92(14):2469-90.

#### Goyal 2013

Goyal D, Keyhani S, Lee EH, Hui JH. Evidence-based status of microfracture technique: a systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy* 2013;29(9):1579-88.

#### Goyal 2014

Goyal D, Keyhani S, Goyal A, Lee EH, Hui JH, Vaziri AS. Evidence-based status of osteochondral cylinder transfer techniques: a systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy* 2014;30(4):497-505.

#### Gracitelli 2015

Gracitelli GC, Meric G, Briggs DT, Pulido PA, McCauley JC, Belloti JC, et al. Fresh osteochondral allografts in the knee: comparison of primary transplantation versus transplantation after failure of previous subchondral marrow stimulation. *American Journal of Sports Medicine* 2015;43(4):885-91.

#### Gross 1975

Gross AE, Silverstein EA, Falk J, Falk R, Langer F. The allotransplantation of partial joints in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clinical Orthopedics and Related Research* 1975;(108):7-14.

#### Gudas 2013

Gudas R, Gudaite A, Mickevicius T, Masiulis N, Simonaityte R, Cekanauskas E, et al. Comparison of osteochondral autologous transplantation, microfracture, or debridement techniques in articular cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: a prospective study with a 3-year follow-up. *Arthroscopy* 2013; 29(1):89-97.

#### Hangody 1998

Hangody L, Kish G, Karpati Z, Udvarhelyi I, Szigeri I, Bely M. Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics* 1998; 21(7):751-6.

#### Hangody 2008

Hangody L, Vasarhelyi G, Hangody LR, Sukosd Z, Tibay G, Bartha L, et al. Autologous osteochondral grafting - technique and long-term results. *Injury* 2008;39 Suppl 1: 32-9.

#### Higgins 2011

Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343(7829):5928.

#### Irrgang 2001

Irrgang JJ, Anderson AE, Boland AL, Harner CD, Kurosaka M, Neyret P, et al. Development and validation of the international Knee Documentation Committee subjective

**Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults (Review)**

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

knee form. *American Journal of Sports Medicine* 2001;29(5):600–13.

**Johnson 2001**

Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2001;(391 Suppl):306–17.

**Kaul 2012**

Kaul G, Cucchiariini M, Remberger K, Kohn D, Madry H. Failed cartilage repair for early osteoarthritis defects: a biochemical, histological and immunohistochemical analysis of the repair tissue after treatment with marrow-stimulation techniques. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2012;20(11):2315–24.

**Kellgren 1957**

Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1957;16(4):494–502.

**Kessler 1998**

Kessler S, Guenther KP, Puhl W. Scoring prevalence and severity in gonarthrosis: the suitability of the Kellgren & Lawrence scale. *Clinical Rheumatology* 1998;17(3):205–9.

**Knutsen 2004**

Knutsen G, Engebreetsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grøntvedt T, Solheim E, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2004;86(3):455–64.

**Knutsen 2007**

Knutsen G, Drogset JO, Engebreetsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: findings at five years. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2007;89(10):2105–12.

**Kocher 2004**

Kocher MS, Stedman JR, Briggs KK, Sterett WI, Hawkins RJ. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee scale for various chondral disorders of the knee. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2004;86(6):1139–45.

**Kreuz 2006**

Kreuz PC, Steinwachs MR, Ergelet C, Krause SJ, Konrad G, Uhl M, et al. Results after microfracture of full thickness chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2006;14:1119–25.

**Krych 2012**

Krych AJ, Robertson CM, Williams RJ. Return to athletic activity after osteochondral allograft transplantation in the knee. *American Journal of Sports Medicine* 2012;40(5):1053–9.

**Lefebvre 2011**

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version

5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

**Lijoi 2001**

Lijoi F, Lughì M, Baccarani G. Cartilaginous abrasion and debridement: correlation between type of cartilaginous injury and results in patients with a 4 to 9-year follow-up. *La Chirurgia Degli Organi di Movimento* 2001;86(3):231–7.

**Lukianov 1987**

Lukianov AV, Gillquist J, Grana WA, DeHaven KE. An anterior cruciate ligament evaluation format for assessment of artificial or autologous anterior cruciate results. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1987;(218):167–80.

**Lysholm 1982**

Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *American Journal of Sports Medicine* 1982;10(3):150–4.

**Marcacci 2005**

Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, Delcogliano A, Ghinelli D, Gobbi A, et al. Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2005;(435):96–105.

**Masthoff 2005**

Masthoff E, Trompenaars F, Van Heck G, Hodiamont B, De Vries J. Validation of the WHO Quality of Life assessment instrument (WHOQOL-100) in a population of Dutch adult psychiatric outpatients. *European Psychiatry* 2005;20(7):465–73.

**Mithoefer 2006**

Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RE, Potter HG, Spock CR, Jones EC, et al. Chondral resurfacing of articular cartilage defects in the knee with the microfracture technique. Surgical technique. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2006;88(Suppl 1 Pt 2):294–304.

**Mithoefer 2009**

Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: An evidence-based systematic analysis. *American Journal of Sports Medicine* 2009;37(10):2053–63.

**Mithoefer 2005**

Mithöfer K, Peterson L, Mandelbaum BR, Minas T. Articular cartilage repair in soccer players with autologous chondrocyte transplantation: functional outcome and return to competition. *American Journal of Sports Medicine* 2005;33(11):1639–46.

**Nukavarapu 2013**

Nukavarapu SP, Dorcenus DL. Osteochondral tissue engineering: Current strategies and challenges. *Biotechnology Advances* 2013;31(5):706–21.

**Outerbridge 1961**

Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume* 1961;43(4):752–7.

**Peterson 2010**

Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, Lindahl A. Autologous chondrocyte implantation: A long-term follow-up. *American Journal of Sports Medicine* 2010;**38**(6):1117-24.

**Potter 1998**

Potter HG, Linklater JM, Allen AA, Hannafin JA, Haas SB. Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee: an evaluation with use of fast-spin-echo imaging. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 1998; **80**:1276-84.

**Pridie 1959**

Pridie K. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 1959; **41**:618-9.

**Revill 1976**

Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MI. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia* 1976; **31**(9):1191-8.

**RevMan [Computer program]**

The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Review Manager (RevMan). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

**Roos 1998**

Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) - development of a self-administered outcome measure. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 1998;**28**(2):88-96.

**Schünemann 2011**

Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

**Solheim 2010**

Solheim E, Hegna J, Øyen J, Austgulen OK, Harlem T, Strand T. Osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects in the knee: results at 5 to 9 years. *Knee* 2010;**17**(1):84-7.

**Solheim 2016**

Solheim E, Hegna J, Inderhaug E, Øyen J, Harlem T, Strand T. Results at 10-14 years after microfracture treatment of articular cartilage defects in the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2016;**24**(5):1587-93.

**Steadman 2003**

Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2003;**19**(5):477-84.

**Stoker 2012**

Stoker A, Garrity JT, Hung CT, Stannard JR, Cook J. Improved preservation of fresh osteochondral allografts for clinical use. *Journal of Knee Surgery* 2012;**25**(2):117-25.

**Strauss 2009**

Strauss E, Schachter A, Frenkel S, Rosen J. The efficacy of intra-articular hyaluronan injection after the microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions. *American Journal of Sports Medicine* 2009;**37**(4):720-6.

**Tegner 1985**

Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1985;**(198)**:43-9.

**Vasiliadis 2010a**

Vasiliadis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. [DOI: 10.1002/14651858.CD003323.pub3]

**Vasiliadis 2010b**

Vasiliadis HS, Wasiak J, Salanti G. Autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage lesions of the knee: a systematic review of randomized studies. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2010;**18**(12):1645-55.

**Ware 1992**

Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992 Jun;**30**(6):473-83.

**Widuchowski 2007**

Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee* 2007;**14**(3):177-82.

**References to other published versions of this review****Gracitelli 2013**

Gracitelli GC, Moraes VY, Franciozi CES, Luzo MV, Belloti JC. Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. [DOI: 10.1002/14651858.CD010675]

\* Indicates the major publication for the study

## Estratégia de Busca

### CENTRAL (Wiley Online Library)

- #1 MeSH descriptor: [Cartilage] this term only (88)
- #2 MeSH descriptor: [Hyaline Cartilage] this term only (5)
- #3 MeSH descriptor: [Cartilage, Articular] this term only (265)
- #4 MeSH descriptor: [Fractures, Cartilage] this term only (28)
- #5 cartilage:ti,ab (976)
- #6 (osteochondral or chondral):ti,ab (140)
- #7 chondroplasty:ti,ab (14)
- #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 (1177)
- #9 MeSH descriptor: [Knee] this term only (642)
- #10 MeSH descriptor: [Knee Joint] this term only (2533)
- #11 MeSH descriptor: [Knee Injuries] this term only (713)
- #12 MeSH descriptor: [Patella] this term only and with qualifier(s):  
[Injuries - IN] (22)
- #13 ((medial or lateral) near condyle\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) (80)
- #14 trochlea\*:ti,ab (30)
- #15 patella\*:ti,ab (999)
- #16 knee\*:ti,ab (12763)
- #17 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 (13582)
- #18 #8 and #17 (631)
- #19 MeSH descriptor: [Bone Transplantation] this term only (792)
- #20 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] this term only (1287)
- #21 (allograft\* or homograft\* or allotransplant\* or ((allogenic or allogeneic or homologous or homoplastic or homogenous) near/3 (graft\* or

homograft\*)):ti,ab (2493)

#22 microfractur\*:ti,ab (86)

#23 (pridie or drill\* or microdrill\*):ti,ab (539)

#24 abrasion:ti,ab (352)

#25 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] this term only (1507)

#26 mosaicplasty:ti,ab (20)

#27 ((osteocondral or mosaic\*) near/3 (autologous or autogenous or autograft)):ti,ab (20)

#28 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 (6036)

#29 #18 and #28 (78) [Trials]

### **MEDLINE (Ovid Online)**

1 Cartilage/ or Hyaline Cartilage/ or Cartilage, Articular/ or Fractures, Cartilage/ (47067)

2 cartilage.ti,ab. (64546)

3 (osteocondral or chondral).ti,ab. (6373)

4 chondroplasty.ti,ab. (175)

5 or/1-4 (81699)

6 Knee/ (11982)

7 Knee Joint/ (42791)

8 Knee Injuries/ (15931)

9 Patella/in [Injuries] (1972)

10 ((medial or lateral) adj condyle\*).tw. (1082)

11 trochlea\*.ti,ab. (2824)

12 patella\*.ti,ab. (15647)

13 knee\*.ti,ab. (104722)

14 or/6-13 (130159)

15 and/5,14 (14929)

- 16 Bone Transplantation/ (26845)
- 17 Transplantation, Homologous/ (76800)
- 18 (allograft\* or homograft\* or allotransplant\* or ((allogenic or allogeneic or homologous or homoplastic or homogenous) adj3 (graft\* or homograft\*))).tw. (65864)
- 19 microfractur\*.tw. (1169)
- 20 (pridie or drill\* or microdrill\*).tw. (12791)
- 21 abrasion.tw. (5480)
- 22 Transplantation, Autologous/ (44650)
- 23 mosaicplasty.tw. (226)
- 24 ((osteochondral or mosaic\*) adj3 (autologous or autogenous or autograft)).ti,ab. (594)
- 25 or/16-24 (189974)
- 26 Randomized controlled trial.pt. (405016)
- 27 Controlled clinical trial.pt. (90022)
- 28 randomized.ab. (334096)
- 29 placebo.ab. (165753)
- 30 Drug therapy.fs. (1813051)
- 31 randomly.ab. (241205)
- 32 trial.ab. (345097)
- 33 groups.ab. (1510010)
- 34 or/26-33 (3643412)
- 35 exp Animals/ not Humans/ (4177405)
- 36 34 not 35 (3132983)
- 37 and/15,25,36 (280)

**EMBASE (Ovid Online)**

- 
- 1 Cartilaginous Tissue/ or Articular Cartilage/ or Hyaline Cartilage/ or Cartilage Injury/ or Cartilage/ or exp Cartilage Transplantation/ or Articular Cartilage/ or Cartilage Fracture/ or Cartilage Cell/ (74043)
  - 2 cartilage.ti,ab. (75916)
  - 3 (osteocondral or chondral).ti,ab. (7569)
  - 4 chondroplasty.ti,ab. (209)
  - 5 or/1-4 (105149)
  - 6 Knee/ (49464)
  - 7 Knee surgery/ (4154)
  - 8 Knee injury/ (11696)
  - 9 Patella/su [Surgery] (791)
  - 10 ((medial or lateral) adj condyle\*).tw. (1251)
  - 11 trochlea\*.ti,ab. (3236)
  - 12 patella\*.ti,ab. (17754)
  - 13 knee\*.ti,ab. (130178)
  - 14 or/6-13 (152572)
  - 15 and/5,14 (19707)
  - 16 exp Bone transplantation/ (40986)
  - 17 Allotransplantation/ (32996)
  - 18 (allograft\* or homograft\* or allotransplant\* or ((allogenic or allogeneic or homologous or homoplastic or homogenous) adj3 (graft\* or homograft\*))).tw. (82441)
  - 19 microfractur\*.tw. (1453)
  - 20 (pridie or drill\* or microdrill\*).tw. (14672)
  - 21 abrasion.tw. (5921)
  - 22 Transplantation, Autologous/ (25692)
  - 23 mosaicplasty.tw. (264)
  - 24 ((osteocondral or mosaic\*) adj3 (autologous or autogenous or



- autograft)).ti,ab. (700)
- 25 or/16-24 (182301)
- 26 Randomized controlled trial/ (391260)
- 27 Clinical trial/ (852425)
- 28 Controlled clinical trial/ (391679)
- 29 Randomization/ (69116)
- 30 Single blind procedure/ (21397)
- 31 Double blind procedure/ (125755)
- 32 Crossover procedure/ (45858)
- 33 Placebo/ (269531)
- 34 Prospective study/ (319564)
- 35 ((clinical or controlled or comparative or placebo or prospective\* or randomi#ed) adj3 (trial or study)).tw. (883126)
- 36 (random\* adj7 (allocat\* or allot\* or assign\* or basis\* or divid\* or order\*)).tw. (217517)
- 37 ((singl\* or doubl\* or trebl\* or tripl\*) adj7 (blind\* or mask\*)).tw. (180569)
- 38 (cross?over\* or (cross adj1 over\*)).tw. (77930)
- 39 ((allocat\* or allot\* or assign\* or divid\*) adj3 (condition\* or experiment\* or intervention\* or treatment\* or therap\* or control\* or group\*)).tw. (290019)
- 40 RCT.tw. (19278)
- 41 or/26-40 (2144429)
- 42 Case Study/ or Abstract Report/ or Letter/ (983271)
- 43 41 not 42 (2103087)
- 44 15 and 25 and 43 (506)

**SPORTDiscus (EBSCOhost)**

- S1 (DE "ARTICULAR cartilage") OR (DE "CARTILAGE" OR DE "CARTILAGE -- Wounds & injuries" OR DE "CARTILAGE cells") (2,536)
- S2 TI cartilag\* OR AB cartilag\* (3,626)
- S3 TI ( (osteocondral or chondral) ) OR AB ( (osteocondral or chondral) ) (1,392)
- S4 TI chondroplasty OR AB chondroplasty (54)
- S5 S1 OR S2 OR S3 OR S4 (4,874)
- S6 DE "KNEE" (10,714)
- S7 DE "KNEE -- Wounds & injuries" (1,650)
- S8 DE "KNEE -- Surgery" (0)
- S9 DE "PATELLA -- Wounds & injuries" (72)
- S10 ((medial or lateral) n3 condyle\*) (532)
- S11 TI trochlea\* OR AB trochlea\* (342)
- S12 TI patella\* OR AB patella\* (4,069)
- S13 TI knee\* OR AB knee\* (32,144)
- S14 S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 (36,654)
- S15 DE "BONE-grafting" (736)
- S16 DE "HOMOGRAFTS" (885)
- S17 TX (allograft\* or homograft\* or allotransplant\* or ((allogenic or allogeneic or homologous or homoplastic or homogenous) n3 (graft\* or homograft\*))) (1,447)
- S18 DE "MICROFRACTURE surgery" (82)
- S19 TX microfractur\* (314)
- S20 TX (pridie or drill\* or microdrill\*) (11,082)
- S21 TX abrasion (395)
- S22 DE "AUTOGRAFTS" (544)
- S23 TX mosaicplasty (78)

S24 TI ( ((osteochondral or mosaic\*) n3 (autologous or autogenous or autograft)) ) OR AB ( ((osteochondral or mosaic\*) n3 (autologous or autogenous or autograft)) ) (206)

S25 S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 (14,091)

S26 S5 AND S14 AND S25 (537)

S27 TX ( (clinic\* N3 trial) or (controlled N3 trial) or (comparative N3 trial) or (placebo N3 trial) or (prospective N3 trial) or (randomi?ed N3 trial) ) or TX ( (clinic\* N3 study) or (controlled N3 study) or (comparative N3 study) or (placebo N3 study) or (prospective N3 study) or (randomi?ed N3 study) ) (68,688)

S28 (random\* N7 allot\*) or (random\* N7 assign\*) or (random\* N7 basis\*) or (random\* N7 divid\*) or (random\* N7 order\*) (9,229)

S29 TX ( (singl\* N7 blind\*) or (doubl\* N7 blind\*) or (trebl\* N7 blind\*) or (tripl\* N7 blind\*) ) or TX ( (singl\* N7 mask\*) or (doubl\* N7 mask\*) or (trebl\* N7 mask\*) or (tripl\* N7 mask\*) ) (5,763)

S30 TX (cross#over\*) or TX (cross N1 over\*) (4,434)

S31 TX randomi?ed control\* trial\* (10,669)

S32 TX ( (allocat\* N3 condition\*) or (allocat\* N3 experiment\*) or (allocat\* N3 intervention\*) or (allocat\* N3 treatment\*) or (allocat\* N3 therap\*) or (allocat\* N3 control\*) or (allocat\* N3 group\*) ) or TX ( (allot\* N3 condition\*) or (allot\* N3 experiment\*) or (allot\* N3 intervention\*) or (allot\* N3 treatment\*) or (allot\* N3 therap\*) or (allot\* N3 control\*) or (allot\* N3 group\*) ) or TX ( (assign\* N3 condition\*) or (assign\* N3 experiment\*) or (assign\* N3 intervention\*) or (assign\* N3 treatment\*) or (assign\* N3 therap\*) or (assign\* N3 control\*) or (assign\* N3 group\*) ) or TX ( (divid\* N3 condition\*) or (divid\* N3 experiment\*) or (divid\* N3 intervention\*) or (divid\* N3 treatment\*) or (divid\* N3 therap\*) or (divid\*

N3 control\*) or (divid\* N3 group\*) ) (10,207)

S33 TX placebo\* (8,374)

S34 S27 or S28 or S29 or S30 or S31 or S32 or S33 (84,945)

S35 S26 AND S34 (160)

S36 (321,436)

S37 S35 AND S36 (160)

### **LILACS (BIREME IAHx interface)**

#1: (MH:"Cartilage" OR MH:A10.165.382\$ OR MH:A02.165\$) OR

(MH:"Hyaline Cartilage" OR MH:A02.165.407\$ OR

MH:A10.165.382.400\$) OR (MH:"Fractures, Cartilage" OR

MH:C26.411\$) OR (MH:"Knee" OR MH:A01.378.610.450\$) OR

(MH:"Knee Injuries" OR MH:C26.558.554\$) OR (MH:"Knee Joint" OR

MH:A02.835.583.475\$) OR (MH:"Patella" OR

MH:A02.835.232.043.650.624\$)

AND

#2:(MH:"Bone Transplantation" OR MH:E04.555.130\$ OR

MH:E04.936.450.050\$) OR (MH:"Transplantation, Homologous" OR

MH:E04.936.864\$) OR (MH:"Transplantation, Autologous" OR

MH:E04.936.664\$) OR TW:microfractur\$ OR TW:drill\$ OR TW:mosaic\$

#3: #1 AND #2 (214)

### **ClinicalTrials.gov**

knee AND (cartilage OR chondral OR osteochondral) AND

(transplantation OR microfracture OR drilling OR mosaicplasty OR

allograft) (75)

### **WHO ICTRP**

Advanced search option

Condition: Cartilage OR Chondral OR Osteochondral

Intervention: Transplantation OR Microfracture OR Drilling OR

Mosaicplasty OR Allograft

Recruitment status is ALL (38)

### **Current Control Trials**


Knee AND (Cartilage OR Chondral OR Osteochondral) AND

(Transplantation OR Microfracture OR Drilling OR Mosaicplasty OR

Allograft) (4)



## ANEXO I - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo.

 <p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO 1954</p>	<p>Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina</p>	<p>Comitê de Ética em Pesquisa Hospital São Paulo</p>
---	--	---

São Paulo, 8 de fevereiro de 2013  
CEP Nº: **0398/12HE**

Ilmo(a) Sr(a)  
 Pesquisador(a): Guilherme Conforto Gracitelli  
 Departamento: Ortopedia e Traumatologia  
 Pesquisadores associados: Dr Joao Carlos Belloti; Dr Vinicius Ynoe de Moraes; Dr Carlos Eduardo da Silveira Franciozi; Dr. Pedro Debieux; Dr. Marcos Vinicius Luzo

**Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo**

**TÍTULO DO ESTUDO: INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS (MICROFRATURA, PERFURAÇÃO, MOSAICOPLASTIA E TRANSPLANTE HOMÓLOGO DE CARTILAGEM) PARA O TRATAMENTO DE LESÕES ISOLADAS DE CARTILAGEM NO JOELHO DE ADULTOS: Revisão Sistemática de Ensaio Clínico Randomizados**

**Fundamentação e racional:** Lesões de cartilagem são comumente relacionadas a sintomas como dor no joelho, derrame articular e crepitação retropatelar. O diagnóstico final é atingido por Ressonância Magnética (RM) e artroscopia, que continua sendo o procedimento padrão-ouro para o diagnóstico e classificação. Esta lesão representa uma ameaça potencial para a viabilidade articular. Lesões não tratadas e não cicatrizadas causam desgaste substancial e osteoartrite geralmente mais tarde na vida

**Metodologia:** Revisão Sistemática de Ensaio Clínico Controlados Randomizados. Este estudo seguirá os critérios elaborados pela Colaboração Cochrane para a realização de revisões sistemáticas. Serão incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) os quais utilizaram como diferentes braços de comparação a realização das técnicas cirúrgicas de (microfratura, perfuração, mosaicoplastia e transplante homólogo de cartilagem) no tratamento de lesões isoladas de cartilagem no joelho dos adultos. Estratégias de busca serão desenvolvidas com o objetivo de identificar os estudos com potencial de elegibilidade para esta revisão nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Ovid), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL Issue 2, 2012), SportDiscus, Cumulative Index to Nursing and Allied Health (CINAHL) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Não haverá restrição quanto ao idioma e data dos estudos identificados. As estratégias de busca utilizadas serão baseadas na estratégia desenvolvida para a base MEDLINE (via Ovid), combinadas com adaptações do filtro de alta sensibilidade desenvolvido pela Colaboração Cochrane para identificação de ensaios clínicos randomizados

**Objetivo do estudo:** O tratamento conservador não é suficiente para curar lesões de cartilagem, mas apenas aliviar os sintomas e melhorar a função do joelho. Atualmente, os procedimentos para tratamento de lesões de cartilagem do joelho em investigação são métodos caros que não estão disponíveis em todo o mundo. Métodos avaliados nesta revisão são frequentemente comparados com os procedimentos biológicos em ensaio clínico randomizados, mas não foram sistematicamente estudados para os desfechos principais. O objetivo do estudo é de analisar a efetividade das intervenções cirúrgicas (microfratura, perfuração, mosaicoplastia e transplante homólogo de cartilagem) no tratamento de lesões isoladas de cartilagem no joelho dos adultos.

**Risco e Benefícios:** Sem risco, sem contato com sujeito de pesquisa

**Comentários:** Não há impedimento ético na condução do estudo. PROJETO APROVADO

**#Tipo!**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana  
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
 Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Página 1 de 1

Rua Botucatu, 572 - 1o andar - CEP 04023-062 - São Paulo/Brasil

CEP N **0398/12HE**

**ANEXO II - Artigo Publicado no Estágio Realizado no Exterior  
correlacionado à tese.**

# The American Journal of Sports Medicine

<http://ajs.sagepub.com/>

**Fresh Osteochondral Allografts in the Knee: Comparison of Primary Transplantation Versus  
Transplantation After Failure of Previous Subchondral Marrow Stimulation**

Guilherme C. Gracitelli, Gokhan Meric, Dustin T. Briggs, Pamela A. Pulido, Julie C. McCauley, João Carlos Belloti and  
William D. Bugbee

*Am J Sports Med* 2015 43: 885 originally published online March 31, 2015  
DOI: 10.1177/0363546514565770

The online version of this article can be found at:  
<http://ajs.sagepub.com/content/43/4/885>

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

On behalf of:

American Orthopaedic Society for Sports Medicine



**Additional services and information for *The American Journal of Sports Medicine* can be found at:**

**Email Alerts:** <http://ajs.sagepub.com/cgi/alerts>

**Subscriptions:** <http://ajs.sagepub.com/subscriptions>

**Reprints:** <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

**Permissions:** <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

>> **Version of Record** - Mar 31, 2015

**OnlineFirst Version of Record** - Mar 29, 2015

[What is This?](#)



# Fresh Osteochondral Allografts in the Knee

## Comparison of Primary Transplantation Versus Transplantation After Failure of Previous Subchondral Marrow Stimulation

Guilherme C. Gracitelli,<sup>\*†</sup> MD, Gokhan Meric,<sup>\*\*‡</sup> MD, Dustin T. Briggs,<sup>\*</sup> MD, Pamela A. Pulido,<sup>\*</sup> BSN, Julie C. McCauley,<sup>\*</sup> MPHc, João Carlos Belloti,<sup>†</sup> MD, PhD, and William D. Bugbee,<sup>§||</sup> MD  
*Investigation performed at Scripps Clinic, La Jolla, California, USA*

**Background:** In most treatment algorithms, osteochondral allograft (OCA) transplantation is regarded as an alternative salvage procedure when other, previous reparative treatments have failed.

**Purpose:** To compare the outcomes of a retrospective matched-pair cohort of (1) primary OCA transplantation and (2) OCA transplantation after failure of previous subchondral marrow stimulation.

**Study Design:** Cohort study; Level of evidence, 3.

**Methods:** An OCA database was used to identify 46 knees that had OCA transplantation performed as a primary treatment (group 1) and 46 knees that underwent OCA transplantation after failure of previous subchondral marrow stimulation (group 2). All patients had a minimum of 2 years' follow-up. Patients in each group were matched for age ( $\pm 5$  years), diagnosis (osteochondral lesion, degenerative chondral lesion, traumatic chondral injury), and graft size (small,  $<5$  cm<sup>2</sup>; medium, 5-10 cm<sup>2</sup>; large,  $>10$  cm<sup>2</sup>). The groups had similar body mass indexes, sex distributions, and graft locations (femoral condyle, patella, and trochlea). The number and type of further surgeries after the OCA transplantation were assessed; failure was defined as any reoperation resulting in removal of the graft. Functional outcomes were evaluated by use of the modified Merle d'Aubigné-Postel (18-point) scale, International Knee Documentation Committee (IKDC) subjective knee evaluation form, Knee injury and Osteoarthritis Outcomes Score (KOOS), and the Knee Society function (KS-F) scale. Patient satisfaction, according to a 5-point scale from "extremely satisfied" to "dissatisfied," was recorded at the latest follow-up.

**Results:** Eleven of 46 knees (24%) in group 1 had reoperations, compared with 20 of 46 knees (44%) in group 2 ( $P = .04$ ). The OCA was classified as a failure in 5 knees (11%) in group 1 and 7 knees (15%) in group 2 ( $P = .53$ ). At 10 years of follow-up, survivorship of the graft was 87.4% and 86% in groups 1 and 2, respectively. Both groups showed improvement in pain and function on all subjective scores from preoperatively to the latest follow-up (all  $P < .001$ ). Results showed that 87% of patients in group 1 and 97% in group 2 were "satisfied" or "extremely satisfied" with the OCA transplantation.

**Conclusion:** Favorable results were shown in both groups with significant improvement of functional scores and excellent survivorship. Despite the higher reoperation rate in the previously treated group, previous subchondral marrow stimulation did not adversely affect the survivorship and functional outcome of OCA transplantation.

**Keywords:** osteochondral allograft transplantation; cartilage repair; matched cohort

Cartilage lesions are common injuries, described in 63% of patients who have an arthroscopy<sup>7</sup> and more than 50% of asymptomatic athletes.<sup>11</sup> The patella (37%) and the medial femoral condyle (35%) were found to be the most common lesion sites.<sup>11</sup> Cartilage injuries can be caused by osteochondritis dissecans (OCD), avascular necrosis (AVN), and repetitive or acute trauma. Frequently, OCD and AVN cause osteochondral defects and require multiple

surgical interventions.<sup>10,12</sup> Isolated cartilage injuries can cause major clinical problems and functional impairment.<sup>15</sup> If left untreated, the cartilage injury may worsen over time and degenerate to osteoarthritis.<sup>8</sup>

The treatment of cartilage lesions remains a challenge in orthopaedic surgery. Nonsurgical treatment can relieve symptoms but cannot restore cartilage. Many surgical treatments available are based on cartilage repair, including autologous chondrocyte implantation (ACI), subchondral marrow stimulation (SMS), osteochondral autograft transplantation (OAT), and osteochondral allograft (OCA) transplantation. Patients with cartilage lesions tend to be young and very active, requiring multiple and variable

interventions after a failed cartilage restoration technique, according to algorithms in the literature.<sup>1,4,28</sup>

The effect of a previous cartilage surgery on subsequent cartilage restoration procedures is controversial. Historically, SMS techniques such as microfracture, drilling, and abrasion arthroplasty have been considered a reasonable first-line treatment because SMS was believed not to hinder any further surgeries. More caution has been advised recently regarding successive interventions for cartilage repair. It was shown that ACI after previous treatment with SMS interventions failed at a rate 3 to 5 times higher than the failure rate of primary ACI.<sup>22,25</sup>

Fresh OCA transplantation is increasingly used and is suitable as a salvage procedure to treat large cartilage lesions, which are frequently found after successive failures of cartilage repair attempts.<sup>3,20</sup> Transplantation with OCA entails an equivalent-sized fragment of fresh allograft cartilage with supportive subchondral bone that is transplanted into the cartilage defect. Transplantation of OCA can restore the defect to an architecturally accurate and mature hyaline cartilage.<sup>20</sup>

The aim of the present study was to examine the influence of previous cartilage repairs on subsequent OCA transplantation. For this purpose, we designed a retrospective matched-pair cohort of (1) primary OCA transplantation compared with (2) OCA transplantation after failure of previous subchondral marrow stimulation.

## MATERIALS AND METHODS

Our institutional review board–approved OCA database at Scripps Clinic was used to identify a consecutive series of 46 knees that had OCA transplantation, with a minimum follow-up of 2 years, performed as a primary treatment (group 1). These were matched to a nonconsecutive series of 46 knees that underwent OCA transplantation after failure of previous subchondral marrow stimulation (group 2). All OCA transplantations were performed between 1983 and 2011 by 2 surgeons, and all knees had a minimum of 2 years' follow-up. The indications for surgery were isolated osteochondral lesions with International Cartilage Repair Society (ICRS) grades 3 and 4, patients who had failed previous surgical and nonsurgical interventions, and/or patients who wished to avoid prosthetic arthroplasty. Our exclusion criteria were patients with less than 2 years of follow-up.

Patients were matched 1:1 by known predictors of functional outcome and allograft survivorship,<sup>14,20</sup> such as age ( $\pm 5$  years), diagnosis (osteochondral lesion [OCD/AVN],

degenerative chondral lesion, traumatic chondral injury), and graft size (small,  $<5$  cm<sup>2</sup>; medium, 5–10 cm<sup>2</sup>; large,  $>10$  cm<sup>2</sup>). The groups had similar body mass indexes, sex distributions, and graft locations (Table 1). This study included predominantly femoral condyle transplantation (91.3% in group 1 and 95.7% in group 2) and SMS (drilling or microfracture) as the previous procedure (all cases of group 2).

The number and type of further surgeries after the OCA transplantation were assessed. We defined failure of the OCA as any reoperation resulting in removal of the graft, such as allograft revision and any form of arthroplasty.

Available patients were examined in the clinic to measure current pain levels, joint function, and satisfaction with the procedure, or the patients were contacted by telephone if they were unable to return for clinical follow-up. Patients who underwent reoperation in other institutions had follow-up by telephone only. Clinical scores were obtained by mailed questionnaires. Pain and function were measured preoperatively and at final follow-up with the modified Merle d'Aubigné-Postel (18-point) scale, International Knee Documentation Committee (IKDC) subjective knee evaluation form,<sup>17</sup> Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS),<sup>26</sup> and Knee Society function (KS-F) scale.<sup>16</sup> The Merle d'Aubigné-Postel (18-point) scale was modified with the range of motion feature (ROM) values relevant to the knee rather than the hip. This scale includes physical examination characteristic and includes a maximum of 6 points each for pain, knee ROM, and knee function, for a total of 18 points.

Patient satisfaction was recorded at latest follow-up using a 5-point scale with the qualifiers "extremely satisfied," "satisfied," "somewhat satisfied," "somewhat dissatisfied," and "dissatisfied."

## Surgical Technique

All surgeries were performed through a medial or lateral parapatellar arthrotomy. The size of the lesion was recorded. The nonviable tissue found was debrided and prepared down in a geometric format to a depth of 2 to 10 mm (Figure 1, A and B). For lesions smaller than 10 cm<sup>2</sup>, a dowel technique was used (Figure 1). For lesions larger than 10 cm<sup>2</sup>, a shell allograft technique was chosen, as described in our previous reports.<sup>20,24</sup> To decrease the immunogenicity of the graft, the immunogenic marrow elements from the osseous surface were washed out with pulsatile lavage. The graft was trimmed into a shape matching the lesion (Figure 1C), and trial fittings were

<sup>5</sup>Address correspondence to William D. Bugbee, MD, Division of Orthopaedic Surgery, Scripps Clinic, 10666 N Torrey Pines Road, MS 116, La Jolla, CA 92037, USA (e-mail: Bugbee.william@scrippshealth.org).

<sup>6</sup>Shiley Center for Orthopaedic Research and Education at Scripps Clinic, La Jolla, California, USA.

<sup>1</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

<sup>3</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Balikesir University, Balikesir, Turkey.

<sup>10</sup>Division of Orthopaedic Surgery, Scripps Clinic, La Jolla, California, USA.

Presented as a poster at the interim meeting of the AOSSM, Las Vegas, Nevada, March 2015.

One or more of the authors has declared the following potential conflict of interest or source of funding: W.D.B. is a consultant for and has received research support from the Joint Restoration Foundation, a nonprofit tissue bank that receives, processes, and distributes osteochondral allografts. A grant from the Scripps Clinic Medical Group provided funding for this project. G.M. was supported by The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) (Ref: B.14.2.TBT.0.06.01-219-6040). G.C.G. was supported by Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) of Brazil.

TABLE 1  
Patient Information and Clinical Assessment<sup>a</sup>

	Group 1 (Primary Treatment)	Group 2 (Failed Subchondral Marrow Stimulation)
Age, y, mean $\pm$ SD	27.5 $\pm$ 11.8	26.2 $\pm$ 10.4
Sex, male/female, n	28/18	28/18
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD	25.0 $\pm$ 5.1	25.2 $\pm$ 5.0
Diagnosis, n (%)		
AVN/OCD	42 (91)	42 (91)
DCL	1 (2.2)	1 (2.2)
TCI	3 (6.5)	3 (6.5)
Graft location, n (%)		
Femoral condyle	42 (91)	44 (96)
Medial	28 (66)	27 (61)
Lateral	11 (26)	14 (31)
Medial/lateral	3 (7)	3 (7)
Patella	1 (2)	1 (2)
Trochlea	3 (6)	1 (2)
Allograft size, cm <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD	8.2 $\pm$ 3.6	8.0 $\pm$ 3.2
No. of allografts, n		
1	31	37
2	15	10
3	3	2

<sup>a</sup>AVN, avascular necrosis; DCL, degenerative chondral lesion; OCD, osteochondritis dissecans; TCI, traumatic chondral injury.



**Figure 1.** Dowel technique after a failed microfracture in the femoral condyle. (A) A medial arthrotomy is performed and the failed microfracture is identified. (B) The diameter of the defect is measured, and the lesion is prepared for 2 plugs. (C) The allografts are trimmed and inserted into the defect with the "snowman" technique.

performed until a well-positioned graft was achieved. The grafts were fixed either by press-fit fixation or with the use of bioabsorbable pins (Chondral Dart; Arthrex).

Postoperatively, patients with OCA transplantation in the femoral condyle were recommended full active ROM with no weightbearing for 8 to 12 weeks. With patellar and trochlear transplantation, patients were allowed weightbearing as tolerated with the knee locked in extension for 3 to 4 weeks. Generally, patients were allowed to participate in recreational and sports activities after 6 months.

#### Statistical Analysis

Means and frequencies were used to describe patient demographics (age, sex, body mass index, number of previous surgeries on operated knee, diagnosis), allograft details (size, number of grafts, location), and follow-up data (number and type of further surgeries, patient satisfaction). Survivorship of the OCA transplantation, with

failure of the allograft used as the endpoint, was calculated by use of the Kaplan-Meier method. The two survivorship distributions were compared using the log rank test. Among patients whose grafts remained in situ at the latest follow-up, the Wilcoxon signed rank test was used to compare changes within each group from the preoperative state to the follow-up on the modified Merle d'Aubigné-Postel, IKDC, KOOS, and KS-F scales. Mann-Whitney *U* tests were used to compare mean scores between groups preoperatively and at the latest follow-up and to compare change from the preoperative state to the follow-up visit (difference scores). Statistical significance was set at  $P < .05$ . SPSS version 13.0 was used for all analyses (IBM Corp).

#### RESULTS

Eleven of 46 knees (24%) in group 1 had reoperations (ranging from 1 to 2 surgeries), compared with 20 of 46

TABLE 2  
Frequency and Type of Reoperations After OCA Transplantation<sup>a</sup>

Reoperation	Group 1 (Primary Treatment)	Group 2 (Failed Subchondral Marrow Stimulation)
Arthroscopic debridement, diagnosis, or loose body removal	6	15
Meniscectomy	—	3
Meniscal repair	1	3
Extensor mechanism realignment	—	1
Lateral retinacular release	1	2
Osteotomy	—	1
Hardware removal	—	3
Reoperation defined as allograft failure		
Revision of allograft	2	3
Total knee arthroplasty	3	4

<sup>a</sup>Values are reported as number of knees. Some knees had >1 reoperation.

knees (44%) in group 2 (ranging from 1 to 4 surgeries) (Table 2). A significant difference in reoperation rate was found between groups ( $P = .04$ ). The OCA transplantation was classified as a failure in 5 knees (11%) in group 1, of which 2 knees had the OCA revised and 3 were converted to total knee arthroplasty. In group 2, there were 7 knees (15%) that were considered failures, of which 3 knees had the OCA revised and 4 were converted to total knee arthroplasty. The failure rate was not statistically significant between groups ( $P = .53$ ). At 10-year follow-up, similar survivorship of the allograft was found, with 87.4% in group 1 and 86% in group 2 (Figure 2). The 2 survivorship distributions were not statistically different ( $P = .841$ ).

Patients whose grafts remained in situ had a mean ( $\pm$  SD) follow-up duration of  $7.8 \pm 5.1$  years (41 knees in group 1) and  $11.3 \pm 6.6$  years (39 knees in group 2) ( $P = .01$ ). Both groups had improvement in pain and function from the preoperative point to the latest follow-up (all  $P < .001$ ). No differences between groups were found preoperatively, at the latest follow-up, or in the change from preoperative state to follow-up (Table 3). Eighty-seven percent of patients in group 1 and 97% in group 2 were "satisfied" or "extremely satisfied" with the OCA transplantation.

## DISCUSSION

This study reported a survivorship of 87.4% in group 1 and 86% in group 2 at 10 years. Improvement in functional outcome scores was seen in both groups. An 87% good and excellent result was noted in both groups as assessed with the modified Merle d'Aubigné-Postel (18-point) scale. A statistically significant higher reoperation rate was found in the previously treated group ( $P = .04$ ). To our knowledge, this is the first comparative study with a long follow-up time in OCA transplantation. The results found were similar to the results of our previously published cohorts of OCA transplantation<sup>10,12,20,24</sup> and other OCA transplantation studies.<sup>6,14,19,21</sup>

Other studies have shown good outcome when reporting OCA of the femoral condyle. LaPrade et al<sup>19</sup> reported 23 consecutive patients who had OCA transplantation of the

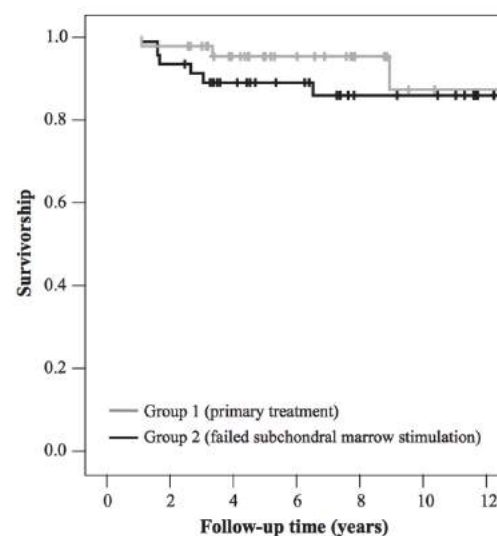


Figure 2. Kaplan-Meier survivorship with revision of the allograft or conversion to arthroplasty as the endpoint.

femoral condyle with 3 years of follow-up. Eighty-seven percent of the patients had a prior procedure in the knee such as SMS, arthroscopy, loose body removal, and meniscectomy. Functional outcomes measured by IKDC improved significantly from a mean of 52 points to 68.5 points at the time of the final follow-up. McCulloch et al<sup>21</sup> reported 25 patients after OCA transplantation of the femoral condyle with average follow-up of 35 months. Twenty-four knees (96%) had previous procedures such as OCD fixation, debridement, microfracture, and ACI. Significant improvements in IKDC, KOOS, and the Short Form-12 were documented. Eighty-four percent of the patients reported to be satisfied with the treatment. Chu

TABLE 3  
Pain and Function Measured Preoperatively and at Follow-up<sup>a</sup>

Measure	Group 1 (Primary Treatment)			Group 2 (Failed Subchondral Marrow Stimulation)			P Value <sup>b</sup>
	Preoperative	Follow-up	Difference	Preoperative	Follow-up	Difference	
Modified Merle d'Aubigné-Postel (18 point)	12.7	16.6	3.9	12.9	16.2	3.2	.46
% Excellent (18)	—	39		2.6	32		
% Good (15-17)	18	49		21	55		
% Fair (12-14)	58	13		50	8		
% Poor (<12)	25	—		26.3	5		
IKDC							
Pain	6.2	2.4	-4.2	5.4	2.6	-3.2	.09
Function	2.9	7.8	5.1	3.5	7.5	4.4	.34
Total	36.9	78.2	45.6	41.8	78.8	38.3	.29
KS-F	68.9	89.5	23.8	68.2	91.9	24.8	.86
KOOS subscale							
Symptoms	57.8	87.8	27.5	53.0	79.8	31.2	.81
Pain	65.6	89.9	31.2	64.3	82.1	10.0	.06
ADL	72.0	94.5	29.3	70.9	87.1	14.0	.11
Sport/Rec	37.5	72.7	40.6	30.6	70.7	43.3	.41
QOL	28.2	69.5	45.5	25.0	64.6	47.0	.92

<sup>a</sup>Values are reported as means. ADL, activities of daily living; IKDC, International Knee Documentation Committee; KOOS, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; KS-F, Knee Society function; QOL, quality of life; Sport/Rec, sport and recreation.

<sup>b</sup>P value for Mann-Whitney *U* test to compare difference scores between groups (change from preoperative state to latest follow-up) and chi-square test to compare postoperative score distributions between groups on the modified Merle d'Aubigné-Postel (18-point) scale.

et al<sup>6</sup> reported a series of 55 knees after OCA transplantation. The population was heterogeneous and had several diagnoses, such as OCD, AVN, traumatic chondral injury, and patellofemoral injuries. The authors showed that 55 (76%) of the knees were rated as good to excellent. When only unipolar femoral condyle transplants were analyzed, 84% were rated good to excellent. Levy et al<sup>20</sup> showed a cohort of 122 patients with femoral condyle lesions treated with OCA transplantation that included 40% of patients treated previously with SMS. The functional outcomes improved significantly, and the survivorship was 82% at 10 years and 74% at 15 years.

As shown above, all retrospective cohorts of OCA transplantation included patients previously treated with cartilage repair procedures or another type of surgery. No study was designed to analyze the influence of previous cartilage repair procedure on the final outcome of OCA transplantation. This study is the first comparative study that created homogeneous groups to assess the influence of SMS in the subsequent OCA transplantation.

In our study, both groups showed a high reoperation rate (24% in group 1 and 44% in group 2), but only 11% in group 1 and 15% in group 2 were considered allograft failures. Our failure rate is similar to the 18% failure rate reported in a systematic review when data of 19 articles on OCA transplantation in the knee were pooled.<sup>5</sup> A significantly higher reoperation rate was found in group 2. However, we believe that the longer follow-up time in group 2 may have influenced the higher reoperation rate in this group. Our population includes young and active adults with large and complex chondral and osteochondral lesions. This population is more susceptible to meniscal

lesions, trauma, and new cartilage injuries, which explains our high reoperation rate in both groups of these highly demanding patients.

The treatment of a cartilage injury after a failed cartilage repair procedure has shown controversial outcomes in the literature. Zaslav et al,<sup>29</sup> in a multicenter, prospective study of the treatment of articular repair (the STAR study), included 154 patients with cartilage defect in the knee after a failed treatment of cartilage repair. Sustained and clinically meaningful improvement in pain and function after ACI was found at 48-month follow-up. The outcome was not different between patients whose primary procedure was marrow stimulation or simple debridement. However, the overall reoperation rate in this study was 49%, which is higher than other reports of primary ACI, suggesting an overall negative effect of previous surgeries. Minas et al<sup>22</sup> reported a failure rate 3 times that of non-treated defects in 321 consecutive patients treated with ACI after SMS. Recently, Nawaz et al<sup>25</sup> reported 1000 patients who had ACI for osteochondral defects in the knee; the investigators showed that 282 (34%) patients had a previous cartilage regenerative procedure, including Pride drilling, microfracture, and mosaicplasty. This group was 5 times more likely to have failure of ACI and demonstrated poorer clinical outcomes compared with patients treated with primary ACI. Beyond disagreement between studies, ACI appears to be sensitive to any damage of the environment of the subchondral bone plate or the subchondral bone caused by SMS. As previously described in the literature, SMS can cause a stiffer and harder subchondral plate, osseous overgrowth, and cystic formation that can influence the final outcome of ACI.<sup>18,23</sup>

We postulated that OCA transplantation is fundamentally different than ACI since the proper technique should remove the damaged subchondral bone during cartilage lesion preparation. Preparation requires a depth necessary to achieve a homogeneous bleeding surface of the subchondral bone, generally around 3 to 8 mm of depth.<sup>27</sup> The allograft is then prepared to replace the subchondral bone excised, explaining the tolerance of OCA transplantation to previous cartilage repair surgeries that compromise the subchondral bone. Gross et al<sup>13</sup> demonstrated the importance of subchondral bone in OCA transplantation. The authors performed histological studies on 35 allograft specimens after failure and concluded that features related to long-term allograft survival are dependent on graft stability by rigid fixation of host bone to graft bone. However, we believe that the damage to the subchondral bone caused by SMS can be completely substituted by the OCA transplant. This may explain our similar outcomes in both cohorts.

Our study is a comparative study but had several limitations. The study is a retrospective matched cohort study designed to assess the influence of previous cartilage repair, but it did not include a control group with another modality of treatment such as physiotherapy or different cartilage repairs for comparison. We used the modified Merle d'Aubigné-Postel score, which has not been validated for use in knees. This scoring system has been used since 1983, when no validated outcome scores were available. This scoring system has a simple score for pain and function that allows an intrasample comparison within the cohort. Currently, we are collecting IKDC, KOOS, and KS-F scores as well as the modified Merle d'Aubigné-Postel score. Another drawback was that we retrieved reoperation data via telephone for some of our patients and obtained clinical scores by mailed questionnaires. This method was used because our institution is a national referral center and many of our patients come from different regions and cannot return frequently for follow-up assessment. This study only included patients previously treated by SMS; our results cannot be extrapolated to patients who had other types of primary cartilage repair. Radiographic and magnetic resonance imaging documentation was not available in patients with long-term follow-up, so we could not assess early cases of osteoarthritis and allograft failures. However, image documentation in cartilage repair interventions does not seem to correlate precisely with functional outcomes.<sup>2,9</sup> Finally, there was a significant difference in follow-up duration between groups. This difference may explain the higher number of reoperations in group 2, since the patients had a longer follow-up time.

The treatments received by both groups proved to be reliable and effective options, as demonstrated by the improvements in pain and function, long survivorship, and high satisfaction rates without significant statistical differences between groups. Despite the higher reoperation rate in the previously treated group, previous cartilage repair did not affect the survivorship and functional outcome of OCA transplantation predominately in the femoral condyle of the knee. Thus, OCA transplantation is an appropriate treatment option for both primary repair of

cartilage injuries and for revision of failed subchondral marrow stimulation.

#### ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Judy Blake for assistance with manuscript editing.

#### REFERENCES

- Behery O, Siston RA, Harris JD, Flanigan DC. Treatment of cartilage defects of the knee: expanding on the existing algorithm. *Clin J Sport Med.* 2014;24:21-30.
- Blackman AJ, Smith MV, Flanigan DC, Matava MJ, Wright RW, Brophy RH. Correlation between magnetic resonance imaging and clinical outcomes after cartilage repair surgery in the knee: a systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2013;41:1426-1434.
- Bugbee WD, Khanna G, Cavallo M, McCauley JC, Görtz S, Brage ME. Bipolar fresh osteochondral allografting of the tibioalar joint. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:426-432.
- Carey JL, Grimm NL. Treatment algorithm for osteochondritis dissecans of the knee. *Clin Sports Med.* 2014;33:375-382.
- Chahal J, Gross AE, Gross C, et al. Outcomes of osteochondral allograft transplantation in the knee. *Arthroscopy.* 2013;29:575-588.
- Chu CR, Convery FR, Akeson WH, Meyers M, Amiel D. Articular cartilage transplantation: clinical results in the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;360:159-168.
- Curl W, Krome J, Gordon E, Rushing J. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy.* 1997;13:456-460.
- Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, et al. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:337-342.
- de Windt TS, Welsch GH, Brittberg M, et al. Is magnetic resonance imaging reliable in predicting clinical outcome after articular cartilage repair of the knee? A systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2013;41:1695-1702.
- Emmerson BC, Görtz S, Jamali AA, Chung C, Amiel D, Bugbee WD. Fresh osteochondral allografting in the treatment of osteochondritis dissecans of the femoral condyle. *Am J Sports Med.* 2007;35:907-914.
- Flanigan DC, Harris JD, Trinh TQ, Siston RA, Brophy RH. Prevalence of chondral defects in athletes' knees: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:1795-1801.
- Görtz S, De Young AJ, Bugbee WD. Fresh osteochondral allografting for steroid-associated osteonecrosis of the femoral condyles. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:1269-1278.
- Gross AE, Kim W, Las Heras F, Backstein D, Safir O, Pritzker KPH. Fresh osteochondral allografts for posttraumatic knee defects: long-term followup. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1863-1870.
- Gross AE, Shasha N, Aubin P. Long-term followup of the use of fresh osteochondral allografts for posttraumatic knee defects. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;435:79-87.
- Heir S, Nerhus TK, Røtterud JH, et al. Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis: a comparison of knee injury and osteoarthritis outcome score in 4 patient categories scheduled for knee surgery. *Am J Sports Med.* 2010;38:231-237.
- Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;248:13-14.
- Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, et al. Development and validation of the International Knee Documentation Committee subjective knee form. *Am J Sports Med.* 2001;29:600-613.
- Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, et al. Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:1119-1125.
- LaPrade RF, Botker J, Herzog M, Agel J. Refrigerated osteoarticular allografts to treat articular cartilage defects of the femoral condyles: a prospective outcomes study. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:805-811.

20. Levy YD, Görtz S, Pulido PA, McCauley JC, Bugbee WD. Do fresh osteochondral allografts successfully treat femoral condyle lesions? *Clin Orthop Relat Res.* 2012;471:231-237.
21. McCulloch PC, Kang RW, Sobhy MH, Hayden JK, Cole BJ. Prospective evaluation of prolonged fresh osteochondral allograft transplantation of the femoral condyle: minimum 2-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2006;35:411-420.
22. Minas T, Gornoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med.* 2009;37:902-908.
23. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009;37:2053-2063.
24. Murphy RT, Pennock AT, Bugbee WD. Osteochondral allograft transplantation of the knee in the pediatric and adolescent population. *Am J Sports Med.* 2014;42:635-640.
25. Nawaz SZ, Bentley G, Briggs TWR, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: mid-term to long-term results. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:824-830.
26. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)—development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1998;28(2):88-96.
27. Sherman SL, Garrity J, Bauer K, Cook J, Stannard J, Bugbee W. Fresh osteochondral allograft transplantation for the knee: current concepts. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22:121-133.
28. Versier G, Dubrana F. Treatment of knee cartilage defect in 2010. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97:S140-S153.
29. Zaslav K, Cole B, Brewster R, et al. A prospective study of autologous chondrocyte implantation in patients with failed prior treatment for articular cartilage defect of the knee: results of the Study of the Treatment of Articular Repair (STAR) clinical trial. *Am J Sports Med.* 2008;37:42-55.

For reprints and permission queries, please visit SAGE's Web site at <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>