



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

JONAS RODRIGUES DE OLIVEIRA

**A EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO PRESENTES NA
FRAÇÃO ESTROMAL DE ENXERTOS DE GORDURA PARA OTIMIZAÇÃO DO
RESULTADOS DE CICATRIZES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

SALVADOR - BA

2023

JONAS RODRIGUES DE OLIVEIRA

**A EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO PRESENTES NA
FRAÇÃO ESTROMAL DE ENXERTOS DE GORDURA PARA OTIMIZAÇÃO DO
RESULTADOS DE CICATRIZES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação no 4º ano da graduação em Medicina.

Orientador(a): Dr. Augusto Oliveira Filho

SALVADOR - BA

2023

Dedico esse trabalho a Maria R.
Rodrigues de Oliveira, minha Mãe, por
ser a encorajadora de meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho. Em primeiro lugar, agradeço a meu orientador, **Dr. Augusto Oliveira**, por sua orientação valiosa e por compartilhar seus conhecimentos e experiência comigo. Sua orientação foi essencial para que pudesse completar esse trabalho com excelência.

Também gostaria de agradecer aos colegas e professores da universidade EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – pela colaboração e disponibilidade de fornecer informações e dados que foram fundamentais para este trabalho. Além disso, especialmente em relação aos colegas de turma, agradeço aos meus grandes companheiros **Marcos, Bruna e Laís** que me apoiaram e incentivaram durante todo o processo.

Por fim, quero agradecer à minha família, especialmente aos meus pais **José E. Carneiro e Maria R. Rodrigues**, minhas madrinhas **Carize C. Rodrigues e Florizete Rodrigues** que me deram todo suporte necessário para que eu pudesse me dedicar aos estudos.

Finalizo então, com um agradecimento especial a minha cônjuge por todo apoio às horas de estudo e o encorajamento especial para a busca da excelência no trabalho e no curso acadêmico.

Muito obrigado a todos pelo apoio e incentivo.

J.R.O.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu ainda, mas pensar o que ninguém pensou ainda sobre aquilo que todo mundo vê.” Schopenhauer, A. (1851). Parerga and Paralipomena: Kleine Philosophische Schriften. Cotta

RESUMO

Introdução: Este trabalho de conclusão de curso explora o uso de células-tronco da fração estromal de enxertos de gordura na otimização de cicatrizes. As células-tronco mesenquimais, extraídas de tecido adiposo, são conhecidas por suas propriedades regenerativas e cicatrizantes, atuando na modulação da resposta inflamatória e na estimulação da reorganização celular. **Objetivo:** Investigar a eficácia e segurança do uso de células-tronco mesenquimais da fração estromal de enxertos de gordura para melhorar os resultados de cicatrizes, explorando seu potencial terapêutico e as possíveis aplicações clínicas. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura guiada por protocolo PRSIMA. A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de dados como PUBMED, SCIELO, CENTRAL, LILACS e Google Scholar utilizando descritores booleanos relacionados com o tema. Incluídos estudos desde 2020 em inglês ou português. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando a ferramenta RoB 2.0 para ensaios clínicos randomizados. Essa abordagem permite uma análise crítica das fontes de viés potenciais, incluindo randomização, alocação e cegamento. **Resultados:** A revisão sistemática proporciona uma visão abrangente das evidências disponíveis, identificando lacunas na literatura e oferecendo recomendações para orientar cirurgiões na escolha da técnica mais adequada. A análise crítica dos estudos selecionados, utilizando o RoB 2.0, garantirá uma avaliação robusta da qualidade metodológica, contribuindo para a confiabilidade das conclusões desta revisão. Os resultados dos estudos analisados indicam que as células-tronco da fração estromal de enxertos de gordura têm um impacto positivo na melhoria dos resultados de cicatrizes em evolução, espessura e cor promovendo a regeneração tecidual e melhorando a qualidade estética das cicatrizes. No entanto, os resultados também sugerem variabilidade nas respostas demonstrando divergência em relação ao tempo de follow-up. **Conclusão:** Apesar dos resultados promissores, ainda são necessárias mais pesquisas para estabelecer protocolos padronizados e confirmar a segurança e eficácia a longo prazo dessa abordagem terapêutica. A revisão ressalta a importância de futuros estudos para explorar as melhores técnicas de aplicação e coleta de dados, garantindo assim a eficácia e segurança desses tratamentos.

Palavras Chave: Células-Tronco; Tecido Adiposo; Cicatrizes; Evolução; Melhoria de Resultados; Melhora estética;

ABSTRACT

Introduction: This course conclusion work explores the use of stem cells from the stromal fraction of fat grafts in scar optimization. Mesenchymal stem cells, extracted from adipose tissue, are known for their regenerative and healing properties, acting to modulate the inflammatory response and stimulate cellular reorganization. **Objective:** To investigate the efficacy and safety of using mesenchymal stem cells from the stromal fraction of fat grafts to improve scar outcomes, exploring their therapeutic potential and possible clinical applications. **Methodology:** Systematic literature review guided by the PRSIMA protocol. The bibliographic research was carried out in databases such as PUBMED, SCIELO, CENTRAL, LILACS and Google Scholar using Boolean descriptors related to the topic. Included studies since 2020 in English or Portuguese. The methodological quality of the studies was assessed using the RoB 2.0 tool for randomized clinical trials. This approach allows for a critical analysis of potential sources of bias, including randomization, allocation, and blinding. **Results:** The systematic review provides a comprehensive overview of the available evidence, identifying gaps in the literature and offering recommendations to guide surgeons in choosing the most appropriate technique. The critical analysis of the selected studies, using RoB 2.0, will guarantee a robust assessment of methodological quality, contributing to the reliability of the conclusions of this review. The results of the studies analyzed indicate that stem cells from the stromal fraction of fat grafts have a positive impact on improving the results of evolving scars, thickness and color, promoting tissue regeneration and improving the aesthetic quality of scars. However, the results also suggest variability in responses demonstrating divergence in relation to follow-up time. **Conclusion:** Despite promising results, more research is still needed to establish standardized protocols and confirm the long-term safety and effectiveness of this therapeutic approach. The review highlights the importance of future studies to explore the best application and data collection techniques, thus ensuring the effectiveness and safety of these treatments.

Keywords: Stem Cells; Adipose Tissue; Scars; Evolution; Results Improvement; Improves aesthetics;

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Geral.....	11
2.2 Específico	11
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
3.1 – Células-Tronco.....	12
3.2 -- Células-tronco para terapias e efeitos regenerativos e cicatriciais.....	12
3.3 -- Células-tronco da fração estromal de enxertos de gordura.....	13
3.4 -- Células-tronco mesenquimais para terapia regenerativa	14
4 MÉTODOS.....	17
5 CRONOGRAMA	20
6 ORÇAMENTO	21
7 RESULTADOS	22
8 DISCUSSÃO	40
9 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS	46
ANEXO A - Questionário POSAS.....	45

1 INTRODUÇÃO

A utilização de células-tronco tem se destacado como uma área promissora, expansiva e de grande interesse na terapia celular e medicina regenerativa, tornando-se alvos de atenção e estudos ao redor do mundo¹. As células-tronco possuem a capacidade única de se diferenciarem em diversos tipos celulares do corpo, podendo assim, contribuir para a reparação e regeneração de tecidos danificados^{1,2}. Esse potencial terapêutico tem impulsionado pesquisas no campo da medicina regenerativa, abrangendo diversas áreas terapêuticas, incluindo ortopedia, dermatologia e cardiologia com o objetivo de desenvolver novas estratégias para otimizar a cicatrização de feridas e melhorar os resultados de cicatrizes^{1,2}.

Em particular, as células-tronco retiradas da fração estromal de enxertos de gordura têm se mostrado como uma opção promissora nesse contexto^{3,4}. Essas células-tronco, também conhecidas como células-tronco mesenquimais, podem ser isoladas a partir do tecido adiposo e apresentam características únicas, incluindo a capacidade de promover a regeneração tecidual, modular a resposta inflamatória e estimular a formação de novos vasos sanguíneos^{3,4}. Segundo dados da literatura científica, o uso desse tipo de células-tronco presentes em tecidos adiposos podem aumentar a eficácia da reparação tecidual, sendo uma abordagem promissora na área: Acredita-se que sua aplicação em cicatrizes possa acelerar o processo de cicatrização e melhorar a qualidade estética das trofias e aparências resultantes^{3,4}.

No entanto, apesar dos avanços significativos nos estudos dessa abordagem terapêutica, ainda existem lacunas na literatura científica e nas produções disponíveis que limitam uma compreensão abrangente da eficácia desse tipo celular. Embora existam revisões sistemáticas publicadas sobre o tema, muitas delas apresentam metodologias divergentes, resultados contraditórios, limitações em relação à qualidade metodológica dos estudos incluídos^{3,5}. Contrariando estudos que tenham demonstrado resultados promissores, a heterogeneidade dos métodos de aplicação como em diferentes modelos animais não compatíveis e/ou a falta de padronização dos protocolos de aplicação e coleta de dados dificultam a obtenção de conclusões definitivas^{2,3}.

Diante desse cenário, o presente trabalho busca preencher essas lacunas, contribuir para o conhecimento científico existente e realizar uma revisão sistemática abrangente da literatura para investigar a eficácia da utilização das células-tronco presentes na fração estromal de enxertos de gordura na otimização de resultados de cicatrizes. Pretende-se analisar criticamente os estudos disponíveis, avaliar sua qualidade metodológica e fornecer uma síntese dos principais achados, identificando lacunas e direcionando futuras pesquisas nessa área.

Por meio dessa investigação, espera-se contribuir para a compreensão dos benefícios e limitações do uso das células-tronco presentes na fração estromal de enxertos de gordura, fornecendo subsídios para a otimização de estratégias terapêuticas e aprimoramento dos resultados clínicos. Além disso, os resultados deste estudo podem fornecer informações relevantes para profissionais de saúde, pesquisadores e instituições envolvidas na área da medicina regenerativa, contribuindo para avanços científicos e melhorias na qualidade de vida dos pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Realizar uma revisão sistemática sobre a utilização das células-tronco presentes na fração estromal de enxertos de gordura na otimização de resultados de cicatrizes, a fim de avaliar sua eficácia, a qualidade dos estudos existentes e identificar lacunas na literatura existente.

2.2 Específico

- A. Identificar os estudos publicados sobre tema referido.
- B. Analisar a metodologia empregada nos estudos selecionados, considerando o tipo de amostra, o tempo de acompanhamento e os resultados obtidos.
- C. Comparar os resultados dos estudos incluídos na revisão, avaliando sua consistência e convergência.
- D. Identificar lacunas na literatura existente e propor recomendações para futuras pesquisas na área.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O tratamento de cicatrizes é um desafio clínico comum em muitas especialidades médicas. A eficácia de muitas terapias existentes é limitada, e há uma necessidade crescente de novas abordagens terapêuticas⁵. De acordo com estudos recentes, a terapia com células-tronco mesenquimais pode ser benéfica para o tratamento de cicatrizes, acelerando a cicatrização e reduzindo o tempo de recuperação, aumentando a qualidade e a melhorando aparência dessas.^{3,4,6}.

3.1 – Células-Tronco

A princípio, voltando a origem da definição perfeita, as células-tronco são células primordiais com a capacidade única de se diferenciarem em vários tipos de células especializadas do corpo humano e de se autorrenovarem, ou seja, de se dividirem e produzirem mais das mesmas^{1,4,7}. Elas podem ser classificadas em diferentes tipos, incluindo células-tronco embrionárias e células-tronco adultas^{1,4,7}. As células-tronco embrionárias são obtidas a partir de embriões em estágio inicial, enquanto as células-tronco adultas podem ser encontradas em tecidos adultos, como medula óssea, cordão umbilical e tecido adiposo⁷.

Essas células têm sido amplamente estudadas devido ao seu potencial regenerativo e terapêutico. Sua capacidade de se diferenciar em diferentes linhagens celulares, bem como sua capacidade de modular a resposta inflamatória e liberar fatores de crescimento, tornam-nas uma opção promissora para o desenvolvimento de terapias regenerativas e cicatriciais ^{1,4,7}.

3.2 -- Células-tronco para terapias e efeitos regenerativos e cicatriciais

A pesquisa em células-tronco tem sido uma área ativa de investigação nas últimas décadas, com muitos estudos explorando seu potencial para a regeneração de tecidos e o tratamento de doenças. Algumas das áreas de pesquisa incluem a Medicina regenerativa onde se faz o uso de células-tronco para restaurar a função de tecidos e órgãos que foram danificados ou perdidos^{1,4,7}. Estudos têm mostrado que essas células podem desempenhar um papel importante na aceleração da cicatrização de feridas,

na regeneração de tecidos e na melhoria dos resultados cicatriciais^{1,4,7}. Essa tipologia de investigação se faz essencial para tratamento de sequelas que podem ser deixadas em diversas patologias ou até mesmo por traumas visando uma saúde completa do paciente não apenas funcional, mas também estética pois essa implica diretamente no bem-estar desses.

Primordialmente a isso, é fato que as células-tronco têm a capacidade de modular a resposta inflamatória, liberar fatores de crescimento e secretar proteínas bioativas, que podem promover a proliferação celular, a angiogênese e a formação de tecidos. Além disso, elas podem interagir com células do ambiente local, como fibroblastos e queratinócitos, estimulando a regeneração tecidual e a produção de componentes da matriz extracelular^{1,4,7}.

3.3 -- Células-tronco da fração estromal de enxertos de gordura

As células-tronco da fração estromal de enxertos de gordura (*ADSCs*), também conhecidas como células-tronco mesenquimais, são células-tronco adultas mesenquimais identificadas dentro de tecido subcutâneo na base do folículo piloso (células da papila dérmica), nas lâminas dérmicas (dérmicas células da folha), na derme interfolicular e no tecido da hipoderme e que podem ser isoladas do tecido adiposo^{2,4}. A fração estromal de enxertos de gordura contém uma população de células-tronco que pode ser obtida por meio de processos de lipoaspiração e posterior isolamento^{4,6}.

Essas células-tronco têm despertado interesse na medicina regenerativa e na otimização de cicatrizes devido às suas propriedades únicas⁵. Elas possuem a capacidade de se diferenciar em diferentes tipos de células, incluindo células do tecido conjuntivo, e têm demonstrado a capacidade de promover a angiogênese, modulação do processo inflamatório e estimulação da formação de matriz extracelular^{2,4,6}.

Diversos estudos clínicos avaliaram o uso de *ADSCs* para cicatrização e tratamento de feridas^{4,8}. Alguns desses trabalhos indicam que o uso de células-tronco da fração estromal de tecido adiposo pode ser uma abordagem promissora e não só futurista, mas em um estudo aprofundado e bem aplicado pode se fazer presente trazendo

diversos pontos positivos para a própria medicina atual^{2-4,6}. No entanto, são necessários mais estudos clínicos randomizados e controlados para confirmar sua eficácia e segurança a longo prazo^{3,4}. Desse modo, uma revisão sistemática levando em conta uma análise de estudos de qualidade feitos até aqui seria positiva para continuar a investigação da eficácia desse método.

3.4 -- Células-tronco mesenquimais para terapia regenerativa

Aprofundando e trazendo para a perspectiva da terapia regenerativa espera-se que essas células desempenhem um papel importante na regulação da regeneração da pele e alterações morfológicas e estruturais associadas ao envelhecimento destas^{2,4}. *ADSCs* são conhecidos por proliferar e se diferenciar em células da pele para reparar danificados ou mortos células, mas também atuam por uma via autócrina e parácrina para ativar a regeneração celular e a cicatrização². Durante a cicatrização de feridas, as *ADSCs* têm uma grande capacidade de migração para serem recrutadas rapidamente em locais lesados somados à sua diferenciação em relação aos fibroblastos dérmicos (FD), células endoteliais, e queratinócitos. Adicionalmente, *ADSCs* e *DFs* são as principais fontes da matriz extracelular (MEC) e proteínas envolvidas na manutenção da estrutura e função da pele^{2,9,10}.

As células estão envolvidas na regulação da homeostase da pele e durante a cicatrização. As evidências sugerem que seus secretomas garantem: (i) A alteração no fenótipo inflamatório dos macrófagos implicada em fase inflamatória, (ii) a formação de novos vasos sanguíneos, promovendo assim a angiogênese por aumento da diferenciação e migração celular endotelial e (iii) formação de granulação de tecidos, células da pele e produção de MEC, por meio da proliferação e remodelação^{2,9,10}.

Estas características seriam benéficas para estratégias terapêuticas na cicatrização de feridas e envelhecimento cutâneo e têm impulsionado mais insights em muitas investigações clínicas. Além disso, foi apresentado recentemente como a ferramenta chave na nova terapia de células livres na medicina regenerativa⁹. No entanto, as *ADSCs* cumprem os critérios gerais aceitos para terapias baseadas em células, mas ainda precisam de mais investigações sobre seus eficiência, levando em consideração o ambiente do hospedeiro e os fatores associados ao paciente^{2,4,9,10}.

Algumas das questões a serem levadas em conta na pesquisa dos principais artigos são sobre, principalmente, limitações do uso, contraindicações para o uso e efeitos a longo prazo do uso de células-tronco da fração estromal de tecido adiposo no tratamento de processos cicatriciais^{2-4,6}. É necessário avaliar a eficácia e segurança das células-tronco a longo prazo para determinar se são uma opção de tratamento viável e segura para pacientes com cicatrizes crônicas e/ou aqueles que sofreram com traumas marcantes e de difícil tratamento.

Ainda no aspecto das questões em essencialidade a ser abordadas é fato que temos de fazer uma investigação a fundo nos dados apresentados pelos artigos apresentados revendo as falhas que apresentam e principalmente quais dados são vitais para chegar ao ponto da eficácia lidando com os aspectos humanos relevando fatores que não estão abordados no tema da revisão durante a pesquisa e análise. Dessarte, é vital questionar diversas questões como: o artigo lida com o fator humano? Apresenta qualidade científica? Tem uma eficácia evidente no determinado tratamento? Tem relevância no estudo apresentado? Se bem observadas, as características das ACDCs são fatores macroimportantes na eficácia de um substrato que será utilizado como fator de cura de uma lesão seja ela crônica ou aguda; seja ela grande ou pequena; seja ela profunda ou superficial.

De forma geral, a utilização de células-tronco da fração estromal de enxertos de gordura é considerada segura, pois apresenta baixa taxa de complicações e reações adversas^{2-4,6}. Dessarte, é fato que estudos como esse não são claramente fontes seguras e de total confiança pois sua relevância pode ser estreita e deve ser testada e reconectada com outros estudos para se realmente descobrir o grau de confiabilidade do tratamento e se trata de alternativa cem por cento eficaz^{3,6}. Por essas razões e outras já debatidas que encontramos a relevância desse trabalho na análise sistemática de estudos que trabalhem sobre a questão na tentativa de encontrar uma resposta relevante para a eficácia da utilização das células nos processos cicatriciais e de cura.

Por fim, é importante destacar que a utilização de células-tronco na terapia de feridas apresenta grande potencial de aplicação em diversas áreas de medicina, como em

cirurgias plásticas, tratamento de úlceras e queimaduras, entre outras²⁻⁴. Fica evidente então, que estudar essa área das células-tronco tem sua importância para a Medicina como um todo^{2,4}.

de cicatrização a eficácia da utilização das ADSCs cujo texto completo encontrava-se disponível nas bases de dados indexadas.

Em contrapartida, os critérios de exclusão foram artigos duplicados, relatos de casos, revisões sistemáticas, estudos observacionais, análises de custo-benefício, cartas a editor, *guidelines*, ensaio clínico de *quasi-experimental*.

4.4 Identificação e seleção dos estudos

Uma vez feita a estratégia de busca, a análise dos artigos foi realizada por dois dos autores, separadamente, através da leitura do título e, em seguida, do resumo de cada publicação, identificando quais preenchiam os critérios de elegibilidade. Foram escolhidos aqueles que apresentaram todos os critérios de inclusão e não apresentaram nenhum critério de exclusão. Posteriormente, foi feita a leitura completa dos artigos pré-selecionados, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática. As divergências existentes entre os autores sobre a inclusão dos estudos foram sanadas através da consulta com terceiro avaliador, também parte do corpo de autores do presente trabalho. Esse processo se deu entre setembro e outubro de 2023.

4.5 Extração de dados

Os dados extraídos dos estudos foram os autores, anos de publicação, em qual revista científica foram publicados, os tipos de estudos e os tamanhos de suas amostras, além dos métodos e critérios analisados. Em concordância com o que este estudo pretende analisar, as variáveis pesquisadas foram: Tempo de acompanhamento do processo cicatricial, dor pós-operatória ou outro efeito adverso, aspecto e/ou melhoria da cicatrização, complicações pós-operatórias (sangramento e infecção). Em concordância também com o que esse estudo propõe a analisar foram extraídos dos artigos o POSAS que fora aplicado nos ensaios clínicos, sendo esse um bom indicativo de eficácia a ser analisado.

4.6 Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés

Seguindo o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), foi utilizado o Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials 2 (Rob 2), para avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos selecionados. //// A partir disso, dois revisores independentes, de forma individual e sem comunicação, fizeram as análises de cada artigo nos cinco domínios propostos pelo instrumento: vieses do processo de randomização, vieses devido a desvios das intervenções pretendidas, vieses devido a dados faltantes dos desfechos, vieses na aferição dos desfechos e vieses na seleção dos resultados reportados.

4.7 Situação Ética da revisão

O presente estudo será registrado na plataforma PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), que corresponde a uma base de registros de protocolos de revisões sistemáticas com desfechos em saúde. Esse registro permite reduzir o risco de vieses de publicação, assim como identificação do risco de viés de desfecho.

6 ORÇAMENTO

O orçamento para a realização desse projeto incluiu somente a utilização de uma máquina de *Notebook*, no qual realizou-se todas as etapas e processos inclusos no caminhar desse estudo. O custo foi de total responsabilidade e pagamento dos próprios autores, sem envolvimento de nenhuma forma de financiamento.

Descrição	Valor unitário	Unidades	Total
Notebook	R\$ 3.360,00	1	R\$ 3.360,00
TOTAL	-	-	R\$ 3.360,00

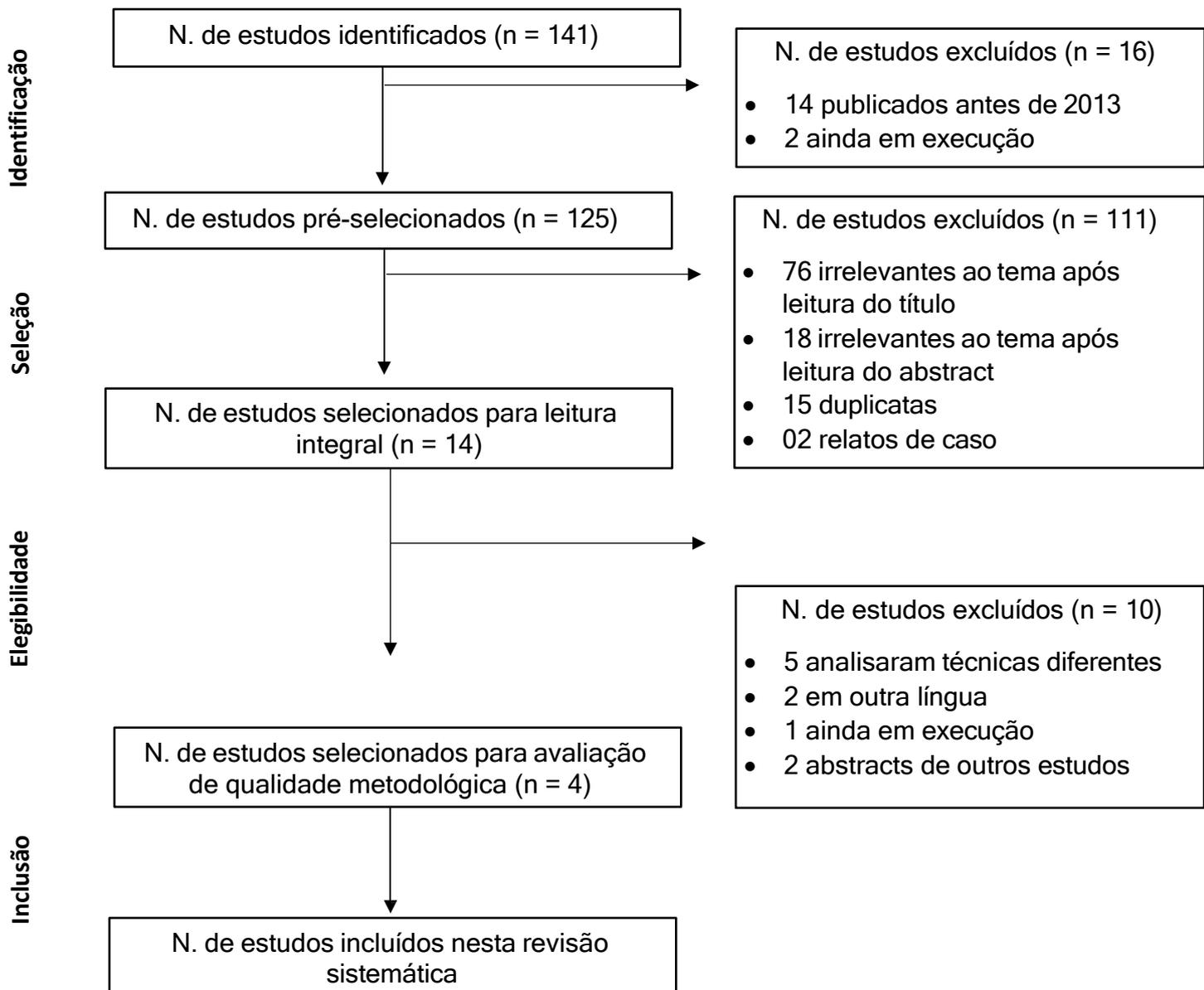
Fonte: os próprios autores.

7 RESULTADOS

7.1 Identificação e seleção dos estudos

Após a aplicação da estratégia de busca em 23 de setembro de 2023, encontrou-se 69 artigos na plataforma Embase; 33 artigos na plataforma PubMed; 39 artigos na plataforma Scielo; somando total de 141 estudos. Desses, 14 foram excluídos por terem sido publicados antes de 2013 e 2 foram excluídos por ainda estarem em fase de execução. Os 125 estudos restantes tiveram seus títulos lidos, com a exclusão subsequente de 76 estudos, por não apresentarem relação alguma com o tema dessa revisão. Os 49 artigos restantes tiveram seus abstracts lidos, sendo excluídos desse montante 15 estudos por serem duplicatas; 2 estudos por serem relatos de caso; e 18 estudos por não possuírem o tema relacionado ao analisado pela presente revisão. Por fim, foram selecionados 14 artigos para leitura completa, sendo que desses foram excluídos 5 estudos por analisarem técnicas cirúrgicas diferentes das que essa revisão busca analisar; 2 estudos por estarem em outra língua que não inglês ou português; 1 estudo por estar ainda em fase de execução; e 2 artigos por serem abstracts de outros estudos selecionados. Os 4 estudos restantes foram incluídos nessa revisão sistemática.

Figura 01 – Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Autoria própria.

7.2 Características dos estudos analisados

Os 4 estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2020 e 2023, sendo que seus desenhos metodológicos se classificaram em ensaios clínicos randomizados (04 artigo) que englobaram alguns estudos de coorte e um de caso-controle. Maiores características de cada artigo serão destrinchadas na Tabela 01.

Tabela 01

AUTOR	ANO	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	DESENHO DE ESTUDO	CARACTERÍSTICAS AVALIADAS	TIPO DE CICATRIZ	AMOSTRA	ABORDAGEM TÉCNICA (APLICAÇÃO)
Van Dougen et al. ¹¹	2022	Reino Unido	Aesthetic Surgery Journal	Ensaio Clínico Randomizado	Sexo, idade, aparência da cicatriz baseada em dados histológicos. Questionário POSAS aplicado (6/12 meses). Fotografia das cicatrizes (6/12 meses).	Cicatriz de mamoplastia.	40	Colhido da região abdominal com cânulas de colheita Tonnard de arestas vivas e centrifugado para obter uma amostra de 20ml / A injeção foi realizada intradermalmente com agulha 18G após sutura intracutânea.
Kwon H. et al. ¹²	2023	País de Gales	Journal of Dermatological Treatment	Ensaio Clínico Randomizado	Idade, sexo, altura, peso, IMC, localização da cicatriz (face, membros superiores ou membros inferiores), etiologia da cicatriz (trauma, cirurgia ou cirurgia após trauma). Questionários acerca do tema: Escala de avaliação de cicatriz do observador (1: pele normal, 10: pior cicatriz imaginável): Vasculatura, Pigmentação, Espessura, Relevo, Flexibilidade, Área de superfície Escala de Avaliação de Cicatrizes do Paciente (1: pele normal, 10: pior cicatriz imaginável): Dor, Coceira, Cor, Rigidez, Espessura, Flexibilidade.	Causada por traumas ou cicatrizes de cirurgia.	20	Após administração de anestesia local, excisão da cicatriz, elevação dos retalhos de ambos os lados sem tensão, camada por camada foram realizadas sutura e revisão da cicatriz Após a conclusão da revisão da cicatriz metade das cicatrizes estavam no grupo de tratamento experimental, e 0,1mL/cm de SVF extraído com Smart-XVR (DongKoo Bio e Pharma Co. Ltd., Seul, Coreia) foi injetado por via subcutânea camada da cicatriz; a outra metade das cicatrizes estava no controle grupo, no qual foi injetado 0,1 mL/cm de solução salina.

<p>Brown J. et al. 13</p>	<p>2020</p>	<p>Estados Unidos da América</p>	<p>Plastic and Reconstructive Surgery Journal</p>	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>Sexo, idade, localização da cicatriz, etiologia da cicatriz (queimadura, trauma, cirurgia). Questionário POSAS aplicado aos 6 e 12 meses.</p>	<p>Cicatrizes causadas por traumas ou cicatrizes de Cirurgia.</p>	<p>17</p>	<p>Um único cirurgião em cada local de ensaio realizou lipo-colheitas e AFTs baseadas em Coleman. Cada o sujeito teve 2 áreas de cicatriz tratadas: uma randomizada para solução salina tratamento e outro randomizado para lipoenxertia. O tecido adiposo foi colhido usando uma técnica baseada em seringa após infiltração de solução tumescente. A gordura foi processada com centrifugação a 1200g por 3 minutos. Uma cânula COL-19 e/ou um dissecador em "V" pode nula (COL-V; Mentor Worldwide, LLC, Santa Bárbara, Califórnia) foi utilizado para injeção de enxerto de gordura. Infiltração manual dos enxertos lineares foi realizada de forma retrógrada com cada passagem em um padrão semelhante a um leque. As injeções subdérmicas/subcicatrizes foram completadas com gordura autóloga ou gordura normal. Sites de acesso foram fechados com sutura.</p>
<p>Behrangi et al. 14</p>	<p>2022</p>	<p>Irã</p>	<p>Departamento de Dermatologia da Universidade Iraniana de Ciências Médicas</p>	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>Localização da cicatriz (face), etiologia da cicatriz (processo cicatricial de ACNE).</p>	<p>Cicatrizes por ACNE.</p>	<p>7</p>	<p>Método de nanofat modificado supercarregado. A SVF isolada foi injetada nas cicatrizes de acne dos pacientes usando uma técnica de microneedling, que envolve a criação de microferidas na pele para estimular a regeneração do tecido e facilitar a penetração da SVF nas camadas mais profundas da pele. Este método visa aproveitar as propriedades regenerativas das células estromais para melhorar a aparência e a textura das cicatrizes de acne.</p>

Os estudos selecionados concatenaram uma amostra de 84 pacientes onde todos foram submetidos a técnica de utilização de ADSCs. Desse total, apesar de ser levado em conta o fator sexo, não demonstrou-se a predominância de um sexo ou de outro quanto a participação. Esses pacientes foram acompanhados por uma média de 8,75 meses. Os artigos consideraram também o fator idade. Em todos os artigos analisados não se apresentaram a distribuição dos dados exatos dos pacientes de maneira específica, nesse caso, incluindo as características de cada paciente. Vale ressaltar aqui, porém, que todos os artigos trazem importantes informações acerca do tema, do procedimento e com relevância para os resultados e para a discussão da revisão sistemática.

7.3 Tempo de procedimento

No tocante ao tempo médio do procedimento, em relação ao tempo de início de ação das células é de cerca de 14 minutos enquanto que no campo dos resultados as primeiras alterações positivas enquanto estética e funcionalidade levam cerca de 1 a 6 meses ponderando as médias trazidas pelos artigos da análise. Em relação ao tempo de procedimento e de inserção das células-tronco da fração estromal de adipócitos não foi corroborado ou debatido sobre o tempo exato em nenhum dos artigos, porém as injeções de ADSCs para lesões e/ou cicatrizes podem ser realizados em curto espaço de tempo pois são aplicadas diretamente nas áreas lesionadas e muitas vezes aplicada em uma única sessão, embora a recuperação total e tempo de ação dessas células como debatido possa levar semanas a meses.

7.4 Local de retirada

No tocante ao local de retirada das ADSCs é esclarecido que nas cirurgias cerca de 78% dos procedimentos a gordura é retirada do abdômen do paciente e em outros casos retirados da gordura crural. Em um dos estudos ¹¹ em um total de 8 pacientes 6 tiveram a gordura retirada da porção abdominal e 2 tiveram a retirada da gordura crural. Dessarte, nos estudos incluídos nesta revisão sistemática três desses: *Van Dougen et al.* ¹¹, *Kwon H. et al.* ¹² e *Brown J. et al.* ¹³ o local doador para colheita dos enxertos foi o abdome, sendo que, *Kwon H. et al.* ¹² incluiu também a região dos

flancos. Por sua vez, *Behrangi et al.*¹⁴ a área de colheita foi a região da coxa. De uma forma geral, mantém-se o padrão do local de retirada mas demonstra-se que existem outras regiões alvo possíveis.

7.5 Técnica de Retirada

As técnicas de retirada do células estromais adiposas se funilaram em uma lipoaspiração. *Van Dougen et al.*¹¹ fez uso das cânulas de colheita de Tonnard; *Kwon H. et al.*¹² e *Brown J. et al.*¹³ utilizaram de lipoaspiração manual juntamente a aplicação de uma solução tumescente. Por sua vez, o artigo *Behrangi et al.*¹⁴ faz uso de ambas as técnicas: aplicação de solução tumescente além da utilização de cânulas de lipoaspiração sob pressão negativa.

7.6 Centrifugação

O processo principal para preparar a fração vascular estromal de tecido adiposo para então, aplicação é a centrifugação que é utilizada em todos os ensaios clínicos desta revisão. O que vai diferenciar o processo de preparação são outros passos aplicados nos diferentes estudos: Para ilustrar as diferenças aplicadas em cada ensaio clínico desta revisão é feita a tabela 02.

Tabela 02

Autor	Preparação
Van Dougen et al. ¹¹	Faz-se após centrifugação inicial um fracionamento mecânico, que ajuda a dissociar as células estromais e outros componentes da matriz extracelular do tecido adiposo. Após essa técnica uma nova centrifugação é feita para um resultado mais limpo.
Kwon H. et al. ¹²	A gordura colhida é então centrifugada a 1000 RPM (aproximadamente 110 G) por 3 minutos. Este passo separa a gordura pura (adipócitos), removendo o soro e o óleo, para obter um material mais concentrado para a preparação da SVF. O tecido adiposo centrifugado e misturado em uma solução contendo colagenase em uma proporção de 1:1 e incubado em agitador a 37°C por 30 minutos. Este processo digere a matriz extracelular, liberando as células estromais e outros componentes celulares. Após a digestão enzimática, a mistura é centrifugada novamente a 3000 RPM (aproximadamente 1006 G) por 3 minutos para separar a SVF das células adipócitas intactas. A camada contendo a fração estromal é coletada e lavada várias vezes com solução salina para purificar as células e então, passada por um filtro para remover quaisquer detritos ou agregados celulares, resultando em uma suspensão celular pronta para ser aplicada.
Brown J. Et al. ¹³	Após a colheita, a gordura é centrifugada a 3000 rpm por 3 minutos. Este processo ajuda a separar a gordura pura das células sanguíneas e outros fluidos. A gordura centrifugada passa por um processo de decantação, onde a gordura é deixada em repouso para que as camadas se separem naturalmente. Este método é utilizado para refinar ainda mais a gordura, concentrando as células adiposas viáveis. A gordura purificada é então ressuspensa em uma pequena quantidade de soro fisiológico para facilitar a injeção e melhorar a distribuição das células de gordura no local receptor.
Behrangi et al. ¹⁴	Centrifugação do tecido adiposo colhido, seguida por digestão enzimática da matriz extracelular e nova centrifugação para concentrar a SVF. O artigo não fornece detalhes específicos acerca das técnicas de preparação empregadas.

7.7 Complicações de retirada e preparação

A maioria dos estudos destacou a ausência de efeitos adversos significativos relacionados ao procedimento de retirada, evidenciando a viabilidade e segurança dessas abordagens regenerativas. No entanto, o *Kwon H. et al.*¹² foi exceção, reportando casos de dor leve em dois pacientes após o procedimento, que não persistiram ou evoluíram para complicações mais sérias. Essas observações reforçam a percepção de que, embora minimamente invasivas e geralmente seguras, essas técnicas podem ocasionalmente resultar em desconforto temporário para alguns pacientes, sem indicar riscos de longo prazo ou impacto negativo significativo na segurança dos procedimentos de SVF e transferência de gordura autóloga.

,

Tabela 03

AUTOR	IDADE MÉDIA (ANOS)	SEXO (M/F)	FOLLOW-UP (MESES)	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	TÉCNICAS (Procedimento e Análise)	MELHORIA DE CICATRIZES	EFEITOS RELATADOS	EFEITOS ADVERSOS / COMPLICAÇÕES
Van Dongen et al. ¹¹	40 anos (variação de 18 a 58 anos).	0 / 40	12	Mulheres, idade 18-60	Intervenção cirúrgica da mama 1 ano antes do início da estudo, qualquer história de evento oncológico, condição psiquiátrica conhecida, doença sistêmica conhecida que prejudique a cicatrização de feridas, tabagismo, gravidez ou desejo ativo. Engravidar, exposição frequente a substâncias conhecidas substâncias cancerígenas (por exemplo, relacionadas ao trabalho), uso ativo ou prévio de terapia de reposição hormonal.	Colhido da região abdominal com cânulas de colheita Tonnard de arestas vivas e centrifugado para obter uma amostra de 20ml / A injeção foi realizada intradermalmente com agulha 18G após sutura intracutânea. Utilizado o questionário POSAS para avaliar as observações do paciente acerca do tema.	Demonstrou melhora na cicatrização de feridas e redução de formação de cicatriz 6 meses após a injeção de tSVF. Próximo a isso melhora relatada pelo paciente, as cicatrizes também apresentaram melhora significativa na cor e diminuição da espessura e irregularidade. colágeno feixes de fibras tenderam a se organizar menos após a injeção.	Melhorou significativamente a aparência da cicatriz 6 meses após a operação em comparação com um placebo injeção. Uma subanálise das características da cicatriz revelou uma diferença de cor, espessura, irregularidade (P <0,05) conforme bem como a opinião geral (P <0,01) a favor do grupo com injeção do tecido adiposo. Acelera a cicatrização precoce de feridas no primeiros 6 meses, enquanto a cicatrização natural de feridas (placebo)	Sem complicações relacionadas colheita de tecido adiposo ou injeções

<p>Kwon H. et al. ¹²</p>	<p>.35.62</p>	<p>.10/6</p>	<p>6</p>	<p>Idade entre 19 e 65 anos, cicatrizes por trauma ou cirurgia, acompanhamento durante o período de teste e um comprimento total de cicatriz superior a 2 cm. Todos os pacientes tinham cicatrizes há mais de um ano.</p>	<p>Pacientes que se recusaram ou não preencheram o termo de consentimento, aqueles com cicatrizes de remoção de tumor maligno cirurgia, mulheres grávidas e lactantes, pessoas com problemas psiquiátricos problemas, aqueles com doença queiloide ou colágeno e fibras elásticas doenças, e se o diretor do ensaio clínico julgou que era difícil conduzir o ensaio clínico.</p>	<p>Utilizado o questionário POSAS para avaliar as observações do paciente acerca do tema.</p>	<p>.As cicatrizes em ambos os grupos apresentaram melhora em relação antes da cirurgia. As cicatrizes no grupo de tratamento experimental melhoraram significativamente em comparação com aqueles no grupo de controle em 11 dos 12 itens totais (seis na avaliação da cicatriz do observador escala, seis na escala de avaliação de cicatrizes do paciente) no POSAS escala após avaliação antes e 6 meses após a cirurgia (p.<0,05; Tabela 3). Na escala de avaliação de cicatrizes do observador, o grupo de tratamento experimental mostrou uma diferença estatisticamente significativa. Melhora em relação ao grupo controle em todos os itens (vascularidade, pigmentação, espessura, relevo, espessura e área superficial). Exceto pelo item flexibilidade na avaliação da cicatriz do paciente escala, a cicatriz foi significativamente melhor em todos os outros itens (dor, coceira, cor, rigidez e espessura). P < 0,05.</p>	<p>Acompanhamento de 6 meses após a cirurgia de revisão cicatricial revelou melhores resultados após o tratamento com SVF do que o grupo controle.</p> <p>Além disso, a SVF acelera a cicatrização precoce de feridas no primeiros seis meses (24), sugerindo que o SVF pode ser um instrumento válido opção para tratamento de feridas cutâneas agudas. Portanto, sugerimos que as injeções intralesionais de SVF podem melhorar a qualidade da cicatriz.</p>	<p>Durante o período de acompanhamento de até 6 meses após a cirurgia, avalio-se a presença de dor, sangramento, infecção, gordura necrose, necrose da pele, reação alérgica ou anafilática sistêmica, febre, dor de cabeça, dores musculares e fadiga.Exceto dois pacientes que se queixaram de dor leve dois dias após a cirurgia, nenhum paciente apresentou efeitos colaterais, como sangramento, infecção, necrose gordurosa, necrose cutânea, reação alérgica ou anafilática, febre, dor de cabeça, dor muscular, ou fadiga durante o período de acompanhamento de seis meses.</p>
--	---------------	--------------	----------	---	---	---	---	--	--

<p>Brow J. et al. ¹³</p>	<p>42,1 (±12,9)</p>	<p>9/8</p>	<p>12</p>	<p>2 cicatrizes não contíguas semelhantes em localização anatômica, <80cm² na área</p> <p>Qualquer fator etiológico (queimadura, pós-cirúrgico, traumático)</p> <p>Qualquer cicatriz >6 meses</p> <p>Idade 18–65 anos</p> <p>Teste de gravidez negativo</p>	<p>Sepse; Lesão com risco de vida/membro.</p> <p>Doença psiquiátrica ativa (excluindo depressão sem ideação suicida)</p> <p>Diagnóstico de câncer <5 anos (excluindo basal e escamoso carcinoma celular)</p> <p>Diagnóstico de diátese hemorrágica e/ou INR >2,2</p> <p>Tratamento diferencial no local (por exemplo, injeções de esteróides, vestimenta pressurizada ou folhas de silicone)</p> <p>Encarceramento</p>	<p>O local doador para colheita do enxerto foi o abdome. O tecido adiposo foi colhido usando uma técnica baseada em seringa após infiltração de solução tumescente. A gordura foi processada com centrifugação a 1200g por 3 minutos. Duas biópsias por punch de 3 mm foram obtidas de cada cicatriz/local de tratamento por paciente no início do estudo, 6 meses e 1 ano após o tratamento. As amostras colhidas foram reservadas para investigação laboratorial.</p> <p>Utilizado o questionário POSAS para avaliar as observações do paciente acerca do tema.</p>	<p>As análises de cor, firmeza, elasticidade, vascularização, inflamação, espesura comparando cicatrizes tratadas com AFT com cicatrizes tratadas com solução salina não demonstraram diferenças significativas em nenhum parâmetro no início do estudo, 6 meses ou 12 meses. Avaliações categóricas, incluindo orientação vascular, organização do colágeno, remodelação e cronicidade da inflamação também não revelaram nenhuma informação estatisticamente relevante ou diferente.</p>	<p>Para pacientes melhora de cicatriz aos 6 meses pós-tratamento com AFT. Aos 12 meses pós- tratamento, paciente e observador cego julgou que cicatrizes estavam realçadas. 6 meses - pacientes: cor e irregularidade com melhora. Ambos os itens acima mencionados duráveis aos 12 meses. Dois parâmetros adicionais: rigidez e espessura melhoram aos 12 meses. Observador: sem diferença em qualquer um dos parâmetros - 6 meses; 12 meses: melhorias significativas na espessura e alívio da cicatriz. Quando as cicatrizes tratadas com AFT comparadas com tratadas com solução salina, no entanto, não houve estatisticamente diferenças significativas observadas na qualidade percebida da cicatriz pelo paciente ou observador 6 ou 12 meses após o tratamento. Mostra-se o efeito significativo da SVFn a critérios aparentes em relação aos de USG.</p>	<p>Não houve relato acerca de possíveis efeitos colaterais negativos.</p>
--	---------------------	------------	-----------	--	--	---	--	--	---

<p>Behrangi et al. ¹⁴</p>	<p>Não houve relato nem demonstração de importância acerca porém foram incluídos indivíduos com idade entre 18 e 70 anos. Não foi demonstrado a idade média dos pacientes.</p>	<p>Não houve relato nem demonstração de importância acerca.</p>	<p>5</p>	<p>18 a 70 anos com diagnóstico clínico de acne cicatriz</p>	<p>História familiar de doenças hemorrágicas ou coagulantes, consumo de anticoagulantes ou medicamentos esteróides; no sangue: hemoglobina inferior a 10 e plaquetas inferiores a 150, presença de infecção cutânea ativa ou sistêmica, malignidade ou história de receber quimioterapia, amamentação ou gravidez e história de uso de qualquer medicação analgésica durante uma semana antes da intervenção.</p>	<p>Nestes pacientes, após preparar SVF e nanofat tomado da gordura, as cicatrizes foram tratadas em um lado do rosto com nanofat por via subcutânea (grupo controle) e no outro lado da face com uma combinação de nanofat por via subcutânea e SVF por via intradérmica (grupo caso). A avaliação pós-tratamento dos pacientes foi realizada em com base na seguinte descrição: 1. Tamanho da cicatriz; 2. Espessura dérmica; 3. Grau de cicatriz de acne: determinação do grau qualitativo de cicatriz de acne baseada no sistema de Goodman e Baron (1ª a 4ª série). 4. Satisfação do médico. 5. Satisfação do paciente.</p>	<p>Espessura epidérmica, dérmica e total em melhora significativa no primeiro mês. Todas as variáveis incluindo de aparência e ultrassonográficas tiveram um impacto positivo. Apesar disso, em comparação com os resultados do primeiro mês, após decorridos três meses da intervenção, não houve diferença significativa nas variáveis ultrassonográficas medidas em ambos os lados da face dos pacientes. Pode-se concluir que durante o tempo, a melhoria ocorreu em ambos os lados com e sem injeção facial, mas a taxa dessa melhora foi mais rápida no lado injetado (com Células derivadas de Tec. Adiposo).</p>	<p>Espessura epidérmica, espessura dérmica e completa no primeiro mês nos grupos de controle e intervenção melhorou significativamente. Mas em ambos grupos, nenhuma diferença significativa foi observada durante o período de um mês comparado a três meses.</p>	<p>Não houve relato acerca de possíveis efeitos colaterais negativos.</p>
---	--	---	----------	--	---	---	--	--	---

7.8 Complicações gerais e de aplicação

A aplicação de terapia com células-tronco, especificamente a partir de uma fração estromal de células de gordura, para melhorar cicatrizes levanta preocupações quanto a possíveis complicações. O potencial risco de crescimento persistente de células neoplásicas, associado às propriedades imunossupressoras das células-tronco, destaca uma consideração teórica significativa, porém fica apenas como parte do antro teórico. Nos artigos trazidos não houveram complicações relacionadas colheita de tecido adiposo ou injeções e de uma forma geral, não há relato acerca de possíveis efeitos colaterais negativos. Contudo, a lipoenxertia, ao corrigir irregularidades e melhorar o contorno, pode-se apresentar complicações estéticas, incluindo defeitos de contorno cosmético, vermelhidão e coceira persistentes. Em casos de ressecção prévia de tumores, como em câncer de cabeça e pescoço ou câncer de mama, a aplicação de terapia com células-tronco pode representar desafios adicionais, dada a preocupação com o possível crescimento de células neoplásicas remanescentes. Nesse sentido, *Kwon H. Et al.*¹² durante o período de acompanhamento de até 6 meses após a cirurgia, avaliou-se a presença de dor, sangramento, infecção, gordura necrose, necrose da pele, reação alérgica ou anafilática sistêmica, febre, dor de cabeça, dores musculares e fadiga. Exceto dois pacientes que se queixaram de dor leve dois dias após a cirurgia, nenhum paciente apresentou efeitos colaterais, como sangramento, infecção, necrose gordurosa, necrose cutânea, reação alérgica ou anafilática, febre, dor de cabeça, dor muscular, ou fadiga durante o período de acompanhamento de seis meses. Essas complicações potenciais sublinham a necessidade de avaliação clínica criteriosa, discussões éticas e acompanhamento contínuo, envolvendo profissionais especializados em oncologia, cirurgia plástica e outras disciplinas da saúde, para garantir a segurança e eficácia do tratamento em cada caso específico.

7.9 POSAS

A escala de avaliação de cicatrizes do paciente e do observador (POSAS ou Patient and Observer Scar Assessment Scale) foi utilizado para avaliar a qualidade da cicatriz em ambos os pacientes e pessoal do estudo (ou seja, “observadores”) em três dos quatro estudos trabalhados nesta revisão. A escala POSAS do observador (OSAS) consiste em 5 itens no total pontuados de 1 (“como pele normal”) a 10 (“pior cicatriz imaginável”) para uma soma de pontuação total variando de 5 a 50. Os itens pontuados incluem vascularização, espessura, relevo, flexibilidade e pigmentação. A pigmentação também é subclassificada categoricamente como hiper/pigmentação hipo/mista. A escala POSAS do paciente (PSAS) consiste em um total de 6 itens também pontuados de 1 (como pele normal) a 10 (pior cicatriz imaginável) para a soma total da pontuação variando de 6 a 60. Os itens pontuados incluem dor, coceira, cor, rigidez, espessura e irregularidade. O questionário fora disponibilizado no fim desse estudo como anexo. Correlacionado o que se obteve de resultado do POSAS aplicado em 3 dos 4 ensaios clínicos nesse estudo teremos:

Tabela 04

Estudo	Dados POSAS	Conclusão
<p>Van Dongen et al. ¹¹</p>	<p>Aos 6 meses após a operação, o tratamento com tSVF melhorou significativamente a aparência da cicatriz em comparação com o placebo, conforme avaliado pelo POSAS. No entanto, essa diferença significativa desapareceu aos 12 meses. Aos 6 meses, a pontuação total média da parte do paciente no questionário POSAS foi de 21 [15.0] para tSVF vs. 24.5 [13.0] para o placebo (P < 0.05). Uma análise subjetiva das características da cicatriz revelou diferenças em cor, espessura, irregularidade (P < 0.05), bem como opinião geral (P < 0.01) em favor do grupo tSVF.</p>	<p>Injeção de tSVF resultou em melhor cicatrização e redução da formação de cicatrizes em 6 meses pós-operação, sem efeitos vantajosos notáveis em 12 meses.</p>
<p>Kwon H. et al. ¹²</p>	<p>As cicatrizes no grupo de tratamento experimental mostraram melhoria significativa em comparação com o grupo controle em 11 dos 12 itens totais (seis na escala de avaliação de cicatriz pelo observador e seis na escala pelo paciente) na POSAS, após avaliação antes e 6 meses após a cirurgia. No aspecto do observador, o grupo experimental mostrou melhoria estatisticamente significativa em todos os itens (vascularidade, pigmentação, espessura, alívio, pliability e área superficial). Exceto pelo item de pliability na escala do paciente, a cicatriz foi significativamente melhor em todos os outros itens (dor, coceira, cor, rigidez e espessura).</p>	<p>SVF autóloga é uma fonte valiosa de medicina regenerativa que demonstra bons resultados clínicos a curto prazo sem efeitos colaterais graves, indicando necessidade de mais pesquisas para compreensão completa.</p>
<p>Brown J. Et al. ¹⁴</p>	<p>Aos 6 meses após o tratamento, os pacientes julgaram as cores (P < 0.04) e irregularidades (P < 0.03) de suas cicatrizes tratadas com AFT como significativamente melhoradas. Esta melhoria foi duradoura aos 12 meses (P < 0.001 para ambos os parâmetros de cor e irregularidade). Dois parâmetros adicionais, incluindo rigidez (P < 0.001) e espessura (P < 0.02), mostraram melhoria estatisticamente significativa aos 12 meses. Em contraste, os observadores não notaram diferença significativa em nenhum dos parâmetros da cicatriz no ponto de tempo de 6 meses. Aos 12 meses, observadores julgaram melhorias estatisticamente significativas na espessura da cicatriz (P < 0.02) e alívio (P < 0.01).</p>	<p>A injeção de SVF em pacientes com cicatrizes de acne pode ser útil no controle e melhoria dos sintomas da cicatriz, com melhorias significativas em espessuras e volume da cicatriz, especialmente notáveis em critérios sonográficos.</p>

7.10 Análise da qualidade dos artigos

O risco de viés de cada estudo foi avaliado segundo seu desenho metodológico, para assegurar que foi utilizada a ferramenta mais adequada. Dessa forma, os ensaios clínicos foram analisados segundo o Rob, gerando as pontuações a seguir elucidadas na Tabela 05:

Tabela 05 - Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (RoB 2)

AUTOR	RANDOMIZAÇÃO	DESVIOS DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS	DADOS FALTANTES DOS DESFECHOS	MEDIDAS DOS DESFECHOS	SELEÇÃO DO RESULTADO REPORTADO	AValiação GLOBAL
Van Dongen et al. ¹¹	+	+	!	+	+	+
Kwon H. et al. ¹²	+	+	+	+	+	+
Brown J. Et al. ¹³	+	!	+	+	+	+
Behrangí et al. ¹⁴	+	+	+	+	+	+

Sinal de Mais (+): baixo risco de viés; Sinal de Interrogação (!): algumas preocupações; Sinal de Negativo (-): alto risco de viés.

8 DISCUSSÃO

O presente estudo se propôs a avaliar ensaios clínicos que debateram acerca da eficácia da utilização das células-tronco presentes na fração estromal de enxertos de gordura para otimização dos resultados de cicatrizes. Este estudo, estruturado em forma de revisão sistemática, teve por objetivo principal fornecer insights sobre a literatura acerca do tema principal e verificar a partir da análise conjunta de artigos a eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes submetidos aos procedimentos que utilizam dessas células tronco específicas. Os estudos revisados coletivamente apresentam uma amostra abrangente de 84 pacientes, visando explorar a eficácia de células-tronco derivadas do tecido adiposo e nanofat no tratamento de cicatrizes e melhoria dessas.

Este estudo através da revisão de literaturas relevantes, incluindo trabalhos *Van Dongen et al.*¹¹ *Kwon H. et al.*¹², *Brown J. et al.*¹³ e *Behrangji et al.*¹⁴. Procuramos avaliar desses artigos variáveis chaves como: técnicas, melhoria das cicatrizes, efeitos relatados e efeitos adversos. No âmbito da amostra de análise geral, encontram-se diversas variáveis condizentes ou aproximadas entre os artigos: em relação as variáveis idade e sexo, 3 dos 4 artigos trabalhados propuseram informações acerca destacando a faixa de idade média variou entre 35 anos á 43 anos. Em relação ao sexo, *Van Dongen et al.*¹¹ traz apenas mulheres para ensaio clínico (40) enquanto outros estudos referenciam proporções parecidas de sexo (10/6; 9/8). Não houve demonstração de importância dessas variáveis nem relato acerca dessas no impacto sobre as conclusões. O mesmo ocorre em *Mattei et al.*¹⁵ que traz informação acerca, detalhando idade média dos pacientes de 44,6 anos e divisão sexual: Mulheres (7) e Homens (1) correspondentes respectivamente a 87,5% e 12,5% da amostra populacional. Por fim faz-se menção que nada modifica em relação a eficácia do uso das células do tecido adiposo. Isso demonstra que as variáveis sexo e idade ou não demonstra correlação direta com a funcionalidade do procedimento ou não foram detalhadamente avaliadas, afinal, a amostra populacional trazida corriqueiramente nesses estudos é de baixo espectro.

Em relação ao tempo de seguimento e o próprio follow-up (em meses) encontrou-se uma enorme variação: *Mattei et al.*¹⁵ e *Tamayo et al.*¹⁶ trazem um follow-up médio de 12 meses, por sua vez, *Hassan et al.*¹⁷ apresenta uma variação para mais — 36 meses

- e *Arenstoff et al.* ¹⁸ apresenta uma variação para menos — 6 meses. Essa comparação demonstra que outros estudos na literatura relataram resultados semelhantes aos resultados da revisão atual, concluindo que há um aumento na sobrevivência e qualidade dos tecidos adiposos transplantados com células-tronco derivadas do tecido adiposo transduzidas com fator de crescimento endotelial vascular. Um estudo adicional - revisão sistemática - de *Karam et al.* ¹⁹ mostra que a suplementação de células regenerativas derivadas do tecido adiposo não só aumenta a retenção do enxerto adiposo em 2 vezes aos 6 e 9 meses de pós-operatório, mas também melhora a qualidade dos enxertos com maior densidade capilar, demonstrando o efeito de promover a neovascularização. Dessarte, em correlação ao presente estudo, demonstra-se um resultado funcional estético otimizando o resultado de cicatrizes ao decorrer do tempo e em faixa de 12 meses. Evidencia-se ainda mais especificamente, junto a esta revisão sistemática, que apesar de efeitos se fazerem presentes em alguns estudos até 12 meses há uma melhoria cicatricial mais vigente até os 6 meses, destacando uma aceleração cicatricial primária, mas de efeitos parecidos aos placebos a longo prazo como em *Brown J et al.* ¹³ e *Behranghi et al.* ¹⁴ , que por sua vez, demonstra que o efeito é ainda mais inicial apresentando uma melhoria em relação ao grupo controle até o primeiro mês e sem perceber diferenças nas cicatrizes do primeiro ao terceiro mês de follow-up. Fica evidente a necessidade de mais estudos e amostras maiores para análise do tempo de follow-up total e em análise mais bem elaborada de em que período do tempo estudado as modificações positivas se destacam.

A respeito da técnica utilizada também houve grande variação, porém, dessarte, começaram sempre por uma retirada de gordura abdominal descrito nos 4 artigos incluídos nesta revisão - além de gordura da coxa em *Behranghi et al.* ¹⁴. Em complemento a este estudo, *Mattei et al.* ¹⁵ retirou amostras de tecido adiposo do abdômen em 75% dos pacientes e de gordura crural em 25% dos pacientes. Ainda nesse mesmo âmbito, *Tamayo et al.* ¹⁶ destaca que utilizou de lipoaspiração de células tronco da região infra umbilical, flancos, face interna das coxas e braços. Em relação a aplicação, todos os artigos utilizam de injeções e enxertias autólogas assim também como outros estudos como *Crowley et al.* ²⁰ que fez enxerto autólogo de tecido adiposo e *Green et al.* ²¹ que utilizou de injeção salina junto a gordura. Não houve intercorrências descritas ou notadas em relação aos procedimentos, não houve

desistências ou pacientes perdidos no seguimento. Todas as injeções subepiteliais foram completadas sem ruptura epitelial, demonstrando a viabilidade da abordagem. Ainda nesse âmbito, a revisão sistemática *Farebi et al.*²² nos conta que em suas técnicas de aplicação os métodos de entrega variaram, abrangendo aplicação tópica, incorporação de andaime, combinação com proteínas ricas em plasma e administração de atelocolágeno como em *Brown J. et al.*¹³. Isto demonstra que existem diversas técnicas de aplicação e que elas não interferem de forma direta na eficácia da utilização dessas células.

Pensando nos resultados da terapia com células-tronco derivadas da fração estromal de células de gordura temos demonstração de melhora significativa estética e funcional demonstrada em todos os artigos trazidos nesse estudo. Em complemento, *Arenstorff et al.*¹⁸ demonstra ainda que na avaliação médica: 74% dos pacientes tiveram efeito bom; 18% efeito satisfatório; Na avaliação dos pacientes: 92% satisfeitos com os resultados, e dessa forma, estratificando os resultados positivos de maneira que outros artigos não trouxeram ($p=0,002$). Trazendo ainda mais relevância pra discussão, a revisão sistemática *Farabi et al.*²² entra em concordância com a conclusão e enriquece esse estudo ao trazer que as células do tecido adiposo demonstraram eficácia não somente em feridas e cicatrizes mas também em diversas outras condições incluindo “doença arterial periférica, feridas diabéticas, úlceras hipertensivas, diabetes bolhoso, úlceras venosas e feridas de cirurgia micrográfica pós-Mohs.”($p=0,005$). Ainda mais especificamente sobre resultados de segunda intenção a revisão sistemática *Farabi et al.*²² inclui que “Esta abordagem é promissora para feridas intratáveis, particularmente feridas crônicas na parte inferior das pernas, e como uma intervenção de cirurgia micrográfica pós-Mohs para cicatrização de defeitos por segunda intenção” demonstrando o potencial discutido neste estudo acerca da melhoria do resultado de cicatrizações. Porém, é importante correlacionar os resultados estéticos e aparentes com o follow-up do procedimento para analisar se há verdadeiramente benefício em sua utilização, afinal como discutido, não há garantia do resultado ser benéfico em comparação ao placebo ou utilização de solução salina quando comparadas no período de análise mais longo. Outra lacuna encontrada na literatura foi em relação ao tempo de estudo nesta revisão foi o tempo de análise do efeito benéfico: fica o questionamento de como seria a sequência da evolução dessas cicatrizes ao passar dos anos. Essas questões demonstram a

necessidade de estudos com maiores tempos de análise e maiores amostras buscando entender também como diferenças de biotipo e idade podem influenciar: o que até agora não fora percebido.

Esses trabalhos propuseram-se a investigar a segurança, viabilidade e os benefícios dessas abordagens terapêuticas, mostrando resultados promissores como a melhoria e redução significativa de cicatrizes e avanços na regeneração de tecidos danificados por queimaduras ou outros traumas. Os principais resultados revelam não apenas a potencialidade dessas terapias regenerativas em fornecer melhorias estéticas e funcionais, mas também ressaltam o uso de recursos autólogos como uma estratégia eficaz para minimizar complicações, sugerindo uma evolução positiva na abordagem clínica de cicatrizes e lesões. As potenciais complicações levantadas enfatizam a importância de um entendimento aprofundado dos riscos associados à terapia com ADSCs. É essencial que os pacientes sejam informados sobre o potencial para crescimento neoplásico, particularmente aqueles com histórico de câncer.

A menção de complicações estéticas também é crucial, pois indica que enquanto a terapia pode oferecer melhorias significativas, também há riscos de resultados insatisfatórios que precisam ser geridos e discutidos com os pacientes. A necessidade de avaliações clínicas cuidadosas, acompanhamento contínuo e discussões éticas destaca a complexidade da decisão de usar ADSCs e a importância da multidisciplinaridade no cuidado ao paciente.

Há também, dessa forma, uma sugestão implícita da necessidade de mais pesquisa, particularmente estudos prospectivos de longo prazo que possam fornecer dados sobre os efeitos a longo prazo e a segurança contínua da terapia com células-tronco como foi destacado em *Farabi et al.*²². As terapias demonstraram potencial em fornecer resultados tangíveis que podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A adoção dessas terapias na prática clínica poderia significar uma mudança paradigmática na maneira como tratamos cicatrizes e lesões, oferecendo alternativas mais regenerativas e menos invasivas em comparação com os métodos convencionais.

Embora os resultados sejam promissores, a falta de estudos controlados randomizados e a heterogeneidade nos protocolos de tratamento apontam para a necessidade de mais pesquisa para estabelecer diretrizes claras. No entanto, as

vantagens incluem a utilização de recursos autólogos, minimizando o risco de rejeição e complicações, e apresentando um caminho viável para a regeneração tecidual.

9 CONCLUSÃO

A revisão sistemática realizada teve como foco avaliar a eficácia das células-tronco da fração estromal de enxertos de gordura na otimização de feridas e resultados de cicatrizes, revelando um potencial significativo na melhoria estética e funcional em uma amostra ampla de 84 pacientes. Apesar da variação nas metodologias e no tempo de acompanhamento entre os estudos, os resultados apontam para melhorias na qualidade de vida dos pacientes com aceleração da cicatrização além da melhoria estética apontada, com técnicas variadas de aplicação demonstrando flexibilidade e segurança da abordagem terapêutica. A ausência de complicações graves reforça o perfil de segurança desse método, alinhando-se com a literatura adicional que evidencia benefícios como a promoção de neovascularização e otimização da retenção do enxerto adiposo.

Contudo, a heterogeneidade metodológica e o baixo volume de amostra destaca a necessidade de futuras pesquisas com desenhos mais robustos e amostras maiores. A padronização das técnicas de aplicação e um entendimento aprofundado dos mecanismos subjacentes serão cruciais para avançar na aplicação clínica dessas terapias. Os resultados promissores desta revisão incentivam a continuidade da pesquisa nesse campo, visando consolidar o uso de células-tronco da fração estromal de enxertos de gordura como uma abordagem terapêutica viável e eficaz na medicina regenerativa.

REFERÊNCIAS

1. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration*. 2012 Dec;85(1):3–10.
2. Mazini L, Rochette L, Admou B, Amal S, Malka G. Hopes and limits of adipose-derived stem cells (ADSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) in wound healing. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 2;21(4).
3. Zhou L, Wang H, Yao S, Li L, Kuang X. Efficacy of Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells in Promoting Skin Wound Healing. *J Healthc Eng*. 2022;2022.
4. Wang X, Wang Y, Gou W, Lu Q, Peng J, Lu S. Role of mesenchymal stem cells in bone regeneration and fracture repair: A review. *Int Orthop*. 2013 Dec;37(12):2491–8.
5. Sharath SS, Ramu J, Nair SV, Iyer S, Mony U, Rangasamy J. Human Adipose Tissue Derivatives as a Potent Native Biomaterial for Tissue Regenerative Therapies. *Tissue Eng Regen Med*. 2020 Apr 1;17(2):123–40.
6. Maqsood M, Kang M, Wu X, Chen J, Teng L, Qiu L. Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: Sources, characteristics, and application in regenerative medicine. *Life Sci*. 2020 Sep 1;256.
7. Foster CS, Dodson A, Karavana V, Smith PH, Ke Y. An introduction to stem cells. *Journal of Pathology*. 2002;197(4):419–23.
8. Bukowska J, Szóstek-Mioduchowska AZ, Kopcewicz M, Walendzik K, Machcińska S, Gawrońska-Kozak B. Adipose-Derived Stromal/Stem Cells from Large Animal Models: from Basic to Applied Science. *Stem Cell Rev Rep*. 2021 Jun 1;17(3):719–38.
9. Ezquerra S, Zuleta A, Arancibia R, Estay J, Aulestia F, Carrion F. Functional Properties of Human-Derived Mesenchymal Stem Cell Spheroids: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Stem Cells Int [Internet]*. 2021 [cited 2023 May 31];2021:8825332. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33884001>
10. Surowiecka A, Chrapusta A, Klimeczek-Chrapusta M, Korzeniowski T, Drukała J, Strużyna J. Mesenchymal Stem Cells in Burn Wound Management. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 1;23(23).
11. Van Dongen JA, Van Boxtel J, Uguten M, Brouwer LA, Vermeulen KM, Melenhorst WB, et al. Tissue Stromal Vascular Fraction Improves Early Scar Healing: A Prospective Randomized Multicenter Clinical Trial. *Aesthet Surg J*. 2022 Jul 1;42(7):NP477–88.
12. Kwon H, Lee S, Kim J, Song SH. Efficacy and safety of stromal vascular fraction on scar revision surgery: a prospective study. *Journal of Dermatological Treatment*. 2023;34(1).

13. Brown JC, Shang H, Shang H, Yang N, Pierson J, Ratliff CR, et al. Autologous Fat Transfer for Scar Prevention and Remodeling: A Randomized, Blinded, Placebo-controlled Trial. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;
14. Behrangi E, Moradi S, Ghassemi M, Goodarzi A, Hanifnia A, Zare S, et al. The investigation of the efficacy and safety of stromal vascular fraction in the treatment of nanofat-treated acne scar: a randomized blinded controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Dec 1;13(1).
15. Mattei A, Bertrand B, Jouve E, Blaise T, Philandrianos C, Grimaud F, et al. Feasibility of First Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction in Human Scarred Vocal Folds: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Apr 1;146(4):355–63.
16. María Tamayo Carbón A, Escobar Vega H, Katherine Cuastumal Figueroa D. Alcance de las células madre derivadas de tejido adiposo [Internet]. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-5006-266x>
17. Hassan WU, Greiser U, Wang W. Role of adipose-derived stem cells in wound healing. Vol. 22, *Wound Repair and Regeneration*. Blackwell Publishing Inc.; 2014. p. 313–25.
18. Frank Von Arenstorff J, Gravergaard AE, Bille C. Autolog nanofedttransplantation til Autolog nanofedttransplantation til behandling af arvaev behandling af arvaev.
19. Karam M, Abul A, Rahman S. Stem Cell Enriched Fat Grafts versus Autologous Fat Grafts in Reconstructive Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 47, *Aesthetic Plastic Surgery*. Springer; 2023. p. 2754–68.
20. TO K, Crowley C, Lim SK, Khan WS. Autologous adipose tissue grafting for the management of the painful scar. Vol. 21, *Cytotherapy*. Elsevier B.V.; 2019. p. 1151–60.
21. Condé-Green A, Marano AA, Lee ES, Reisler T, Price LA, Milner SM, et al. Fat grafting and adipose-derived regenerative cells in burn wound healing and scarring: A systematic review of the literature. Vol. 137, *Plastic and Reconstructive Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 302–12.
22. Farabi B, Roster K, Hirani R, Tepper K, Atak MF, Safai B. The Efficacy of Stem Cells in Wound Healing: A Systematic Review. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.

Anexo A – Questionário POSAS

POSAS Observer scale

The Patient and Observer Scar Assessment Scale v2.0 / EN

Date of examination: _____

Name of patient: _____

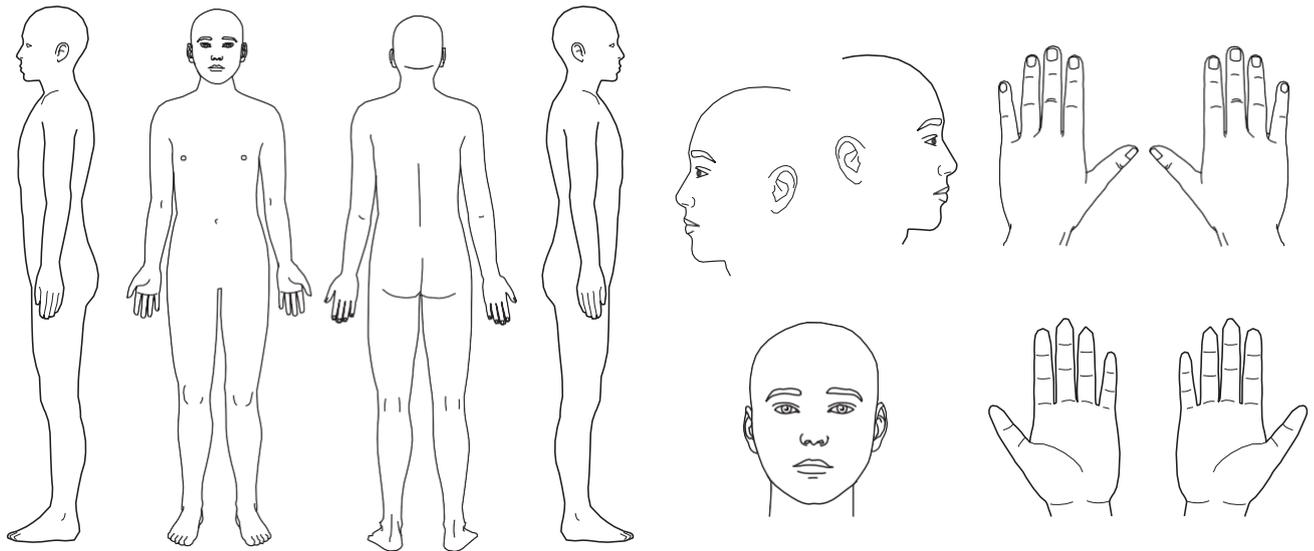
Observer: _____

Date of birth: _____

Location: _____

Research / study: _____

Identification number: _____



1 = normal skin worst scar imaginable = 10

PaRaMETER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	CaTEGORY
VaScULARITY	<input type="radio"/>	PALE PINK RED PURPLE MIX									
PIGMENTaTION	<input type="radio"/>	HVPO HVPER MIX									
THICKNESS	<input type="radio"/>	THICKER THINNER									
RELIEF	<input type="radio"/>	MORE LESS MIX									
PLIABILITY	<input type="radio"/>	SUPPLE STIFF MIX									
SURFACE aREA	<input type="radio"/>	EXPANSION CONTRACTION MIX									
OVERall OPINION	<input type="radio"/>										

Explanation

The observer scale of the POSAS consists of six items (vascularity, pigmentation, thickness, relief, pliability and surface area).

All items are scored on a scale ranging from 1 ('like normal skin') to 10 ('worst scar imaginable').

The sum of the six items results in a total score of the POSAS observer scale. Categories boxes are added for each item. Furthermore, an overall opinion is scored on a scale ranging from 1 to 10.

All parameters should preferably be compared to normal skin on a comparable anatomic location.

Explanatory notes on the items:

- **VASCULARITY** Presence of vessels in scar tissue assessed by the amount of redness, tested by the amount of blood return after blanching with a piece of Plexiglas
- **PIGMENTATION** Brownish coloration of the scar by pigment (melanin); apply Plexiglas to the skin with moderate pressure to eliminate the effect of vascularity
- **THICKNESS** Average distance between the subcutical-dermal border and the epidermal surface of the scar
- **RELIEF** The extent to which surface irregularities are present (preferably compared with adjacent normal skin)
- **PLIABILITY** Suppleness of the scar tested by wrinkling the scar between the thumb and index finger
- **SURFACE AREA** Surface area of the scar in relation to the original wound area

