



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
VICTOR TING WEI KUO

**O USO DE ENXERTO DE GORDURA NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS  
CUTÂNEAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador**

**2021**

**VICTOR TING WEI KUO**

**O USO DE ENXERTO DE GORDURA NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS  
CUTÂNEAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano do curso de Medicina.

Orientador: Prof<sup>a</sup> Mestra Dr<sup>a</sup> Thais Barreto Fagundes

## **Agradecimentos**

A elaboração deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradeço:

Aos meus pais, Liu Ming Po e Kuo Yung Hui, esse trabalho é a prova de que os esforços deles pela minha educação não foram em vão e valeram a pena.

A minha irmã Fernanda Kuo, que sempre esteve presente quando mais precisei de apoio.

A meu tio Eduardo Liu, pois sem ele seria impossível que eu completasse essa importante etapa.

A minha namorada Daniela Perazzo, que sempre esteve ao meu lado nas horas mais difíceis e felizes da minha vida.

A minha orientadora Dra. Tais Barreto Fagundes e meu professor Diego Rabelo, que apesar da intensa rotina da vida profissional, me acompanharam desde o início da construção desse projeto, dando todo o suporte necessário para elaboração do mesmo.

Ademais gostaria de agradecer aos meus amigos de graduação acadêmica: Carolina Barreto, Gabriel Miranda, Giovanni Rocha, Joana Costa, Lucas Villas Boas, Márcio Pina, Maria Clara Freitas, Roberto Santos, Taiara Lohana, Rafael Carvalho e Victor Sena pelo apoio, compreensão e conselhos. Ademais em destaque a Blenda Eça, Clara Saffe e Maria Eduarda Siervi pelo suporte incondicional durante toda trajetória na construção desse projeto.

## RESUMO

Kuo,VTW. Fagundes, TB. **O uso do enxerto de gordura no tratamento de úlceras cutâneas: Uma revisão sistemática.** Trabalho de conclusão de curso, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Medicina). Salvador, Bahia, 2021.

**INTRODUÇÃO:** Há um interesse crescente no potencial regenerativo envolvendo a lipoenxertia autóloga devido à sua capacidade para promover o processo de cicatrização, porém as evidências literárias presentes são escassas e não determinam a superioridade da técnica diante das terapias convencionais. **OBJETIVO:** Esta revisão sistemática teve como o objetivo revisar a eficácia e segurança da terapia envolvendo lipoenxertia autóloga para cicatrização de úlceras cutâneas crônicas, e revisar as evidências atuais para determinar a qual técnica de lipoenxertia leva a um melhor desfecho clínico. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura norteadada pelo PRISMA. Os trabalhos foram buscados com base no banco de dados Pubmed/Medline/Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados nos idiomas português, inglês e espanhol que tiveram como objetivo comparação entre as terapias convencionais e a lipoenxertia autóloga com indivíduos portadores de úlceras cutâneas crônicas, sendo excluídos estudos de observacionais e que não descreviam desfechos avaliados por esse estudo. A qualidade dos ensaios clínicos incluídos na revisão foi feita pela avaliação do risco de viés dos estudos - foi utilizada com a utilização da ferramenta The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. Foram extraídas informações gerais referentes a cada estudo, bem como características específicas dos ferimentos e proporção de feridas totalmente cicatrizadas. **RESULTADOS:** Dos estudos encontrados na base de dados, seis ensaios clínicos randomizaram 151 pacientes. O enxerto autólogo de gordura foi associado à cicatrização satisfatória em feridas em todos os estudos com baixa taxa de cicatrizações, embora os estudos incluídos ainda são pesquisas em fases iniciais. A técnica de Coleman foi utilizada por todos os ensaios clínicos na extração de tecido adiposo para manipulação do enxerto. **CONCLUSÃO:** A lipoenxertia autóloga é uma opção terapêutica emergente para o manejo de feridas, embora não haja evidências concretas para demonstrar conclusivamente sua eficácia. Estudos prospectivos randomizados, bem desenhados, duplo cegos e com metodologia detalhada são essenciais para confirmar o enxerto de gordura como uma terapia definitiva. Apesar do número limitado de estudos, o uso do enxerto de gordura parece representar uma ferramenta segura e barata no tratamento de úlceras cutâneas em relação a outras terapias convencionais.

**Palavras-chave:** Lipoenxertia. Úlceras cutâneas. Células tronco adiposa. Cicatrização de feridas.

## ABSTRACT

Kuo,VTW. Fagundes, TB. **The use of fat grafting in the treatment of skin ulcers: A systematic review.** Course conclusion work, Bahiana School of Medicine and Public Health (Medicine). Salvador, Bahia, 2021.

**INTRODUCTION:** There is a growing interest in the regenerative potential involving autologous fat grafting due to its ability to promote the healing process, however, as literary evidence is scarce and does not determine the superiority of the technique with that of conventional therapies. **OBJECTIVES:** This systematic review aimed to review the efficacy and safety of therapy involving autologous fat grafting for the healing of chronic skin ulcers, and to review the current evidence to determine which fat grafting technique leads to a better clinical outcome. **METHODS:** This is a systematic review of the literature guided by PRISMA. The studies were searched based on the database Pubmed / Medline / Embase and Cochrane Central Register of Controlled Trials. The inclusion criteria were randomized clinical trials in Portuguese, English and Spanish that aimed to compare conventional therapies and autologous fat grafting with individuals with chronic skin ulcers, observational studies that did not describe outcomes evaluated by this study were excluded. The quality of the clinical trials included in the review was made by assessing the risk of study bias - it was used with the use of The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. General information related to each study was extracted, as well as specific characteristics of the wounds and proportion of fully healed wounds. **RESULTS:** Of the studies found in the database, six clinical trials randomized 151 patients. The autologous fat graft was associated with satisfactory wound healing in all studies with a low rate of healing, although the studies included are still research in the early stages. The Coleman technique was used by all clinical trials in the extraction of adipose tissue for manipulation of the graft. **CONCLUSION:** Autologous fat grafting is an emerging therapeutic option for wound management, although there is no concrete evidence to conclusively demonstrate its effectiveness. Prospective randomized, well-designed, double-blind studies with detailed methodology are essential to confirm fat grafting as a definitive

therapy. Despite the limited number of studies, the use of a fat graft seems to represent a safe and inexpensive tool in the treatment of skin ulcers in relation to other conventional therapies.

**Keywords:** Fat graft. Skin ulcer. Adipose stem cell. Wound healing.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	8
2. OBJETIVO.....	10
2.1. Objetivo Primário .....	10
2.2. Objetivo Secundário.....	10
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
4. METODOLOGIA .....	15
4.1. Delineamento do Estudo .....	15
4.2. Estratégia de Busca .....	15
4.3. Critérios de inclusão e exclusão .....	15
4.4. Identificação e seleção de estudos .....	16
4.5. Avaliação do risco de viés dos estudos.....	16
4.6. Extração de dados .....	16
4.7. Plano de análise de dados.....	16
4.8. Considerações éticas .....	17
5. Resultados.....	18
5.1 Característica gerais dos estudos.....	18
5.2 Risco de Viés .....	23
5.3 Síntese dos resultados individuais .....	24
6. Discussão .....	27
7. Declaração de conflito de interesses e financiamento .....	30
8. Conclusão.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

## 1. INTRODUÇÃO

O manejo de feridas crônicas e com dificuldades de cicatrização, como pé diabético, úlceras, queimaduras ou úlceras por pressão, impõem um ônus econômico ao paciente afetado e ao sistema de saúde<sup>1</sup>. Mais de 100 mil casos de feridas crônicas e úlceras ocorrem anualmente no Reino Unido, com expectativa de aumento de vítimas, devido ao envelhecimento populacional e aumento da prevalência de comorbidades como diabetes mellitus e doença vascular periférica<sup>2</sup>. Nesse contexto, os métodos com propriedades de restauração da integridade da pele lesionada são os principais responsáveis pela reestabelecimento precoce desses pacientes<sup>3</sup>. Atualmente, as opções tradicionais do manejo de feridas incluem curativos regulares e enxertos de pele, porém o tratamento se encontra longe do ideal<sup>4</sup>. O gerenciamento de curativos é um processo lento e demorado, enquanto que os enxertos de pele estão associados a alto custo, morbidade do doador e, ocasionalmente, internação hospitalar<sup>5</sup>. Portanto, não há evidências fortes o bastante para apoiar a maioria das opções tradicionais de enxertia<sup>6</sup>.

O uso de enxerto de gordura tornou-se cada vez mais popular no contorno de procedimentos estéticos e reconstrutivos nas últimas décadas<sup>7</sup>. Isso se justifica devido a gama de propriedades do tecido adiposo: Alta disponibilidade no corpo humano, longa vida útil, simplicidade na sua retirada, biocompatibilidade e custo benefício<sup>8</sup>. Entretanto, mais recentemente, foi descoberto uma nova aplicabilidade decorrente da lipoenxertia, o potencial regenerativo<sup>4</sup>. As células tronco derivadas de adipócitos (ADSCs) presentes na gordura são capazes de se diferenciar em linhagens celulares associadas com a regeneração tecidual, como os fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais<sup>9</sup>. Além de liberarem fatores de crescimento pró-cura, citocinas antiinflamatórias e peptídeos relacionados a cicatrização, que juntos podem melhorar o prognóstico de feridas<sup>10</sup>. Porém, ainda existem desafios para realização desse procedimento, visto que o nível de evidências é limitado e com poucos ensaios clínicos randomizados realizados<sup>2</sup>.

Diversos pequenos estudos relataram que a técnica de enxerto de gordura pode evidenciar cicatrização significativa em úlceras crônicas, úlceras arteriais, úlceras por pressão e úlceras decorrente de pé diabéticos<sup>11-14</sup>. Embora os estudos iniciais sobre o uso de lipoenxertia autóloga no tratamento de feridas terem mostrado resultados promissores, grande parte da literatura é baseada em testes com animais ou com relato de caso<sup>15</sup>. Paralelamente, não houve nenhuma tentativa de avaliar e de sistematizar a qualidade da evidencia presente na literatura, apesar do crescimento popular da lipoenxertia autóloga no cenário clínico<sup>16</sup>.

Portanto, perante o exposto, a escassez de dados acerca do uso da lipoenxertia na cicatrização de feridas é extremamente limitado, com faltas de evidências de primeira linha. Sendo isso mais agravado pela ampla variação na metodologia de preparo da gordura, visto que o relato de informações processuais é frequentemente inconsistente e inadequado. Desse modo, uma revisão de artigo com estudos de qualidade, envolvendo a investigação de fatores prognósticos de pacientes portadores de úlceras cutâneas submetidos ao tratamento com enxerto de gordura, torna-se essencial para o conhecimento da evolução, da padronização da técnica, bem como o planejamento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. Objetivo Primário**

Revisar as evidências sobre o uso de lipoenxertia como tratamento de úlceras cutâneas crônicas.

### **2.2. Objetivo Secundário**

Revisar as evidências atuais para determinar qual técnica de lipoenxertia leva a um melhor desfecho clínico.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

A pele é o maior órgão do corpo humano, cobrindo uma área de aproximada de 7620 cm<sup>2</sup> em um adulto mediano, possuindo funções importantes de proteção corporal contra patógenos, regulação térmica, síntese de vitamina D, sensibilidade e imunidade<sup>3</sup>. Quando danificada, pode gerar consequências em todo o corpo, e dependendo da extensão do dano ao tecido, pode provocar o óbito<sup>17</sup>.

Qualquer violação da integridade de um tecido vivo pode ser considerado uma ferida e existem diversas maneiras pelas quais as feridas podem ser classificadas, o que é vital para a descrição, manejo e cura definitiva<sup>18</sup>. Um dos fatores de maior importância na avaliação é a diferenciação entre ferida aguda ou crônica, pois terão um efeito significativo na capacidade do ferimento curar-se com ou sem intervenção cirúrgica<sup>19</sup>.

Feridas agudas são aquelas que cicatrizam através de processos rotineiros de inflamação, formação e remodelação de tecidos, que ocorrem em tempo hábil<sup>20</sup>. No entanto, a continuação prolongada de qualquer um desses processos reparatórios pode resultar na formação de uma ferida crônica<sup>21</sup>. Uma ferida é considerada crônica quando não está cicatrizada em 4 semanas, da mesma maneira também foram definidas como sendo feridas que não apresentam redução de 20-40% de sua área após 2 a 4 semanas de terapia ideal<sup>22</sup>.

Feridas crônicas são frequentemente associadas a condições patológicas subjacentes que contribuem para uma cicatrização prejudicada<sup>21</sup>. Úlceras venosas nas pernas e úlceras nos pés diabéticos são exemplos comuns de feridas crônicas causadas ou acentuadas por um distúrbio subjacente<sup>23</sup>. Enquanto o primeiro está sendo induzido por fluxo venoso insuficiente que resulta em aumento da pressão sanguínea no membro inferior e, portanto, aumento da permeabilidade vascular, o segundo é causado por neuropatia periférica que leva à distribuição anormal da carga na superfície do pé e diminuição da sensação<sup>23</sup>. Posteriormente, essas anormalidades causam perda de viabilidade tecidual, permeabilidade tecidual local subótima e resposta inflamatória elevada e sustentada<sup>16</sup>.

A doença venosa crônica (DVC) é geralmente subestimada pelos profissionais de saúde devido a negligência na avaliação da magnitude e o impacto do problema, bem como do reconhecimento incompleto das patologias venosas primárias e secundárias<sup>24</sup>. Por mais que seja verdadeiro que o pico de prevalência ocorre após os 60 anos, as úlceras se desenvolvem no

início da idade adulta em muitos pacientes, principalmente, no sexo feminino e na região dos tecidos moles dos membros inferiores<sup>25</sup>.

A pressão venosa elevada é a causa subjacente de alterações cutâneas que levam à ulceração crônica. Esta elevação pressórica, que ocorre devido à insuficiência venosa nas válvulas em veias profundas ou superficiais, é transmitida às vênulas e capilares dérmicos e tecidos subcutâneos, levando a uma série de manifestações clínicas<sup>26</sup>.

As principais características do quadro clínico da úlcera venosa crônica são: Extremidades quentes, edema, prurido, dor, presença de varizes, alterações cutâneas como eczema de estase, esclerose e hiperpigmentação. O local mais acometido é a região maleolar e o terço distal da perna. Surge após o trauma e, muitas vezes costuma ser desencadeada por um quadro de erisipela, celulite ou eczema de estase<sup>27</sup>.

No que tange a fisiopatologia, existem três conjuntos de veias (profundas, superficiais e intercomunicantes) que são responsáveis pelo retorno sanguíneo para o coração. Quando ocorre falha em um destes componentes, o resultado é uma hipertensão venosa que leva a distensão e alongamentos das alças capilares. Conseqüentemente, ocorre extravasamento do fibrinogênio e deposição de fibrinas nos capilares, formando um “coxim” que bloqueia a difusão de oxigênio e de outros nutrientes para a pele, contribuindo para a isquemia local<sup>27</sup>.

As úlceras venosas crônicas promovem, além do comprometimento físico e encargo financeiro, implicação no cunho psicológico e social no núcleo familiar e social do paciente, pois o mesmo fica impossibilitado de realizar as tarefas simples do cotidiano, chegando a levar a dependência<sup>28</sup>. Logo, esses ferimentos trazem sentimentos de ansiedade e distúrbios depressivos que promovem atrasos no processo de cicatrização<sup>29</sup>.

Paralelamente as úlceras venosas crônicas, as úlceras de pressão são lesões causadas por pressão contínua e prolongada. Os tecidos são capazes de sustentar uma pressão arterial de 30-32 mmhg por pequenos períodos de tempo, porém mesmo discretos aumentos pressóricos, levam a oclusão micro circulatória, iniciando uma espiral descendente que se inicia com a isquemia tecidual, interrupção da nutrição e oxigenação tecidual e, eventualmente necrose e morte tecidual<sup>30</sup>.

Qualquer indivíduo que é incapaz de evitar períodos prolongados de compressão ininterrupta, está em risco de úlceras de pressão, embora pacientes idosos e portadores de diabetes mellitus tipo 2 estejam mais susceptíveis a sofrer desse tipo de ferimento. A maioria

das úlceras de pressão se desenvolvem sobre uma proeminência óssea, as áreas mais comuns incluem a região sacral, trocântericas maleolar e os calcâneos<sup>27</sup>.

As decisões sobre a melhor opção de abordagem terapêutica das feridas são de suma importância, considerando a alta prevalência destes traumas nas sociedades ocidentais, as implicações em custos elevados para o paciente e os sistemas de prestação de cuidados de saúde e redução da qualidade de vida<sup>31</sup>. O tratamento convencional (curativos, terapia por compressão e enxerto de pele), por mais que crie um ambiente úmido que acelere a cicatrização, apresenta limitações como dor, odor fétido, vazamento de exsudato, redução de mobilidade e atividade<sup>32</sup>. Além disso diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas, com e sem meta-análise, que buscaram avaliar a eficácia de enxertos no tratamento de feridas crônicas mostraram resultados heterogêneos e, portanto, apresentar conclusões e recomendações variadas<sup>33-37</sup>.

Ao longo da última década houve uma abundância na publicação de estudos sobre as capacidades regenerativas do enxerto de gordura. Muitos estudos demonstraram as capacidades angiogênicas, imunomoduladoras e antiapoptóticas das células adiposas, tornando-as uma ferramenta valiosa e eficaz para restaurar o tecido lesado<sup>38,39</sup>. Células-tronco derivadas de adipócitos também foram mostradas para desempenhar um papel de regeneração da pele, formando um tecido constituído por hipoderme, derme e epiderme<sup>40</sup>. Uma revisão sistemática concluiu que diversos estudos demonstraram regeneração potencial de transferência autóloga de gordura, em decorrência de suas células-tronco derivadas de conteúdo adiposo. Incluindo regeneração nervosa, melhoria da espessura e elasticidade da derme e cicatrização<sup>41</sup>. Porém o grande desafio é refinar as verdadeiras indicações e aproveitar esse potencial demonstrado para a área do manejo de feridas.

Por mais que o transplante de lipoaspirados, isto é, tecido adiposo fragmentado, seja amplamente investigado em diversos estudos para promover a cicatrização dérmica de feridas, a literatura atual engloba poucos ensaios clínicos randomizados e uma sistematização inconsistente<sup>42</sup>. Um ensaio clínico realizado com o objetivo de comparar a melhora da cicatrização, envolvendo um grupo controle com tratamento convencional e outro grupo com tratamento englobando a lipoenxertia mostrou redução de aproximadamente 1 semana no tempo de cicatrização da ferida, apesar dessa melhora a aparente, o cálculo amostral foi muito pequeno para significância estatística<sup>43</sup>. Paralelamente, um estudo retrospectivo analisou 8 pacientes com cicatrizes pós traumáticas em decorrência de úlceras crônicas, revelou completa reepitalização após o procedimento de lipoenxertia, porém sem a comparação da intervenção com um grupo placebo, os efeitos benéficos da lipoenxerto na cicatrização de feridas continua

sem esclarecimento conclusivo<sup>13</sup>. Por fim, um estudo prospectivo descreveu que a lipoenxertia aumentou a taxa de cura de 22 de 25 pacientes com úlceras diabéticas não cicatrizantes, enquanto que um paciente necessitou de uma sessão adicional do tratamento, porém o estudo acabou ratificando a lacuna do estado da arte sobre a lipoenxertia, visto que não atingiu uma população amostral adequada para comprovação<sup>44</sup>.

O método mais comum na lipoenxertia autóloga é baseada na técnica de Coleman<sup>45</sup>. Neste método, as amostras colhidas são lipoaspiradas do local doador, processadas e posteriormente injetadas em uma área destinatária. A técnica padrão é referida como lipotransferência, embora existam várias variações na literatura<sup>20</sup>. Um estudo prospectivo de coorte investigou o tempo necessário para cicatrização completa de um ferimento crônico com o método DEALT (Debridement and Autologous Lipotransfer), o desfecho encontrado foi uma redução de 50% do tempo necessário para reepitalização do ferimento<sup>44</sup>. Portanto, faz-se necessário melhor investigação sobre as técnicas atuais na realização da lipoenxertia e avaliar o custo benefício, bem como os respectivos efeitos colaterais.

Tendo em vista o aumento da popularidade do uso de enxerto autólogo de gordura no tratamento da cicatrização de feridas, é imprescindível uma avaliação sistemática das evidências<sup>16</sup>. Embora estudos pré-clínicos em modelos animais e estudos em humanos, em sua maioria relatos de caso, serem encorajadores, ainda não foi estabelecido a melhora conclusiva da lipoenxertia autóloga no tratamento de feridas<sup>15</sup>.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática, em registro no PROSPERO, sob o ID: 246423

### 4.2. Estratégia de Busca

A busca da literatura foi realizada por meio de dados eletrônicos PubMed/MEDLINE, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials a partir do uso de descritores obtidos no Medical Subject Headings (MeSH), no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e contrações de descritores. Também foram utilizados o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e o como guia para o relato dos achados visando a transparência desta revisão sistemática. Os termos utilizados para a busca foram “Fat Graft\*” and “Ulcer” obtendo-se o detalhamento de busca: (“fat transf\*[All Fields] OR (“fat inject\*[All Fields] OR (“fat inject\*[All Fields] OR (“adipose graft\*[All Fields] AND (“adipose stem cell\*[All Fields] OR (“adipose derived stem cell\*[All Fields] OR (“ASC\*[All Fields] OR (“ADSC\*[All Fields] AND (“lipofill\*[All Fields] OR (“lipotransf\*[All Fields] OR (“lipomodel\*[All Fields] AND (“wound management[All Fields] OR (“wound treat All Fields))) AND (pressure ulcer [All Fields] OR (diabetic ulcer All Fields] OR (skin ulcer All Fields] OR (leg ulcer [All Fields] OR (foot ulcer All Fields))).

Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, com o fim de se somarem a revisão sistemática.

### 4.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados nos idiomas português, inglês e espanhol, que tiveram como objetivo comparar os desfechos (tempo para reepitalização completa/dor) de paciente, submetidos a lipoenxertia para tratamento de úlceras cutâneas versus medidas convencionais (curativos convencionais e enxertos de pele). Foram excluídos estudos que consideravam cicatrizes como feridas fechadas, estudos que descreveram apenas a técnica de lipoenxertia, mas sem o desfecho de tratamento, estudos que não reportaram tempo ou proporção de cicatrização de feridas, a fim de se evitar vieses de confusão no desfecho do tratamento.

#### **4.4. Identificação e seleção de estudos**

A identificação e seleção de estudos foram conduzidas em um processo de três etapas. Primeiramente, foi aplicada a estratégia de busca descrita na etapa 4.2, após isso duas duplas de autores independentemente realizaram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preencham corretamente os critérios de inclusão. Os trabalhos, sem resumo ou com resumo insuficiente para avaliação, não excluídos pelo título, foram também triados para leitura do texto completo. Por fim, estudos identificados como relevantes, foram lidos de maneira completa por autor 1 e autor 2. Qualquer divergência entre os pesquisadores foi resolvida por discussão e diálogo, na presença do autor 3 e todo artigo que não estiver em português será traduzido quando necessário.

#### **4.5. Avaliação do risco de viés dos estudos**

Uma vez selecionados, os autores avaliaram individualmente os estudos incluídos com relação à qualidade. Para avaliação do risco de viés foi feita a aplicação da ferramenta padronizada Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB2) uma ferramenta gratuita e disponível digitalmente no formato de checklist.

#### **4.6. Extração de dados**

Os dados extraídos dos artigos foram:

- a) Características do estudo (autores, ano de publicação, país de publicação e tipo de estudo);
- b) Características da amostra (número de pacientes, gênero, idade, comorbidades, número de ferimentos tratados); variável qualitativa ordinal e variável quantitativa contínua;
- c) Características do ferimento (etiologia e tamanho); variável qualitativa ordinal;
- d) Características no tratamento do grupo controle e do grupo intervenção e variável qualitativa ordinal;
- e) Desfechos (tempo de cicatrização, proporção no número de feridas 100% cicatrizadas, número de enxertos descartados, avaliação econômica, efeitos adversos e qualidade de vida.) e variável quantitativa contínua e variável qualitativa ordinal;
- f) Tempo de acompanhamento e variável quantitativa contínua;
- g) Custo e variável quantitativa contínua;
- h) Técnica no uso da lipoenxertia autóloga e variável qualitativa ordinal;

#### **4.7. Plano de análise de dados**

Para realizar o armazenamento das revisões foi utilizada uma pasta do Mendeley® versão 1803 e do Google Drive®, e a criação das tabelas e os dados armazenados foram realizadas por meio do programa Microsoft Excel® 2016. Para a construção da tabela de análise de risco de viés

incluídos foi utilizada a ferramenta Review Manager (RevMan). Por se tratar de uma revisão sistemática sem metaanálise não será feita a análise estatística de dados.

#### **4.8. Considerações éticas**

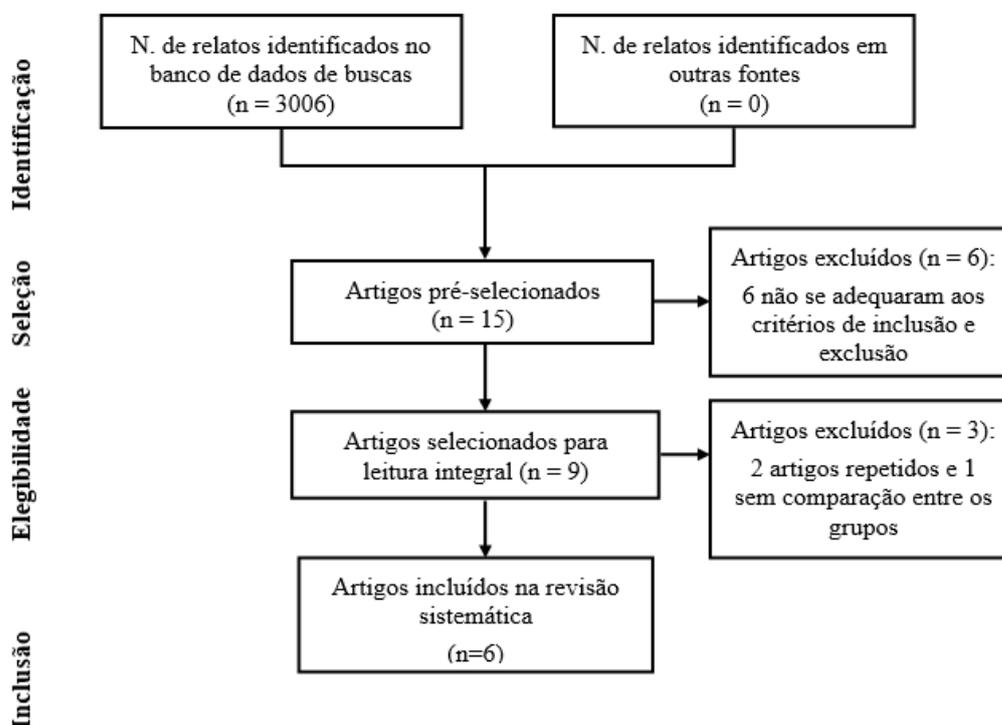
Por se tratar de uma revisão sistemática, onde os dados serão recolhidos em artigos previamente publicados e sem envolvimento de coleta de dados ou testes experimentais em seres humanos, não é necessária a submissão ao CEP/CONEP e respeito a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

## 5. Resultados

### 5.1 Característica gerais dos estudos

A estratégia de busca realizada para avaliar o uso de lipoenxertia em feridas cutâneas recuperou três mil e seis artigos, selecionados da base de dados *Pubmed/Embase/Cochrane*. A partir da leitura dos títulos, quinze artigos foram encontrados e nenhum artigo adicional foi selecionado a partir desta busca manual. Essa diminuição abrupta ocorreu devido ao grande número de artigos excluídos e que se encontravam duplicados nas fontes de dados, além da escolha apenas por estudos tipo ensaio clínico. Dessa pré-seleção, seis artigos não apresentaram dados quanto ao resultado do ensaio clínico randomizado, sendo, portanto, excluídos. Além disso foram encontrados dois artigos duplicados e um artigo não fazia comparação entre grupo controle e grupo tratamento, sendo posteriormente excluídos. Com isso, foram selecionados seis artigos para revisão final (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxo de seleção dos estudos.



Todos os seis estudos selecionados foram ensaios clínicos randomizados<sup>46-50</sup> e nenhum estudo observacional ou relato de caso foram incluídos. Os artigos foram publicados entre 2016 e 2020

e foram realizados em três países diferentes, três estudos foram realizados na Itália <sup>48-50</sup>, dois no Reino Unido <sup>47</sup> e um na Coréia do Sul <sup>46</sup>.

O período de acompanhamento dos estudos foi em média de 19,3 meses <sup>46-50</sup>, sendo que nos 6 estudos foram totalizados cento e cinquenta e um pacientes incluídos nessa revisão sistemática. Todos os ensaios clínicos buscaram fazer uma comparação direta entre técnicas convencionais e a lipoenxertia no tratamento de úlceras cutâneas, sendo que em cinco deles <sup>46-50</sup> houve enriquecimento do enxerto com PRP. Do total de indivíduos incluídos na presente revisão sistemática, sessenta e dois foram submetidos ao tratamento de úlcera cutânea por meio de tratamento convencional e oitenta e nove foram submetidos ao tratamento por meio de lipoenxertia.

De maneira geral, os desfechos avaliados foram: o tempo de cura, taxa de cicatrização e redução da dor, sendo que todos os estudos encontraram resultados positivos e satisfatórios por parte dos pacientes. Porém, da mesma maneira, todos os artigos apresentaram limitações semelhantes. Primeiramente, todos os ensaios clínicos realizados são de fases iniciais, além disso possuem uma amostra pequena de pacientes que podem ter tornado os resultados menos específicos. Paralelamente, os estudos não apresentaram detalhes concretos no que tange à randomização da amostra, o que comprometeu o cegamento adequado para garantir a integridade total dos resultados.

As características gerais dos pacientes e dos ensaios clínicos randomizados desta revisão sistemática estão na Tabela 1.

**Tabela 1:** Características gerais dos ensaios clínicos randomizados.

<b>Autores</b>	<b>Ano de Publicação</b>	<b>Período de Realização do Estudo (meses)</b>	<b>Tamanho Amostral</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Conclusão</b>	<b>Limitações</b>
<b>Zollino et al</b>	2018	18	32	Avaliar a eficácia e segurança do uso de lipoenxertia na cicatrização de úlceras venosas crônicas	Tempo de cura e redução da dor são desfechos a serem explorados em um futuro ensaio clínico duplo cego	Estudo não é duplo cego, tamanho da amostra é pequeno, poucos detalhes da randomização dos pacientes

**Tabela 1:** Características gerais dos ensaios clínicos randomizados (continuação)

<b>Raposo <i>et al</i></b>	2016	18	40	Descrever terapia combinada de lipoenxertia enriquecida de PRP para o tratamento de úlceras cutâneas crônicas	Melhora significativa da taxa do fechamento da ferida quando comparadas a tratamentos convencionais, sem causar complicações graves	Estudo não é duplo cego, tamanho da amostra é pequena, poucos detalhes da randomização dos pacientes
<b>Cervelli <i>et al</i></b>	2010	24	20	Comparar o uso de solução de tecido adiposo enriquecido de PRP em relação a terapias convencionais	Os resultados obtidos comprovaram a eficácia desses tratamentos, e a satisfação dos pacientes confirmou a qualidade dos resultados.	Estudo não é cego, tamanho da amostra é pequena, poucos detalhes da randomização dos pacientes.
<b>Smith <i>et al</i></b>	2020	18	18	Avaliar a metodologia e a viabilidade de conduzir um ensaio clínico randomizado definitivo para uso da lipoenxertia enriquecida de PRP em pés diabéticos.	Estudo identificou a viabilidade e segurança do uso enxerto de gordura com PRP em portadores de pés diabéticos	Estudo não é duplo cego, tamanho da amostra é pequena, poucos detalhes da randomização dos pacientes

**Tabela 1:** Características gerais dos ensaios clínicos randomizados (continuação)

<b>Smith <i>et al</i></b>	2018	18	18	Avaliar a metodologia e a viabilidade de conduzir um ensaio clínico randomizado definitivo para uso da lipoenxertia enriquecida de PRP em pés diabéticos.	Estudo identificou a viabilidade e segurança do uso enxerto de gordura com PRP em portadores de pés diabéticos	Estudo não é duplo cego, tamanho da amostra é pequena, poucos detalhes da randomização dos pacientes
<b>Moon <i>et al</i></b>	2019	20	39	Examinar o potencial do uso de hidrogel enriquecido de PRP para o tratamento de úlceras de pé diabético	Os resultados deste estudo mostraram que hidrogel pode ser eficaz e seguro para tratar úlceras de pé diabético não isquêmicas sem infecção.	Estudo não é duplo cego, tamanho da amostra é pequena, poucos detalhes da randomização dos pacientes

Além disso o resumo dos dados da ferida de cada estudo está na Tabela 2.

**Tabela 2:** Características das feridas dos ensaios clínicos randomizados.

Autores	Características do ferimento	Localização do ferimento	Tipo de tratamento usado no grupo controle	Tempo de cicatrização		Proporção de feridas 100% cicatrizadas	
				GC	GE	GC	GE
<b>Zollino et al 2018</b>	Úlcera venosa	Membro inferior (perna)	Desbridamento por dispositivo Versajet e curativo compressivo	24.5 ± 4.9 (semanas)	17.5 ± 7 (semanas)	50%	75%
<b>Raposio et al 2016</b>	Úlcera arterial, venosa, diabética e pós traumática	Membro inferior (perna)	Desbridamento, desinfecção e curativo compressivo	10.19 (meses)	14.19 (meses)	68%	71%
<b>Cervelli et al 2010</b>	Úlcera pós traumática	Membro inferior (perna)	Curetagem e aplicação de ácido hialurônico	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Não especificado
<b>Smith et al 2020</b>	Úlcera diabética	Membro inferior (pé)	Curativo compressivo	11.4 (semanas)	9.14 (semanas)	16%	33%
<b>Smith et al 2018</b>	Úlcera diabética	Membro inferior (pé)	Curativo compressivo	11.4 (semanas)	9.14 (semanas)	16%	33%
<b>Moon et al 2019</b>	Úlcera diabética	Membro inferior (pé)	Curativo enriquecido com peróxido de hidrogênio	51,2 ± 3,9 (dias)	40,8 ± 5,3 (dias)	53%	82%

GC = Grupo controle;

GE = Grupo experimental.

## 5.2 Risco de Viés

Foi aplicada a ferramenta *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias* para a avaliação do risco de viés dos artigos (Quadro 1).

**Quadro 1:** Avaliação do Risco de Viés pelo Ferramenta “*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*”.

	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
Cervelli 2010	?	?	?	+	+	+	+
Moon 2019	+	+	+	-	+	+	+
Raposo 2016	?	?	?	+	+	+	-
Smith 2018	+	+	?	+	+	+	+
Smith 2020	+	+	?	+	+	+	-
Zollino 2018	+	?	+	+	+	+	?

Cervelli <sup>(48)</sup> e Raposo <sup>(50)</sup> et al não apresentaram informações o suficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento da amostra e nem sobre a ocultação de alocação, o que gera um risco de viés de seleção aumentado sobre a seleção. Além disso não foram descritas as medidas utilizadas para cegar tanto participantes quanto profissionais envolvidos na intervenção aplicada no participante do estudo, a falta de relatos leva a aumento do risco de viés de performance.

Moon <sup>(46)</sup> et al admitiram que o tamanho da amostra foi pequeno para garantir o poder estatístico do estudo, além disso não houve avaliação cega por parte dos pesquisadores, o que pode ter sub ou superestimado os resultados do estudo, caracterizando viés de performance.

Smith <sup>(47)</sup> et al declararam que o processo de desbridamento realizado no grupo intervenção foi feito tanto por uma equipe cirúrgica quanto por equipe de podologia sem a aplicação de anestesia. Essa diferença de agressividade na realização do procedimento pode ser um fator de confusão que fornece tendência inerente para o grupo intervenção e que não foi mitigado no desenho do estudo.

Zollino <sup>(49)</sup> et al admitiram que o tamanho da amostra foi pequeno para garantir a validade estatístico do estudo, além do estudo não ter ocultação de alocação bem informada pelos autores, o que leva a um risco de viés de seleção.

Nenhum estudo foi excluído após essa análise de risco de viés.

### 5.3 Síntese dos resultados individuais

Zollino *et al.*<sup>49</sup> realizaram o estudo na Itália e buscaram comparar o tempo de cicatrização e a segurança do uso de tecido adiposo no tratamento de úlceras venosas crônicas não cicatrizantes em relação a tratamento convencional. O estudo incluiu 32 pacientes portadores de úlceras cutâneas venosas nos membros inferiores com área superior a 8 cm<sup>2</sup> e dor crônica refratária, no qual o tratamento utilizado no grupo experimental foi a aplicação de desbridamento, lipoenxertia e curativos compressivos, enquanto que no grupo controle não foi aplicado o uso de tecido adiposo centrifugado. Após 24 semanas de follow up, o tempo de cicatrização, objetivo primário do ensaio clínico, foi estatisticamente significativo mais rápido com a aplicação de lipoenxerto  $17.5 \pm 7$  semanas contra  $24.5 \pm 4.9$  semanas no grupo controle ( $P=0.036$ ). Além disso a taxa de cicatrização também apresentou relevância estatística ( $P=0.036$ ), sendo maior no grupo tratado com lipoenxerto  $3,2 \pm 8,0$  (cm<sup>2</sup>/semana) do que no grupo tratado com terapia convencional  $0,2 \pm 0,4$  (cm<sup>2</sup>/semana). Paralelamente, a dor, medida através da escala *Numeric Pain Rating Scale* (NRS), reduziu após a primeira semana em uma taxa de  $2.7 \pm 2.0$  no grupo experimental contra  $6.6 \pm 3.0$  no grupo controle ( $P<0.01$ ). Porém, apesar da taxa de cura após 24 semanas ter sido maior proporcionalmente no grupo experimental (6/8) do que no grupo controle (4/8), não foi apresentada diferença estatisticamente significativa ( $P=0,608$ ). Nenhum evento adverso importante foi registrado. Não foi mencionada a avaliação econômica dos tratamentos utilizados.

Raposo *et al.*<sup>50</sup> realizaram o estudo na Itália e tiveram como objetivo comparar os benefícios clínicos da terapia de feridas cutâneas crônicas com lipoenxertia enriquecida com plasma enriquecido com plaquetas (PRP). O estudo traz o relato de 40 pacientes portadores de úlceras cutâneas de etiologias arterial, venosa, diabética e pós traumática, divididos em dois grupos aonde ambos foram tratados com os mesmos tipos de curativo, porém apenas o grupo

experimental foi tratado com lipoenxerto com plasma enriquecido com plaquetas (PRP). Ao final do estudo e 72 semanas de follow up, tanto o grupo controle quanto o grupo experimental obtiveram número de feridas totalmente cicatrizadas semelhantes, porém as taxas de cicatrização foram significativamente diferentes ( $P = 0.0257$ ):  $0,0890 \text{ cm}^2 \times \text{dia}$  e  $0,2287 \text{ cm}^2 \times \text{dia}$ , respectivamente, resultando em uma recuperação mais rápida para o grupo tratado com PRP, porém a proporção de feridas 100% cicatrizadas foi semelhante entre os dois grupos. Após o procedimento, alguns pacientes reclamaram de desconforto na região abdominal por alguns dias, mas não mais do que 1 semana, que é um efeito colateral comum de lipoaspiração, mas nenhum outro efeito colateral foi relatado. Não foi mencionada a avaliação econômica dos tratamentos utilizados.

Cervelli *et al.*<sup>48</sup> realizaram o estudo na Itália e analisaram uma amostra de 20 pacientes portadores de úlceras cutâneas pós traumáticas entre 23 e 63 anos, aonde o tratamento do grupo controle foi feito apenas com curetagem e aplicação de ácido hialurônico no leito das úlceras, enquanto que no grupo experimental o tratamento foi realizado com lipoenxertia enriquecida com PRP. Os autores mostraram que ferimentos tratados com solução de tecido adiposo com PRP apresentaram melhor cura do que aqueles tratados com métodos tradicionais, na verdade após 9,7 semanas, os pacientes do grupo experimental foram submetidos a uma taxa de reepitalização de  $97,8\% \pm 1,5\%$  em comparação com  $87,8\% \pm 4,4\%$  do grupo controle ( $P < 0.05$ ), evidenciando estatisticamente melhora na cicatrização tratada com lipoenxertia. Nenhum evento adverso importante foi registrado. Não foi mencionada a avaliação econômica dos tratamentos utilizados.

Smith *et al.*<sup>47</sup> realizaram o estudo no Reino Unido e conduziram um ensaio clínico com o objetivo de investigar a eficácia da terapia com lipoenxertia enriquecida com PRP para o tratamento de portadores de úlceras diabéticas, entre 18 e 90 anos, medindo entre  $0,5 \times 0,5 \text{ cm}^2$  e de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . O estudo avaliou o relato de 18 pacientes portadores de úlceras cutâneas diabéticas (pé diabético) que foram divididos em 3 grupos: O primeiro (controle) tratado com curativos convencionais, o segundo tratado com lipoenxertia e o terceiro tratado com lipoenxertia enriquecida com PRP. Não houve diferença entre nenhum dos grupos em termos de desfechos clínicos. O gasto médio total por paciente em curativos foi de £ 15,01 no grupo controle, £ 8,09 no grupo tratado com enxerto de gordura e £ 13,45 no grupo tratado com enxerto de gordura enriquecido com PRP, revelando o menor gasto da lipoenxertia em comparação a técnicas convencionais no tratamento de úlceras cutâneas. Foi relatado que três pacientes sofreram resposta inflamatória no local da úlcera, que foi cessada com o uso de antibióticos orais. Nenhum evento adverso importante foi registrado.

Moon *et al.*<sup>46</sup> realizaram o estudo na Coreia do Sul e buscaram propor examinar o potencial de um fármaco enriquecido com uma solução de células tronco derivadas de tecido adiposo. O estudo trouxe o relato de 39 pacientes portadores de úlceras cutâneas diabéticas (pé diabético), entre 18 e 80 anos, medindo entre 1 e 25 cm<sup>2</sup>, com pelo menos 4 semanas de história do ferimento na triagem. O tratamento do grupo controle se baseou em curativos inseridos em uma solução salina e com peróxido de hidrogênio, enquanto que o grupo experimental recebeu aplicação de uma folha de hidrogel medindo cerca de 5x5 cm contendo alogênicos com uma solução de células tronco derivadas de tecido adiposo. O tempo médio necessário para o fechamento completo da ferida foi de  $40,8 \pm 5,3$  dias no grupo tratamento e  $51,2 \pm 3,9$  dias no grupo controle, além disso a proporção de pacientes atingindo cicatrização completa na última semana do estudo (semana 12) foi de 82% naqueles tratados com hidrogel e 53% naqueles que receberam apenas o tratamento convencional ( $P = 0,053$ ). Por fim, sujeitos no grupo de tratamento mostraram fechamento completo da ferida significativamente mais rápido do que aqueles no grupo controle ( $P = 0,033$ ). Os resultados que mostram que o tratamento experimental é estatisticamente eficaz e seguro para tratar úlceras de pé diabético não isquêmicas. Nenhum evento adverso importante foi registrado. Não foi mencionada a avaliação econômica dos tratamentos utilizados.

Todos os estudos utilizaram a técnica de Coleman como técnica para realizar a liposucção. <sup>(46-50)</sup>

## 6. Discussão

A presente revisão sistemática foi realizada com seis ensaios clínicos, entre 2016 e 2020, com amostra total de 151 pacientes, retirados de países como Itália, Reino Unido e Coréia do Sul, portadores de úlceras cutâneas, visando comparar os desfechos clínicos-cirúrgicos sobre o uso de lipoenxertia e as técnicas convencionais no tratamento de úlceras cutâneas crônicas. Este estudo representa muita relevância para a comunidade médica, visto que as bases literárias que apoiam um efeito benéfico das intervenções envolvendo tecido adiposo no tratamento de feridas complexas são mínimas. Existem poucas revisões sistemáticas sobre o tema estudado e nenhuma abrangendo apenas ensaios clínicos, o que impossibilita a padronização de protocolos para utilização da lipoenxertia como alternativa na medicina integrativa. Porém, a base de evidências ser escassa, o potencial regenerativo apresentado pelo enxerto de gordura, justifica a importância do aumento no número de estudos com o intuito de estabelecer o enxerto de gordura como alternativa a métodos convencionais como enxertos e retalhos.

O tempo de cicatrização foi estatisticamente menor no tratamento por lipoenxertia em relação à métodos convencionais nos estudos de *Moon et al*<sup>46</sup>, *Smith et al*<sup>47</sup>, *Zollino et al*<sup>49</sup> e *Rapasio et al*<sup>50</sup>, o que pode ser explicado pelas propriedades regenerativas do tecido adiposo. Isso condiz com o estudo de *Stasch et al*<sup>44</sup>, que demonstrou redução de 50% no tempo de reepitalização utilizando a lipoenxertia autóloga em comparação ao uso de curativos compressivos ( $p < 0.05$ ). Existem algumas explicações sobrepostas para a influência do tempo de cicatrização com uso da gordura na medicina regenerativa. Primeiramente a gordura contém derivado de células de tecido adiposo (ADSCs), que ao contrário das células-tronco derivadas dos ossos, são facilmente obtido e pode ser enxertado diretamente sem a necessidade de cultura ou expansão (*Smith et al*<sup>47</sup>). Segundo, o tecido adiposo também é rico em fatores de crescimento e citocinas, que estimulam a cura através da migração celular, redução da inflamação e angiogênese. No entanto, esses achados, embora promissores, devem ser interpretados à luz da qualidade das evidências disponíveis, e outros estudos maiores são necessários para ratificar a determinar a eficácia da lipoenxertia como tratamento definitivo.

Com base nos resultados encontrados, a técnica mais utilizada na realização do procedimento da retirada da gordura é a de Coleman. Isso foi visto nos estudos de *Cervelli et al*<sup>48</sup> e *Zollino et al*<sup>49</sup> e confirmados na literatura por *Malik et al*<sup>51</sup> que encontraram que a retirada de gordura por esse método é segura, minimamente invasivo e bem tolerados pelos pacientes, visto que não houve complicações gerais relacionadas ou efeitos colaterais, além de ser fácil de se executar, altamente reproduzível e barato. Já o estudo de *Rapasio et al*<sup>50</sup>, além de apresentou

resultados semelhantes, visto que a técnica do procedimento para extração da gordura leva 45 minutos e com mínimos efeitos negativos, salvo alguns pacientes reclamaram de desconforto na região abdominal por alguns dias, porém não mais do que 1 semana, já que é um efeito colateral comum da lipoaspiração, mas nenhum outro efeito colateral foi relatado. Embora a técnica de Coleman represente a técnica padronizada para lipoenxertia, existem variações com a intenção de delas que tem recebido atenção considerável é a lipotransferência assistida por células (CAL). Na CAL, as células derivadas de tecido adiposo purificadas ou os componentes celulares mistos da fração vascular do estroma são adicionados ao tecido lipoaspirado processado antes da aplicação.

Não houveram relatos de sinais clínicos óbvios de rejeição da lipoenxertia, como eritema, sinais inflamatórios locais ou sinais visíveis de necrose. Também não foram sinalizados eventos adversos graves diretamente relacionados a lipoenxertia, embora o estudo realizado por Smith *et al*<sup>47</sup> ter relatado que três pacientes sofreram resposta inflamatória no local da úlcera, que foi cessada com o uso de antibióticos orais. Além disso, o estudo realizado por Moon *et al*<sup>46</sup> relatou que dois pacientes apresentaram recorrência da úlcera dentro do período de seis meses após a conclusão do estudo, embora essas feridas terem eventualmente sarado. Isso é corroborado pela revisão sistemática utilizando estudos de coorte por Malik *et al*<sup>51</sup>, aonde nove estudos relataram se havia complicações relacionadas ao local de doação ou recepção de lipotransferência, houve 1 hematoma e 1 paciente necessitou de enxerto de pele adicional.

Em relação ao custo médio da troca de curativos, não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre pacientes submetidos a lipoenxertia e aqueles submetidos a tratamentos convencionais. O estudo de Smith *et al*<sup>47</sup> revelou que a variação percentual no preço no grupo controle e em ambos os grupos de tratamento apresentou elevação nas primeiras seis semanas, depois de mostra diminuição na décima segunda semana, aonde os grupos tratados com lipoenxertia apresentaram maior estabilidade. O gasto médio total por paciente em curativos foi de £ 15,01 no grupo controle, £ 8,09 no grupo tratado com enxerto de gordura e £ 13,45 no grupo tratado com enxerto de gordura enriquecido com PRP, revelando o menor gasto e melhor custo benefício da lipoenxertia em comparação a técnicas convencionais no tratamento de úlceras cutâneas. Entretanto, esse critério mostra uma maior heterogeneidade, dado ao pequeno número dos pacientes e necessidade de mais estudos na literatura que demonstrem o custo por trás do uso da gordura como terapia regenerativa.

A melhora na qualidade de vida apresentou diferenças entre o grupo tratado com técnicas convencionais e no grupo tratado com lipoenxertia, com maior índice de satisfação

para o segundo. Isso foi observado no estudo de Smith *et al*<sup>47</sup>, que utilizou o questionário *Health Related Quality of Life* (HRQoL) para avaliar a satisfação dos pacientes sobre a qualidade de vida, antes e depois dos estudos. De maneira semelhante, *Momeni et al*<sup>32</sup> mostrou que o uso de lipoenxertia em pacientes queimados resultou em melhor qualidade de vida, enquanto que pacientes submetidos a terapia com curativos compressivos apresentaram limitações como dor, odor fétido, vazamento de exsudato, redução de mobilidade e efetividade no trabalho. Foi observado, sem surpresa, que pacientes que tiveram úlceras curadas pontuaram melhor do que aqueles que não cicatrizaram. Também foi ilustrado que ambos os grupos intervenção tenderam a ter pontuações maiores do que o grupo controle após o ensaio, mostrando maior satisfação com o tratamento inovador. Esses resultados, apesar de promissores, devem ser interpretados com cuidado, dado o baixo número de participantes e não permitem quaisquer conclusões definitivas.

Como limitações dessa revisão, a principal delas foi a pequena quantidade de pacientes envolvidos no tamanho amostral, visto que os estudos incluídos são ensaios clínicos randomizados em fases iniciais, possibilitando a presença do viés de acurácia. Ainda, dos seis estudos incluídos, quatro deles admitiram que não foi possível garantir a presença do duplo cegamento durante a realização dos procedimentos de cuidados com as úlceras. Outra limitação foi a variação do tempo de *follow-up* entre os estudos (12 semanas a 18 meses), não sendo o ideal para a coleta dos desfechos clínicos tardios, taxa de cicatrização e área de ferida. No entanto, esta é uma importante área de pesquisa emergente que pode ter um impacto significativo na saúde pública, dada a complexidade no manejo de úlceras cutâneas e a falta de alternativas com boa relação custo-benefício. Além disso, a maioria dos estudos incluídos usam estratégias semelhantes e com efeitos significativos; portanto, é importante discutir esses estudos iniciais quanto a ajudar os pesquisadores a projetar estudos futuros neste tópico.

Os resultados e informações encontrados na presente revisão sistemática permitem que os médicos que atendem pacientes portadores de úlceras cutâneas, a partir da comparação entre vantagens e desvantagens, utilizem a lipoenxertia no manejo de feridas. Ainda, os dados podem ser utilizados como base para auxiliar na formação de futuros *guidelines* para o manejo da úlcera cutânea tratada com lipoenxertia, sugerindo-se um estudo específico do emprego dessa técnica para tratamento de feridas e a avaliação de custos financeiros.

## **7. Declaração de conflito de interesses e financiamento**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse potenciais com respeito à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo. Os autores não receberam apoio financeiro para a pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

## **8. Conclusão**

Apesar do número limitado de estudos que avaliam os efeitos terapêuticos da lipoenxertia na cicatrização de úlceras cutâneas, os resultados desta revisão sistemática mostraram direções encorajadoras. No entanto, algumas considerações devem ser levadas em conta para futuros ensaios clínicos que testem as propriedades regenerativas do enxerto de gordura no campo das feridas cutâneas. Primeiramente, as descobertas encontradas nesse estudo devem ser interpretadas à luz da qualidade de evidências disponíveis, visto que os artigos incluídos são ensaios clínicos em fases iniciais, são necessários estudos maiores para determinar com precisão a eficácia do tratamento com tecido adiposo. Além disso, os indivíduos que sofrem dor são extremamente vulneráveis ao efeito placebo. Assim, estudos com metodologias mais rigorosas, incluindo projetos duplo-cegos devem ser considerados. Por fim, é importante identificar qual técnica de lipoenxertia autóloga é superior para a cicatrização de ferida, afim de se estabelecer futuros guidelines e se isso varia de acordo com as características da ferida. Com base nesta revisão, mesmo que os dados disponíveis ainda sejam limitados, o uso do enxerto de gordura parece representar uma ferramenta segura e barata no tratamento de úlceras cutâneas em relação a outras terapias convencionais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Gharibi KA, Sharstha S, Al-Faras MA. Cost-effectiveness of wound care a concept analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(4):e433–9.
2. Smith OJ, Kanapathy M, Khajuria A, Prokopenko M, Hachach-Haram N, Mann H, et al. Systematic review of the efficacy of fat grafting and platelet-rich plasma for wound healing. *Int Wound J*. 2018;15(4):519–26.
3. Neligan ERJLP. *Plastic Surgery 4th Edition*. 2017. 1040 p.
4. Smith OJ, Kanapathy M, Khajuria A, Prokopenko M, Hachach-Haram N, Mann H, et al. Protocol for a systematic review of the efficacy of fat grafting and platelet-rich plasma for wound healing. *Syst Rev*. 2017;6(1):1–6.
5. Balducci, Stefano, Sacchetti, Massimo, Haxhi, Jonida, Orlando, Giorgio, D’Errico, Valeria, Fallucca, Sara, Menini, Stefano, Pugliese G. Physical Exercise as therapy for type II diabetes. *Diabetes Metab Res Rev [Internet]*. 2014;32(30):13–23. Available from: <http://libweb.anglia.ac.uk/>
6. Game FL, Jeffcoate WJ. Dressing and diabetic foot ulcers: A current review of the evidence. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3):158S-164S.
7. Coleman SR. Structural fat grafting: More than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(3 SUPPL.):108–20.
8. Practice C, Ueberreiter K. Autologous fat tissue transfer. *Autologous fat tissue transfer*. 2019.
9. Smith OJ, Jell G, Mosahebi A. The use of fat grafting and platelet-rich plasma for wound healing: A review of the current evidence. *Int Wound J*. 2019;16(1):275–85.
10. Fettransplantation A, Eine U. Autologous Fat Grafting for Scleroderma-Induced Digital Ulcers . An Effective Technique in Patients with Systemic Sclerosis. :242–7.
11. Rigotti G, Marchi A, Galiè M, Baroni G, Benati D, Krampera M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: A healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(5):1409–22.
12. Mangano A, Albertin A, Mangano A, La Colla L. Temporal hollowing following coronal incision: A prospective, randomized, controlled trial - Statistics are crucial for drawing adequate conclusions in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(1):312–3.
13. Caviggioli F, Klinger FM, Vinci V, Corneigliani G, Klinger M. Treatment of chronic posttraumatic leg injury using autologous fat graft. *Case Rep Med*. 2012;2012:1–5.
14. Marino G, Moraci M, Armenia E, Orabona C, Sergio R, De Sena G, et al. Therapy with autologous adipose-derived regenerative cells for the care of chronic ulcer of lower limbs in patients with peripheral arterial disease. *J Surg Res [Internet]*. 2013;185(1):36–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.05.024>

15. 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. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):302–12.
16. Luck J, Smith OJ, Malik D, Mosahebi A. Protocol for a systematic review of autologous fat grafting for wound healing. *Syst Rev*. 2018;7(1):1–5.
17. C.Neligan P. *Plastic Surgery 4th Edition*. Elsevier, editor. 2012.
18. Kaye BB, Ennis WM. Classification of wounds and their treatment. *Am J Surg*. 1943;59(1):94–8.
19. Bash E. *Guia de Feridas*. PhD Propos. 2015;1:1–45.
20. Bellini E, Grieco MP, Raposio E. The science behind autologous fat grafting. *Ann Med Surg [Internet]*. 2017;24:65–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.11.001>
21. Robert Lanza, Robert Langer JV. *Principals os Tissue Engineering 4th*. 2014.
22. S. Rajendran. *Advanced Textiles for Wound Care*. 2009.
23. *Wound Repair: Basic Biology to Tissue Engineering*. *Wound Repair: Basic Biology to Tissue Engineering*. In.
24. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014;130(4):333–46.
25. Azzena B, Mazzoleni F, Abatangelo G, Zavan B, Vindigni V. Autologous platelet-rich plasma as an adipocyte in vivo delivery system: Case report. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32(1):155–8.
26. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):401–24.
27. BRASIL M da SS de P de SD de AB. *Manual de Conduatas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas [Internet]*. *Cadernos de Reabilitação em Hanseníase*. 2002. 1.55. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_feridas\\_final.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_feridas_final.pdf)
28. De Araújo Farias Dias TY, Costa IKF, De Góes Salvetti M, Mendes CKTT, De Vasconcelos Torres G. Influences of health care services and clinical characteristics on the quality of life of patients with venous ulcer. *ACTA Paul Enferm*. 2013;26(6):529–34.
29. Finlayson KJ, Courtney MD, Gibb MA, O'Brien JA, Parker CN, Edwards HE. The effectiveness of a four-layer compression bandage system in comparison with Class 3 compression hosiery on healing and quality of life in patients with venous leg ulcers: A randomised controlled trial. *Int Wound J*. 2014;11(1):21–7.
30. Bhattacharya S, Mishra R. Pressure ulcers: Current understanding and newer modalities of treatment. *Indian J Plast Surg*. 2015;48(1):4–16.
31. Heyer K, Augustin M, Protz K, Herberger K, Spehr C, Rustenbach SJ. Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: Systematic review and meta-analysis. *Dermatology*. 2013;226(2):172–84.
32. Momeni M, Fallah N, Bajouri A, Bagheri T, Orouji Z, Pahlevanpour P, et al. A

- randomized, double-blind, phase I clinical trial of fetal cell-based skin substitutes on healing of donor sites in burn patients. *Burns* [Internet]. 2019;45(4):914–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.10.016>
33. Dumville JC, O’Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9).
  34. Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2007;335(7613):244–8.
  35. Bergin S, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1).
  36. Singh A, Halder S, Menon GR, Chumber S, Misra MC, Sharma LK, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on hydrocolloid occlusive dressing versus conventional gauze dressing in the healing of chronic wounds. *Asian J Surg* [Internet]. 2004;27(4):326–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60061-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60061-0)
  37. Da Silva VZ, Neto AA, De Souza Horácio G, De Andrade GAM, Procópio LD, Coltro PS, et al. Evidences of autologous fat grafting for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(9):862–6.
  38. François S, Mouiseddine M, Mathieu N, Semont A, Monti P, Dudoignon N, et al. Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model. *Ann Hematol*. 2007;86(1):1–8.
  39. Agay D, Scherthan H, Forcheron F, Grenier N, Hérodin F, Meineke V, et al. Multipotent mesenchymal stem cell grafting to treat cutaneous radiation syndrome: Development of a new minipig model. *Exp Hematol*. 2010;38(10):945–56.
  40. Vallières K, Laterreur V, Tondreau MY, Ruel J, Germain L, Fradette J, et al. Human adipose-derived stromal cells for the production of completely autologous self-assembled tissue-engineered vascular substitutes. *Acta Biomater*. 2015;24:209–19.
  41. Khouri RK, Khouri RK. Current clinical applications of fat grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(3):466E–486E.
  42. van Dongen JA, Harmsen MC, van der Lei B, Stevens HP. Augmentation of dermal wound healing by adipose tissue-derived stromal cells (ASC). *Bioengineering*. 2018;5(4):1–13.
  43. Cervelli V, Gentile P, Grimaldi M. Regenerative surgery: Use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33(3):340–5.
  44. Stasch T, Hoehne J, Huynh T, De Baerdemaeker R, Grandel S, Herold C. Débridement and Autologous Lipotransfer for Chronic Ulceration of the Diabetic Foot and Lower Limb Improves Wound Healing. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(6):1357–66.
  45. Coleman WP. Fat Transplantation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2008;16(4):451–8.
  46. Moon KC, Suh HS, Kim KB, Han SK, Young KW, Lee JW, et al. Potential of allogeneic adipose-derived stem cell–hydrogel complex for treating diabetic foot ulcers. *Diabetes*. 2019;68(4):837–46.
  47. Smith OJ, Leigh R, Kanapathy M, Macneal P, Jell G, Hachach-Haram N, et al. Fat

- grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A feasibility-randomised controlled trial. *Int Wound J.* 2020;(May):1–17.
48. Cervelli V, Gentile P, De Angelis B, Calabrese C, Di Stefani A, Scioli MG, et al. Application of enhanced stromal vascular fraction and fat grafting mixed with PRP in post-traumatic lower extremity ulcers. *Stem Cell Res [Internet].* 2011;6(2):103–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scr.2010.11.003>
  49. ZOLLINO I, CAMPIONID, SIBILLA MG, TESSARI M, MALAGONI AM, ZAMBONI P. A phase II randomized clinical trial for the treatment of recalcitrant chronic leg ulcers using centrifuged adipose tissue containing progenitor cells. *Cytotherapy [Internet].* 2019;21(2):200–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.10.012>
  50. Raposio E, Bertozzi N, Bonomini S, Bernuzzi G, Formentini A, Grignaffini E, et al. Adipose-derived stem cells added to platelet-rich plasma for chronic skin ulcer therapy. *Wounds.* 2016;28(4):126–31.
  51. Malik D, Luck J, Smith O, Mosahebi A. A systematic review of autologous fat grafting in the treatment of acute and chronic cutaneous wounds. 2020, *Plastic and Reconstructive Surgery - Global open:* 1-11.