

# Uso de células-tronco adultas de tecido adiposo na cicatrização da pele: estudo controlado, randomizado

*Adipose tissue mature stem cells on skin healing: controlled randomized study*

PEDRO DJACIR ESCOBAR  
MARTINS<sup>1</sup>

CARLOS OSCAR UEBEL<sup>2</sup>

DENISE CANTARELLI

MACHADO<sup>3</sup>

JEFFERSON BRAGA DA SILVA<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Fatores que diferenciam a cicatrização fetal e a do adulto instigam a possibilidade de manipulação das soluções de continuidade da pele. Este estudo teve como objetivo avaliar se o uso de células-tronco adultas do tecido adiposo é benéfico à cicatrização da pele. **Métodos:** Estudo controlado, randomizado, para o qual foram selecionadas 18 pacientes, considerando-se critérios de inclusão e exclusão. As células-tronco adultas utilizadas eram autólogas, extraídas do tecido adiposo da região infraumbilical, precedendo a realização da abdominoplastia. Essas células, antes da síntese da pele, foram implantadas na derme da ferida operatória, na região suprapúbica. A avaliação dos resultados foi realizada com base na escala de Draaijers, por três avaliadores médicos cegados, e pelas próprias pacientes, por autoavaliação. Foi realizada, também, avaliação fotométrica por fotografia digital. **Resultados:** Dentre as 18 pacientes operadas, sob o ponto de vista cirúrgico, 17 (94,4%) apresentaram resultados excelentes ou bons e uma (5,5%) apresentou deiscência de sutura, considerado mau resultado. Quanto à cicatrização da pele na área pesquisada, à avaliação fotométrica, não houve diferença estatisticamente significativa; à autoavaliação pelas pacientes, os resultados atingiram nível de significância a favor da intervenção com células-tronco ( $P = 0,12$ ); e à avaliação pelos médicos, foi atingido nível de significância a favor da intervenção por células-tronco ( $P = 0,003$ ). Considerando-se todas as avaliações realizadas (médicos, pacientes e fotométrica), foi encontrada diferença estatisticamente significativa favorável ao implante de células-tronco adultas do tecido adiposo ( $P < 0,001$ ). **Conclusões:** Os resultados da cicatrização da pele, após implante de células-tronco adultas derivadas de tecido adiposo, foram satisfatórios.

**Descritores:** Células-tronco. Cicatrização. Abdome/cirurgia.

## ABSTRACT

**Background:** Factors that differentiate the fetal wound healing compared to adult instigate the possibility of manipulating skin scarring. This study aimed at evaluating if the use of adult stem cells from adipose tissue is beneficial for skin healing. **Methods:** Randomized controlled trial including 18 selected patients, considering inclusion and exclusion criteria. The adult stem cells used were autologous, extracted from the adipose tissue at infraumbilical region, preceding the abdominoplasty. These cells were implanted before synthesis of the skin into the dermis of the wound in the suprapubic region. The evaluation of the results was performed using the scale of Draaijers, with three blinded physicians and the patients themselves for self-assessment. It was also held with photometric evaluation by digital photography. **Results:** Of the 18 operated patients, considering the surgical result, 17 (94.4%) had excellent or good results and one (5.5%) had a wound dehiscence, considered as poor outcome. Considering skin healing in the searched area, in the photometric evaluation, there was no statistically significant difference; the results of the self-assessment by patients reached a significance level in favor of intervention by stem cells ( $P = 0.12$ ); and at the evaluation by physicians the results reached a significance level in favor of intervention by stem cells ( $P = 0.003$ ). Considering all assessments (physicians, patients, and photometric) it was found a statistically significant difference in favor of the implant with adult stem cells from adipose tissue ( $P < 0.001$ ). **Conclusions:** The results of skin healing after implantation of adult stem cells derived from adipose tissue were satisfactory.

**Keywords:** Stem cells. Wound healing. Abdomen/surgery.

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Artigo submetido pelo SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBCP.

Artigo recebido: 28/5/2011  
Artigo aceito: 19/8/2011

1. PhD em Clínica Cirúrgica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), chefe do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas da PUCRS, membro titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP), Porto Alegre, RS, Brasil.
2. PhD em Clínica Cirúrgica pela PUCRS, membro titular da SBCP, preceptor do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. PhD em Imunologia Celular pela University of Sheffield, Reino Unido, coordenadora do Centro de Terapia Celular do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Professor livre-docente, ex-presidente da Sociedade Brasileira de Microcirurgia Reconstructiva; ex-presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia da Mão, Porto Alegre, RS, Brasil.

## INTRODUÇÃO

Desde a época dos egípcios, os cirurgiões se preocupam com as feridas e sua cicatrização, como foi evidenciado no papiro de Edwin S. Smith<sup>1</sup>. O fechamento da ferida operatória é condição básica para o sucesso da cirurgia.

É imprescindível ao médico o conhecimento do processo de cicatrização para bem manipular os tecidos, a fim de conseguir um resultado ideal. As fases da cicatrização são divididas em inflamatória, proliferativa e de maturação<sup>2,3</sup>. A fase inflamatória ou reativa dura em torno de quatro dias e tem início a partir do momento em que ocorre a lesão. A fase proliferativa ou regenerativa, que acontece desde o quarto dia, perdura por cerca de dez dias. A derradeira fase, a de maturação, é a mais prolongada e pode ir do oitavo dia ao sexto mês ou mais. Nessa fase, a tensão da cicatriz aumenta rapidamente em uma semana a seis semanas, podendo atingir seu platô de maturação em torno de um ano de evolução.

Em um conjunto tão complexo de acontecimentos, vários fatores podem interferir no processo de cicatrização e em sua evolução, como infecção, isquemia tecidual local, diabetes melito, radiação, desnutrição, medicamentos exógenos e deficiência de sais minerais e vitaminas<sup>3</sup>.

A cicatriz pode ser considerada adequada, inadequada ou proliferativa. Esses resultados são determinados pela síntese do colágeno e pelo equilíbrio de sua degradação. Se esse equilíbrio se inclinar em qualquer direção, o resultado não será satisfatório. Nas feridas crônicas, a degradação de colágeno é maior que sua síntese, enquanto nas cicatrizes proliferativas, hipertróficas ou queloidais, ocorre o inverso, ou seja, a deposição do colágeno excede a degradação<sup>3</sup>.

Estudos em fetos humanos, operados *in utero*, evidenciam que, após o nascimento, as cicatrizes eram mínimas ou imperceptíveis<sup>4</sup>. Lin et al.<sup>5</sup> concluíram que os fibroblastos fetais permaneciam fiéis a seus fenótipos, mesmo quando transplantados para o adulto. Esse processo cicatricial se desenvolve com ausência inflamatória, tendo como resultado cicatriz não aparente. Segundo Estes et al.<sup>6</sup>, na ferida do feto, os fibroblastos não desenvolvem estado de ativação (miofibroblastos) até uma fase tardia da gestação. Bullard et al.<sup>7</sup> evidenciaram que os fibroblastos dérmicos apresentam colagenase intersticial bem mais significativa nas feridas dos fetos que nas dos adultos. Há evidências de que ocorrem menor inflamação e diminuição do acúmulo de colágeno na cicatrização fetal, comparativamente ao adulto. Esses fatos instigam a possibilidade de manipulação da solução de continuidade da pele no adulto, visando a limitar a intensidade do processo inflamatório e, assim, obter melhor resultado da cicatriz.

Cirurgiões plásticos, em especial, têm sua atenção direcionada para a cicatrização cutânea. Em suas intervenções cirúrgicas, procuram dissimular as cicatrizes, posicionando-as de acordo com as linhas de força da pele, em locais que

não possam ser visualizadas ou que sejam minimamente perceptíveis. Quando as cicatrizes estão situadas em locais constantemente expostos, como na face, utilizam condutas ou medidas terapêuticas e cosméticas para dissimular, tornando-as menos perceptíveis<sup>3,8-11</sup>.

Os progressos nos estudos da biologia celular e molecular poderão causar grande impacto no entendimento do processo cicatricial e sua aplicação clínica. As pesquisas com células-tronco estão fazendo avançar o conhecimento para entender como as células danificadas são substituídas por células saudáveis, em organismos adultos<sup>12,13</sup>. Essa é uma área de intensa pesquisa acadêmica e aplicada. A utilização de células-tronco para o tratamento de doenças, conhecida como medicina regenerativa<sup>13</sup>, tem evoluído muito. As células-tronco são fundamentais, não só para coordenar a formação dos órgãos desde a fase embrionária até o indivíduo adulto, mas também pelo seu papel na regeneração e no reparo dos tecidos.

Embora existam vários critérios propostos para definir células-tronco, resumidamente, elas devem ser células indiferenciadas capazes de proliferação, autorrenovação, produção de inúmeras células funcionalmente diferenciadas, e regeneração de tecidos após uma lesão<sup>14</sup>. Do ponto de vista terapêutico, considerando aspectos éticos e legais, pesquisadores têm realizado seus estudos com células-tronco, principalmente aquelas derivadas do estroma da medula óssea<sup>15-18</sup>. Estudos mais recentes comprovaram que essa população celular também pode ser isolada do tecido adiposo<sup>19-22</sup>, coletado por meio de lipoaspiração<sup>23,24</sup>. Alguns autores preferem não utilizar o termo *stem cells*, referindo-se a esse material do tecido adiposo como *processed lipo-aspirate (PLA) cells* ou *adipose derived adult stem cells (ADAS)*<sup>20,21,25,26</sup>.

As facilidades de obtenção estimulam a pesquisa em ensaios clínicos com células-tronco autólogas, extraídas do tecido adiposo. O presente estudo tem por objetivo avaliar as repercussões dessas células na cicatrização da pele humana.

## MÉTODO

### Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi aprovada, em 24/11/2005, Protocolo nº 05/02789, pela Comissão de Ética do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS – Porto Alegre, RS).

Todas as pacientes que participaram deste estudo assinaram Termo de Consentimento Informado.

### Procedimentos

Nas pacientes desta pesquisa, foram utilizadas, exclusivamente, células obtidas de tecido adiposo autólogo. Sua implantação não causou modificações na sequência cirúrgica nem acréscimo significativo na duração do procedimento proposto.

A coleta do tecido adiposo era realizada em período máximo de 5 minutos, previamente à abdominoplastia. O implante das células-tronco adultas do tecido adiposo teve duração similar. A separação dessas células, com duração semelhante à da abdominoplastia, foi efetuada no Centro de Terapia Celular do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS, simultaneamente ao ato cirúrgico.

Os critérios de inclusão considerados foram: pacientes do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas da PUCRS, com indicação de abdominoplastia, pele branca, sexo feminino, faixa etária entre 30 e 45 anos, que já tivessem filhos e sem estrias na região supraumbilical.

Os critérios de exclusão considerados foram: tabagismo, história de cicatriz hipertrófica ou quelóide, diabetes melito, qualquer doença da pele ou tecido conjuntivo, cicatriz supraumbilical prévia, uso prolongado de corticoide, quimioterapia ou radioterapia prévias, pós-emagrecimento na obesidade, infecção, hematoma, seroma ou deiscência no pós-operatório de abdominoplastia, e desistência da participação de paciente no decorrer da pesquisa.

Todas as pacientes que fizeram parte deste estudo foram operadas pelo mesmo cirurgião, e em todas foi executada a mesma técnica cirúrgica<sup>27,28</sup>, que consistiu de lipoaspiração da região infraumbilical seguida de abdominoplastia. Esses dois procedimentos, pelo fato de serem realizados no mesmo ato cirúrgico, facilitaram a produção da cicatriz objeto desta pesquisa e a obtenção do tecido adiposo de onde foram retiradas células-tronco adultas.

Previamente à abdominoplastia, foram colhidos, por lipoaspiração, 30 ml de tecido adiposo da região infraumbilical, onde há importante concentração de células-tronco adultas<sup>29</sup>. A lipoaspiração foi realizada com seringa descartável de 50 ml e cânula com calibre de 4 mm e 25 cm de comprimento. Para evitar qualquer modificação no tecido adiposo, esse procedimento foi executado sem nenhuma infiltração no local (*dry procedure*)<sup>24</sup>. Esse tecido adiposo foi encaminhado, na própria seringa e em condições estéreis, para o Centro de Terapia Celular do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS, para que se procedesse à extração das células-tronco adultas, enquanto a cirurgia era realizada (Figura 1).

### Técnica Cirúrgica

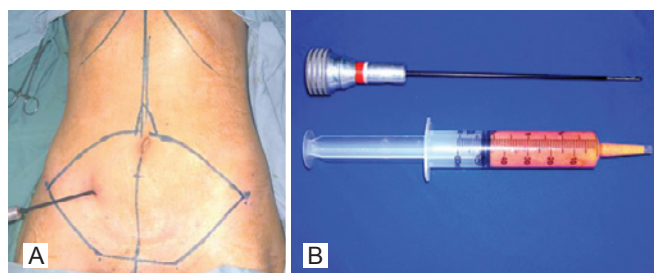
Todas as pacientes foram operadas sob anestesia peridural, com punção no espaço peridural L3-L4, injetando-se 150 mg de cloridrato de ropivacaína 0,75% e 100 mg de citrato de fentanila. No transoperatório, a paciente foi sedada com midazolam 15 mg, por via endovenosa, em doses fracionadas.

Na abdominoplastia, foi seguida a mesma sequência cirúrgica, em todos os casos: ressecção prévia, em monobloco, do retalho de pele e tecido celular subcutâneo da região infraumbilical, na área que vai da cicatriz umbilical à região pubiana, situada entre as duas espinhas ilíacas

ântero-superiores<sup>27,28</sup> (Figura 2). Em seguida, foi realizado o descolamento justa-aponeurótico do retalho dermogorduroso supraumbilical, até a altura das costelas e apêndice xifoide. Na sequência, foi reposicionada a parede musculoaponeurótica do abdome por meio de plicatura com pontos separados de mononáilon 2.0 (Ethicon®). A cicatriz umbilical foi fixada, com pontos de mononáilon 4.0 (Ethicon®), na parede musculoaponeurótica e suturada com o mesmo fio, na pele do retalho dermo-adiposo supraumbilical que fora tracionado até a borda pubiana da incisão operatória, em sua nova posição. Para concluir a abdominoplastia, foi realizada a síntese das bordas superior e inferior da ferida operatória, em todos os planos. Dessa síntese resultava a cicatriz da abdominoplastia, na qual foi realizada a pesquisa com células-tronco adultas de tecido adiposo (Figura 3).

Na sutura da pele, sempre foi seguida uma mesma conduta, ou seja, fio mononáilon 4.0 (Ethicon®) na camada subdérmica e fio mononáilon 3.0 (Ethicon®) no tecido celular subcutâneo e na sutura intradérmica.

Em todas as pacientes, um dreno por sucção 1/4 (Drenoplass®) foi colocado, por contraincisão inferior, na região pubiana. O propósito dessa drenagem foi evitar coleções que



**Figura 1** – Lipoaspiração com seringa. Em A, demarcação do retalho de pele e tecido celular subcutâneo a ser ressecado. Em B, cânula para lipoaspiração e seringa com tecido adiposo.



**Figura 2** – Ressecção prévia: retalho infraumbilical ressecado, em monobloco, previamente ao descolamento supraumbilical.



**Figura 3** – Cicatriz suprapúbica: local do uso de células-tronco adultas do tecido adiposo em ambas as bordas da ferida operatória, randomizada em relação aos lados da linha média.

pudessem distender a pele e alterar a tensão nas linhas de sutura no local da pesquisa.

#### Obtenção das Células-Tronco Adultas do Tecido Adiposo

A extração das células-tronco adultas do tecido adiposo foi realizada no Centro de Terapia Celular do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS, como segue: 20 ml de tecido adiposo foram divididos em dois tubos e lavados com 40 ml de *Dulbecco's Phosphate Buffered Saline* (DPBS; Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, Estados Unidos) contendo 2% (v/v) de soro fetal bovino (FBS; Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, Estados Unidos) para retirada das hemácias. A suspensão foi centrifugada a 450 x g, por 5 minutos. O tecido adiposo foi transferido para um novo tubo, em que foram acrescentados 0,015% (p/v) de colagenase (Sigma Corp., St. Louis, MO, Estados Unidos) diluída em DPBS em um total de 50 ml. O tubo foi colocado em um agitador orbital e incubado a 37°C por 45 minutos, até dissociação completa do tecido. A colagenase foi inativada com meio de cultura *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM – Invitrogen Corp. Carlsbad, CA, Estados Unidos), contendo 10% (v/v) de FBS, e a solução foi dividida em dois tubos. As células foram centrifugadas a 1.200 x g por 10 minutos e o sobrenadante foi descartado. As células foram ressuspensas com 10 ml de DPBS contendo 10% (v/v) de FBS, seguido de nova centrifugação para lavagem. A seguir, foi realizada a quantificação do número total de células no hemocítometro. As células foram ressuspensas em soro fisiológico em densidade de  $5 \times 10^8$  células por ml para infiltração na cicatriz.

Citometria de fluxo foi realizada com os seguintes anticorpos: CD73, CD105 e CD117. As amostras foram analisadas em um citômetro de fluxo FACScalibur (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA, Estados Unidos).

Uma alíquota de 100  $\mu$ l da suspensão de células-tronco adultas do tecido adiposo foi utilizada para a caracterização das populações celulares. Foram acrescentados 20  $\mu$ l de cada anticorpo e a solução foi incubada à temperatura ambiente, por 30 minutos, no escuro. A amostra foi centrifugada a 200 x g, por 5 minutos, e o sobrenadante foi descartado. A amostra foi lavada com 2 ml de PBS (0,1% de azida sódica e 1% de FBS) por centrifugação a 200 x g, por 5 minutos. O sobrenadante foi descartado e as células foram ressuspensas com 500  $\mu$ l de PBS.

#### Uso de Células-Tronco Adultas de Tecido Adiposo na Cicatriz

Para a realização dessa pesquisa, foi selecionado o segmento situado na região suprapúbica, no local da cicatriz da abdominoplastia, demarcando-se 5 cm para cada lado da linha média (Figura 3). O implante de células-tronco adultas de tecido adiposo foi randomizado em relação aos lados, sem o conhecimento das pacientes e dos observadores.

Antes da síntese da pele, as células-tronco adultas do tecido adiposo suspensas em soro fisiológico foram implantadas na derme da ferida operatória. Previamente ao início da pesquisa com as pacientes selecionadas, foi calculado o volume necessário para abranger a superfície de 1  $\text{cm}^2$  da pele, injetando-se azul de metileno na derme. Verificou-se que cada 0,5 ml abrange 1  $\text{cm}^2$  da pele (Figuras 4 e 5).

No lado randomizado, em ambas as bordas da ferida operatória, foram injetados 5 ml de soro fisiológico, que continham células-tronco adultas do tecido adiposo, em uma densidade de  $5 \times 10^8$  por  $\text{ml}^{18}$ . No lado contralateral, que serviu como controle, foi injetado idêntico volume somente de solução fisiológica. Dessa forma, foi possível comparar, na mesma paciente, a evolução da cicatrização com e sem implante de células-tronco adultas de tecido adiposo.

#### Avaliação da Cicatrização

A pesquisa na área da cicatrização ainda está em seus passos iniciais. Morris et al.<sup>30</sup>, em 1997, descreveram um estudo em orelhas de coelhos para avaliar o tratamento da cicatriz hipertrófica com trioncinolona em comparação à solução salina.

Historicamente a cicatrização humana tem sido avaliada por meio de estudos clínicos. Para isso, torna-se necessário um instrumento de avaliação da cicatriz que seja definido em uma linguagem médica comum. A escala de Vancouver vem tendo muita aceitação, sendo mais utilizada para queimaduras<sup>31-34</sup>. Beausang et al.<sup>35</sup>, em 1998, ampliaram essa escala, tornando-a mais completa para avaliação de cicatrizes lineares após cirurgia ou trauma. Como essas duas escalas não consideravam o componente autoavaliação, Draaijers et al.<sup>36</sup> criaram uma escala que depende da avaliação do paciente e do observador.



**Figura 4** – Infiltração de azul de metileno na derme para calcular o volume necessário para abranger 1 cm<sup>2</sup> de superfície cutânea.



**Figura 5** – Implante de células-tronco adultas do tecido adiposo na derme, a 0,5 ml/cm<sup>2</sup> de superfície cutânea.

Além dessas escalas, a avaliação morfométrica por meio da fotografia digital tem sido considerada método objetivo de documentação e avaliação das cicatrizes<sup>37</sup>.

Neste estudo, as cicatrizes foram avaliadas pelos seguintes métodos:

1. Escalas paciente/observador (Draaijers et al.<sup>36</sup>) – consiste em duas escalas numéricas que foram validadas e testadas em relação à escala de Vancouver<sup>31-34</sup>. A escala do observador contém 5 itens de avaliação: vascularização, pigmentação, elasticidade, espessura e relevo. A escala para paciente contém 6 itens de avaliação: cor, elasticidade, espessura, relevo, coceira e dor. Cada item de avaliação possui um escore que varia de 1 a 10. O escore 10 significa a pior cicatriz e a pior sensação imaginável. A soma dos escores da escala do observador varia de 5 a 50,

enquanto a soma dos escores do paciente varia de 6 a 60. As menores somas dos escores, 5 e 6, respectivamente, refletem a pele normal. Neste estudo, 4 observadores, sendo 3 médicos e a própria paciente operada, avaliaram os resultados da cicatrização nos períodos de 1 mês, 3 meses, 6 meses e 12 meses de pós-operatório. Para observadores médicos, foram indicados 2 cirurgiões plásticos e 1 dermatologista, todos com mais de dez anos de especialização e não pertencentes ao corpo clínico do Hospital São Lucas da PUCRS.

2. Escala morfométrica por fotografia digital e análise de imagem (Image Pro Plus, Media Cybernetics, Estados Unidos)<sup>37</sup> – avaliação fotométrica realizada por um médico do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas da PUCRS, que desconhecia os lados em que foram implantadas as células-tronco adultas de tecido adiposo. A cicatriz foi avaliada por densidade óptica da imagem (DOI) e por média da extensão perpendicular da cicatriz em dez pontos, em ambos os lados, nos locais de implante das células-tronco adultas de tecido adiposo e no controle. As pacientes pesquisadas foram fotografadas, em todas as fases de avaliação, com a mesma câmera fotográfica (Sony®: DSC-W7, 7.2 mega pixels), mesma luminosidade e mesma distância.

#### Análise Estatística

Todos os elementos observados nas pacientes foram quantificados por meio de análise de pixels nas fotografias ou de escores na impressão das pacientes e na avaliação dos médicos. Foram obtidas medidas descritivas por média e desvio padrão de cada momento da avaliação. Em seguida, calcularam-se áreas sob a curva para os pontos formados pelos dois lados da cicatriz a serem comparados. As curvas foram comparadas pelo teste *t* de Student para amostras emparelhadas. Em seguida, a proporção de observações favoráveis e desfavoráveis à intervenção com células-tronco também foi comparada usando-se o teste binomial. O nível de significância adotado foi de alfa = 0,05. Os dados foram analisados por intenção de tratar em protocolo *Last Observation Carried Forward* (LOCF), processados e analisados com o programa SPSS, versão 15.0.

#### RESULTADOS

Foram operadas 18 pacientes, entre as quais 17 (94,4%), sob o ponto de vista cirúrgico, tiveram resultados excelentes ou bons e em 1 (5,5%) o resultado foi considerado mau, em decorrência de deiscência na sutura da região suprapúbica. No decorrer da pesquisa, outras 5 (27,7%) pacientes abandonaram o acompanhamento, restando 12 (66,6%) até o final. De qualquer modo, usando o protocolo de “intenção de tratar”, todas as 18 pacientes foram incluídas na análise.

Utilizando-se os critérios da escala de Draaijers et al.<sup>36</sup> foi possível verificar que os lados implantados com células-tronco adultas de tecido adiposo apresentaram melhor cicatrização que aqueles (controle) em que foi infiltrado somente soro fisiológico (Figuras 6 e 7).

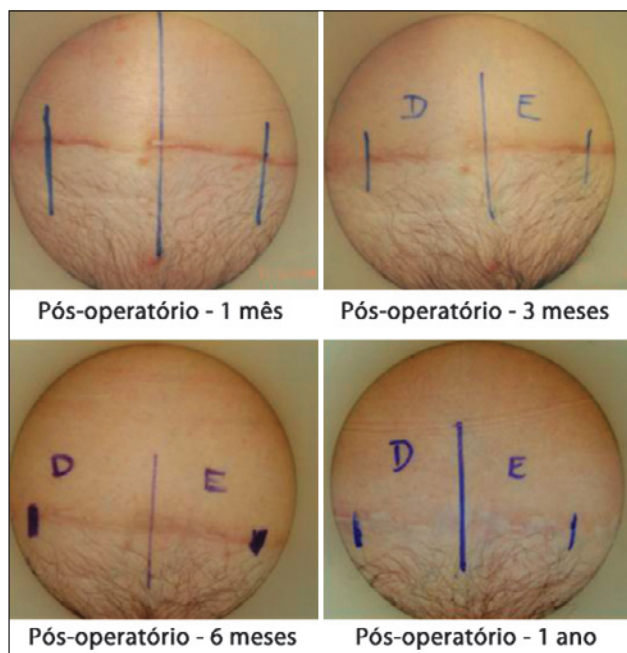


Figura 6 – Implante de células-tronco adultas do tecido adiposo no lado direito.



Figura 7 – Implante de células-tronco adultas do tecido adiposo no lado esquerdo.

Na comparação dos aspectos fotométricos, não foi detectada diferença estatisticamente significativa na mensuração randômica ( $P = 0,44$ ), nem na mensuração total ( $P = 0,66$ ).

Para comparar as avaliações das pacientes, 6 aspectos foram considerados: dor, prurido, cor, rigidez, espessura e irregularidade. Em nenhum desses aspectos encontrou-se, à análise de escores, significância estatística ( $P > 0,17$ ). No entanto, considerando-se todos os eventos de avaliação ao longo do período de observação, foram obtidos 42 pontos de medida, dos quais 15 foram favoráveis ao controle e 27, favoráveis às células-tronco, o que atingiu nível de significância a favor da intervenção por células-tronco ( $P = 0,12$ ).

Na avaliação dos observadores médicos, 5 aspectos foram considerados: vascularização, pigmentação, espessura, contratura e elasticidade. Em nenhum desses aspectos foi encontrada diferença estatisticamente significativa ( $P > 0,37$ ). No entanto, quando considerada a distribuição das avaliações, ao longo do período de observação, obteve-se 35 pontos de medida, dos quais 8 foram favoráveis ao controle e 27 foram favoráveis às células-tronco, o que atingiu nível de significância a favor da intervenção por células-tronco ( $P = 0,003$ ) (Figura 8).

Ao se estratificar as avaliações por pacientes e fotometria, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, provavelmente em decorrência do número reduzido de eventos avaliados. Entretanto, considerando-se todas as avaliações realizadas (médicos, pacientes e fotometria), foi encontrada diferença estatisticamente significativa favorável ao implante com células-tronco adultas de tecido adiposo. Em um total de 91 eventos, 65 foram favoráveis ao implante

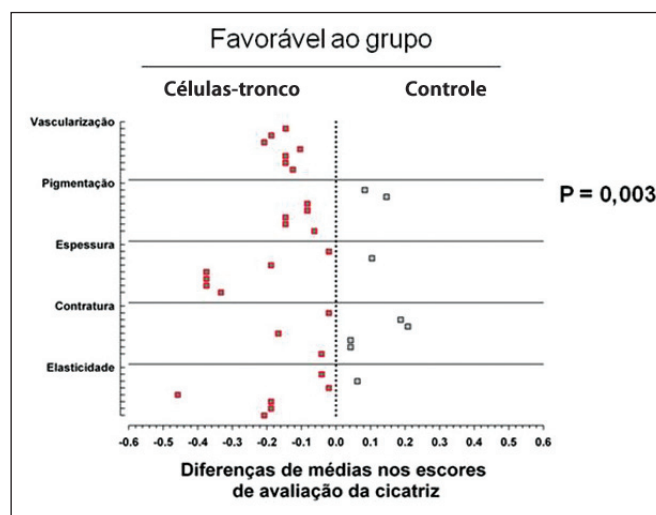


Figura 8 – Avaliação por médicos. Gráfico de dispersão de pontos, representando a distribuição dos eventos de avaliação ao longo do período de observação, favorável ao implante de células-tronco adultas do tecido adiposo ( $P = 0,003$ ).

**Tabela 1** – Comparação dos eventos de avaliação durante o período de observação.

Aspecto em avaliação	Eventos de avaliação	Favorável ao grupo		P
		Células-tronco	Controle	
Fotométrica	14	11	3	0,106
Pacientes	42	27	15	0,120
Médicos	35	27	8	0,003
Total	91	65	26	< 0,001

com células-tronco adultas do tecido adiposo e 26, a favor do controle ( $P < 0,001$ ) (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

Os resultados da abdominoplastia são secundários ao foco desta pesquisa, que analisa exclusivamente a cicatrização da pele. Entretanto, tornam-se importantes para comprovar que a realização deste estudo clínico não provocou qualquer alteração que pudesse comprometer a evolução pós-operatória e os resultados nas pacientes participantes.

Condutas baseadas em evidências<sup>38</sup> são utilizadas para que a cicatrização pós-cirúrgica tenha bom resultado. Além de técnica cirúrgica apurada e cuidados para bem posicionar as cicatrizes de acordo com as linhas de força da pele, deve ser evitada qualquer tensão nas linhas de sutura. No pós-operatório, é recomendável imobilização e compressão da cicatriz, inclusive na fase de maturação<sup>3</sup>.

Medidas terapêuticas, como emprego de corticoides, toxina botulínica, vitaminas A e E, fitas adesivas de silicone, *laser* e radioterapia, são utilizadas para prevenção ou na vigência de cicatriz hipertrófica ou quelóide<sup>3,8-11</sup>. Este ensaio clínico, prospectivo, randomizado, foi realizado com os mesmos objetivos, visando à melhora das cicatrizes. O implante de células-tronco adultas de tecido adiposo na derme da ferida operatória da abdominoplastia demonstrou ação benéfica na cicatrização. As células utilizadas, autólogas, não tinham contraindicações e não causaram efeitos secundários, como podem ocorrer em outras condutas que empregam corticoides ou radioterapia.

Não foi possível realizar uma análise comparativa com outros ensaios clínicos similares, em decorrência da escassez de pesquisas publicadas que avaliassem implante de células-tronco adultas de tecido adiposo em incisões cirúrgicas na pele de humanos. Os artigos encontrados fizeram essa análise em animais de laboratório<sup>39,40</sup> e seus resultados, bem como os desta pesquisa, também referem efeitos benéficos da terapia celular para a cicatrização cutânea.

Por ser um estudo inicial, os resultados aqui relatados podem ser considerados promissores, quando comparados com pesquisas que vêm sendo realizadas há mais tempo, como experimentos que empregam a terapia celular na regeneração

de outros tecidos. Estudos em doenças ou traumas de órgãos, como coração, fígado, rim e nervos periféricos<sup>18,41-43</sup>, comprovaram que seus tecidos podem ser regenerados.

## CONCLUSÃO

Os resultados da cicatrização da pele em ferida pós-operatória de abdominoplastia, após implante de células-tronco adultas de tecido adiposo, demonstraram-se satisfatórios.

## REFERÊNCIAS

- Porter R. The greatest benefit to mankind: a medical history of humanity. New York: W. W. Norton & Company; 1997.
- Townsend Jr. CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.
- Lorenz HP, Longaker MT. Wound healing: repair biology and wound and scar treatment. In: Mathes SJ, ed. Plastic surgery. vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.209-32.
- Adzick NS, Longaker MT. Fetal wound healing. New York: Chapman & Hall; 1992.
- Lin RY, Sullivan KM, Argenta P, Peter Lorenz H, Scott Adzick N. Scarless human fetal skin repair is intrinsic to the fetal fibroblast and occurs in the absence of an inflammatory response. Wound Repair Regen. 1994; 2(4):297-305.
- Estes JM, Vande Berg JS, Adzick NS, MacGillivray TE, Desmoulière A, Gabbiani G. Phenotypic and functional features of myofibroblasts in sheep fetal wounds. Differentiation. 1994;56(3):173-81.
- Bullard KM, Cass DL, Banda MJ, Adzick NS. Transforming growth factor beta-1 decreases interstitial collagenase in healing human fetal skin. Pediatr Surg. 1997;32(7):1023-7.
- Xiao Z, Zhang F, Cui Z. Treatment of hypertrophic scars with intraleisional botulinum toxin type A injections: a preliminary report. Aesthetic Plast Surg. 2009;33(3):409-12.
- Horswell BB. Scar modification. Techniques for revision and camouflage. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 1998;6(2):55-72.
- Viera MH, Amini S, Konda S, Berman B. Do postsurgical interventions optimize ultimate scar cosmesis. G Ital Dermatol Venereol. 2009; 144(3):243-57.
- Haedersdal M, Moreau KE, Beyer DM, Nymann P, Alsbjörn B. Fractional nonablative 1540 nm laser resurfacing for thermal burn scars: a randomized controlled trial. Lasers Surg Med. 2009;41(3):189-95.
- Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003;398-418.
- Fodor WL. Tissue engineering and cell based therapies, from the bench to the clinic: the potential to replace, repair and regenerate. Reprod Biol Endocrinol. 2003;1:102.
- Loeffler M, Bratke T, Paulus U, Li YQ, Potten CS. Clonality and life

- cycles of intestinal crypts explained by a state dependent stochastic model of epithelial stem organization. *J Theor Biol.* 1997;186(1):41-54.
15. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284(5411):143-7.
  16. Tuan RS, Boland G, Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(1):32-45.
  17. Tohill M, Terenghi G. Stem-cell plasticity and therapy for injuries of the peripheral nervous system. *Biotechnol Appl Biochem.* 2004;40(Pt 1):17-24.
  18. Braga-Silva J, Gehlen D, Padoin AV, Machado DC, Garicochea B, Costa da Costa J. Can local supply of bone marrow mononuclear cells improve the outcome from late tubular repair of human median and ulnar nerves? *J Hand Surg Eur Vol.* 2008;33(4):488-93.
  19. Martinez-Estrada OM, Muñoz-Santos Y, Julve J, Reina M, Vilaró S. Human adipose tissue as a source of Flk-1+ cells: new method of differentiation and expansion. *Cardiovasc Res.* 2005;65(2):328-33.
  20. Zuk PA, Zhu M, Mizumo H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2003;7(2):211-28.
  21. De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, Alfonso Z, Zuk PA, Zhu M, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs.* 2003;174(3):101-9.
  22. Safford KM, Hicok KC, Safford SD, Halvorsen YD, Wilkison WO, Gimble JM, et al. Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;294(2):371-9.
  23. Illouz YG. A new method for localized lipodystrophies. *Rev Chir Esthet.* 1980;4:19.
  24. Fournier P, Otteni FM. Lipodissection in body sculpturing: the dry procedure. *Plast Reconstr Surg.* 1983;72(5):598-609.
  25. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Hedrick MH. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol.* 2006;24(4):150-4.
  26. Lambert APF, Zandonai AF, Bonatto D, Machado DC, Henriques JAP. Differentiation of human adipose-derived adult stem cells into neuronal tissue: does it work? *Differentiation.* 2009;77(3):221-8.
  27. Vasconez LO, De La Torre JI. Abdominoplasty. In: Mathes SJ, ed. *Plastic surgery.* Vol. 6. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
  28. Pontes R. Abdominoplastia: ressecção em bloco e sua aplicação em lifting de coxa e torsoplastia. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.
  29. Padoin AV, Braga-Silva J, Martins P, Rezende K, Rezende AR, Grechi B, et al. Sources of processed lipoaspirate cells: influence of donor site on cell concentration. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(2):614-8.
  30. Morris DE, Wu L, Zhao LL, Bolton L, Roth SI, Ladin DA, et al. Acute and chronic animal models for excessive dermal scarring: quantitative studies. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(3):674-81.
  31. Sullivan T, Smith J, Kermode J, Melver E, Courtemanche DJ. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil.* 1990;11(3):256-60.
  32. Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil.* 1995;16(5):535-8.
  33. Nedelec B, Shankowsky HA, Tredgett EE. Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver Scar Scale and scar volume. *J Burn Care Rehabil.* 2000;21(3):205-12.
  34. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110(2):560-71.
  35. Beausang E, Floyd H, Dunn KW, Orton CI, Ferguson MW. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(6):1954-61.
  36. Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, Tuinebreijer WE, Middelkoop E, Kreis RW, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(7):1960-5.
  37. Davey RB, Sprod RT, Neild TO. Computerised colour: a technique for the assessment of burn scar hypertrophy. A preliminary report. *Burns.* 1999;25(3):207-13.
  38. Atiyeh BS. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31(5):468-92.
  39. Stoff A, Rivera AA, Sanjib Banerjee N, Moore ST, Michael Numnum T, Espinosa-de-Los-Monteros A, et al. Promotion of incisional wound repair by human mesenchymal stem cell transplantation. *Exp Dermatol.* 2009;18(4):362-9.
  40. Saton H, Kishi K, Tanaka Y, Kubota Y, Nakajima T, Akasaka Y, et al. Transplanted mesenchymal stem cells are effective for skin regeneration in acute cutaneous wounds. *Cell Transplant.* 2004;13(4):405-12.
  41. Mays RW, van't Hof W, Ting AE, Perry R, Deans R. Development of adult pluripotent stem cell therapies for ischemic injury and disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(2):173-84.
  42. Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobayashi N. Stem cell research and therapy for liver disease. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2009;4(2):141-6.
  43. Watorek E, Klinger M. Stem cells in nephrology: present status and future. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2006;54(1):45-50.

**Correspondência para:**

Pedro Djacir Escobar Martins  
 Av. Engenheiro Alfredo Correa Daudt, 125 – ap. 301 – Boa Vista – Porto Alegre, RS, Brasil – CEP 90480-120  
 E-mail: clinicapedromartins@terra.com.br