

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CIRURGIA.

PEDRO DJACIR ESCOBAR MARTINS

**USO DE CÉLULAS-TRONCO ADULTAS DE TECIDO ADIPOSEO NA
CICATRIZAÇÃO DA PELE: ESTUDO CONTROLADO RANDOMIZADO**

Porto Alegre

2009

PEDRO DJACIR ESCOBAR MARTINS

**USO DE CÉLULAS-TRONCO ADULTAS DE TECIDO ADIPOSEO NA
CICATRIZAÇÃO DA PELE: ESTUDO CONTROLADO RANDOMIZADO**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Área de concentração em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Braga da Silva

Coorientadores: Prof. Dra. Denise Cantarelli Machado

Prof. Dr. Vinicius Duval

Porto Alegre

2009

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

M386u Martins, Pedro Djacir Escobar

Uso de células-tronco adultas de tecido adiposo na cicatrização da pele – ensaio clínico prospectivo randomizado / Pedro Djacir Escobar Martins. Porto Alegre: PUCRS, 2009.

61 f.: il. graf. tab.

Orientação: Prof. Dr. Jefferson Luís Braga da Silva.

Co-orientação: Prof^ª Dr^ª Denise Cantarelli Machado.

Prof. Dr. Vinícius Duval da Silva.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Clínica Cirúrgica.

1. CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS. 2. FISILOGIA DA PELE. 3. CÉLULAS-TRONCO ADULTAS. 4. CURATIVOS BIOLÓGICOS. 5. GORDURA ABDOMINAL. 6. ABDOME/cirurgia. 7. CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS. 8. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO ALEATÓRIO. 9. ESTUDOS PROSPECTIVOS. I. Silva, Jefferson Luís Braga da. II. Machado, Denise Cantarelli. III. Silva, Vinícius Duval da. IV. Título.

C.D.D. 574.87

C.D.U. 611.95:616-003.9(043.2)

N.L.M. QU 325

À minha esposa Rejane pelo constante estímulo e por sua colaboração.

Aos meus filhos Marjory, Pedro Alexandre e Carlos Henrique e aos meus netos Mariana, Enrico e Catarina, que são extensões da minha vida.

Aos meus pais João e Ecilda (in memoriam) porque me ensinaram os primeiros caminhos para chegar até aqui.

À minha primeira esposa Yvonne (in memoriam), mãe dos meus filhos, de saudosa memória.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Ir. Norberto Francisco Rauch pela consideração e confiança.

Ao Prof. Dr. Jefferson Braga da Silva pela orientação e pelo apoio durante a realização desta tese.

À Prof. Dra. Denise Cantarelli Machado pelo incentivo e pela orientação na área de biologia celular.

Ao Prof. Dr. Vinicius Duval pela orientação e pelo estímulo nas avaliações fotométricas.

Ao Prof. Dr. Mario Wagner pela orientação nas análises estatísticas desta tese.

Ao Prof. Dr. Lucio Bakos pela gentileza em participar como avaliador desta pesquisa.

Ao Prof. Rinaldo de Angeli Pinto pela gentileza em participar como avaliador desta pesquisa.

Ao Dr. Antonio Pinto pela gentileza em participar como avaliador desta pesquisa.

Ao Dr. Alexandre Vonbel Padoin pelo apoio e pela colaboração.

Ao Dr. Marcelo Marafon Maino pelo apoio e pela colaboração.

Aos Médicos Residentes e Preceptores do Serviço de Cirurgia Plástica do HSL-PUCRS pelo apoio e pela compreensão.

À bibliotecária Rosária Maria Lucia Prena Geremia pelo apoio e pela boa vontade.

Às pacientes que se submeteram a este estudo.

RESUMO

Introdução: A cirurgia atingirá todos os seus objetivos se, além dos demais resultados, a cicatriz da pele esteja bem, especialmente nas cirurgias plásticas. Estudos feitos em fetos submetidos a cirurgias *in utero* mostraram que, depois do nascimento, as cicatrizes eram mínimas ou imperceptíveis. Há evidências de que ocorrem menor inflamação e diminuição do acúmulo de colágeno na cicatrização fetal em comparação com o adulto. Esses fatos instigam as possibilidades de manipular as soluções de continuidade da pele no adulto. Cirurgiões plásticos, em especial, têm direcionado sua atenção para a cicatrização cutânea. Em suas intervenções, usam procedimentos e terapias ou medidas cosméticas para tornar as cicatrizes menos perceptíveis.

Pacientes e Métodos: Trata-se de um estudo controlado randomizado com o objetivo de avaliar a cicatrização da pele após implante de células-tronco adultas de tecido adiposo. Foram selecionadas 18 pacientes do Serviço de Cirurgia Plástica do HSL-PUCRS, considerando-se critérios de inclusão e exclusão. As células-tronco utilizadas eram autólogas, extraídas do tecido adiposo da região infraumbilical antes da realização de abdominoplastia nas pacientes selecionadas. As células-tronco adultas extraídas de tecido adiposo antes da síntese da pele foram infiltradas na derme da ferida operatória, na região suprapúbica. A avaliação, no pós-operatório, foi realizada com a escala de Draaijers por três avaliadores médicos cegados e pelas próprias pacientes, por autoavaliação. Foi também, realizada avaliação fotométrica por fotografia digital.

Resultados: Das 18 pacientes operadas 17 tiveram resultados excelentes ou bons (94%) e 1 que teve deiscência de sutura foi considerado mau resultado (5,5%). Outras 5 pacientes foram excluídas por abandono no decorrer da pesquisa(27%), restando 12 (66,6%) até o final. Na comparação dos aspectos fotométricos, não foi detectada diferença estatisticamente significativa. Quando comparadas, as avaliações das pacientes, foram considerados 6 aspectos (dor, prurido, cor, rigidez, espessura e irregularidade). Considerando todos os eventos de avaliação ao longo do período de observação, obteve-se 42 pontos de medidas. Nestes, foi atingido um nível de significância de $P = 0,12$ a favor da intervenção por células-tronco. Na avaliação dos observadores médicos, 5 aspectos foram considerados (vascularização, pigmentação, espessura, contratura e elasticidade). Quando foi considerada a distribuição das avaliações, ao longo do período de observação, obteve-se 35 pontos de medida. Nestes, foi atingido um nível de significância de $P = 0,003$ a favor da intervenção por células-tronco. Considerando todas as avaliações realizadas por médicos, pelas pacientes e a fotométrica, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa favorável ao implante com células-tronco adultas do tecido adiposo, $p < 0,001$.

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

Palavras-chave: Células-tronco. Cicatrização. Abdome/cirurgia.

ABSTRACT

Introduction: Operation meets all its goals when, in addition to achieving all the other results, there is good skin cicatrization, especially in terms of plastic surgeries. Studies conducted with fetuses that underwent *in utero* surgery have shown that, after birth, scars were minimal or imperceptible. There is evidence that fetal cicatrization has less inflammation and reduced accumulation of collagen compared to the adult process. These facts create new possibilities of dealing with skin lesions in adults. Plastic surgeons in particular have focused their attention on skin cicatrization. During surgical procedures, plastic surgeons have employed techniques and therapies or cosmetic measures with the purpose of making scars less perceptible.

Patients and Methods: This is a randomized prospective clinical trial. The objective of this study is to assess skin cicatrization after implantation of adult stem cells from the adipose tissue. Eighteen patients of the Plastic Surgery Service of HSL-PUCRS were selected according to inclusion and exclusion criteria. The stem cells were autologous, extracted from the adipose tissue of the infraumbilical region before abdominoplasty. The adult stem cells extracted from the adipose tissue before skin synthesis were infiltrated into the dermis of the surgery wound in the suprapubic region. Postoperative assessment was carried out by three physicians blinded to the sides that received stem cells and by patients' self-assessment using the scale designed by Draaijers. Photometric assessment was also performed by means of digital photography.

Results: Considering a group of 18 operated patients, 17 had excellent or good results (94%) and 1 that had suture dehiscence was considered bad result (5,5%). 5 other patients were excluded, as they left the research (27%), so 12 remained (66.6%) until the end. No significant statistic difference was found during the comparison of the photometric aspects. When patients' evaluations were compared, 6 aspects were considered (pain, itching, color, toughness, thickness and irregularity). Taking into consideration all the evaluation events during the observation period, 42 measurement points were obtained. For these points, a significance level of $P=0.12$ was achieved, favoring the intervention of stem cells. According to doctors in charge of observing the research, 5 aspects were considered (vascularization, pigmentation, thickness, contracture and elasticity) When the distribution of the evaluations was considered during the observation period, 35 measurement points were obtained. For these points, a significance level of $P=0.003$ was achieved, favoring the intervention of stem cells. Considering all the evaluations done by doctors, patients and the photometric evaluation, a significant statistic difference was found favoring the implant with adult stem cells of the adipose tissue, $p<0.001$.

Conclusion: After the adult stem cells implant derived from the adipose tissue, the results of the skin scar resulting from the abdominoplasty post-operative wound are satisfactory.

Keywords: Stem cells. Cicatrization. Abdomen/surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Cicatrização adequada na pele do abdome e nas mamas.....	19
Figura 2 – Cicatrização inadequada na pele do abdome devido à necrose e deiscência de sutura e cicatrização por segunda intenção.	20
Figura 3 – Mesma paciente da Figura 2. Cicatriz inadequada na pele do abdome e adequada nas mamas.....	20
Figura 4 – Cicatriz proliferativa em abdominoplastia.....	21
Figura 5 – Regiões do contorno corporal onde é mais realizada a lipoaspiração e que podem ser zonas doadoras de células-tronco. Neste estudo foi escolhida a área nº 1 (infraumbilical).....	25
Figura 6 – Vênus de Willendorf: abdome, genitais e mamas são bem destacados, enquanto que a face não tem detalhes.	26
Figura 7 – Vênus de Lausell: abdome e pelve são bem salientados e a face é desconsiderada.....	26
Figura 8 – Lipoaspiração com seringa.	34
Figura 9 – Retalho ressecado antes do descolamento supraumbilical (Pontes R, 2004).....	35

Figura 10 – Ferida operatória da abdominoplastia, antes da sutura final na região suprapúbica. Área demarcada no local de implantar células-tronco na derme. Os lados de implante eram randomizados, em relação à linha média.....	36
Figura 11 – Infiltração intradérmica com azul de metileno para calcular o volume necessário para abranger 1cm ² da pele.....	37
Figura 12 – Implantação intradérmica de células-tronco (0,5% mL/cm ²), no lado controle (oposto) era injetado, somente soro fisiológico.	38
Figura 13 – Documentação fotográfica: A câmara fotográfica é apoiada em um tubo hidráulico de PVC.....	41
Figura 14 – Implante de células-tronco adultas de tecido de tecido adiposo no lado <u>direito</u> . Resultados.....	43
Figura 15 – Implante de células-tronco adultas de tecido de tecido adiposo no lado <u>esquerdo</u> . Resultados	44
Figura 16 – Avaliação por médicos: Gráfico de dispersão de pontos representando a distribuição dos eventos de avaliação ao longo do período de observação (P=0,003).	45

LISTA DE TABELAS

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

.....46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAS	<i>Adipose-derived adult stem</i>
DBPS	<i>Dulbecco's Phosphate Buffered Saline</i>
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Media</i>
ET	Engenharia de tecidos
FBS	<i>Fetal calf serum</i>
<i>g</i>	Força gravitacional
HSL-PUCRS	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
IMC	Índice de massa corporal
IPB-PUCRS	Instituto de Pesquisas Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
IV	Endovenoso
L3-L4	Coluna lombar: terceiro e quarto espaços intercostais
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
PLA	<i>Processed lipo-aspirate</i>
PVC	<i>Polyvinyl chloride</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	23
2.1 CÉLULAS-TRONCO.....	23
2.2 ABDOME	25
3 OBJETIVO	28
4 PACIENTES E MÉTODOS	29
4.1 DELINEAMENTO.....	29
4.2 PACIENTES	29
4.2.1 Critérios de inclusão.....	29
4.2.2 Critérios de exclusão.....	30
4.3 Obtenção das células-tronco adultas de tecido adiposo	30
4.4 Uso das células-tronco adultas de tecido adiposo	32
4.5 TÉCNICA CIRÚRGICA	33
4.5.1 Anestesia	33
4.5.2 Lipoaspiração.....	33

4.5.3 Abdominoplastia.....	34
4.6 IMPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO ADULTAS DE TECIDO ADIPOSEO NA PELE.....	36
4.7 AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO	38
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
4.8.1 Tamanho da amostra	42
4.9 ASPECTOS ÉTICOS.....	42
5 RESULTADOS.....	43
6 DISCUSSÃO	47
7 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50
Anexo A – Carta de aprovação do Protocolo de Pesquisa pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS	57
Anexo B – Carta de aprovação do Protocolo de Pesquisa pelo Comitê de Ética da PUCRS.....	58
Anexo C – Escala de Draaijers – Observador.....	59

Anexo D – Escala de Draaijers – Paciente60

Anexo E – Critérios de avaliação.....61

1 INTRODUÇÃO

Desde a época dos egípcios, o cirurgião se preocupa com as feridas e a sua cicatrização, como evidenciado nos papiros de Edwin S. Smith (Porter R, 1997). O fechamento da ferida operatória é condição básica para o sucesso da cirurgia. O conhecimento do processo de cicatrização é imprescindível para o médico, para bem manipular os tecidos, a fim de conseguir um resultado ideal.

As fases da cicatrização são divididas em inflamatória, proliferativa e de maturação (Sabiston Textbook of Surgery, 2004; Lorenz PA, Longaker MT, 2006). No momento em que ocorre a lesão, inicia-se a fase inflamatória ou reativa, na qual as defesas do organismo são direcionadas para reagir à ação do trauma e limitar a quantidade de danos. Essa fase dura em torno de 4 dias. A fase proliferativa ou regenerativa, que acontece desde o quarto dia, perdura por aproximadamente 14 dias. É o processo de reparação pela re-epitelização, que é a síntese da matriz do tecido conjuntivo, e pela neovascularização, para aliviar a isquemia causada pela ação do traumatismo. A fase de maturação ou remodelação é o período de contratura da cicatriz por entrelaçamento do colágeno, encolhimento e diminuição do edema. Essa é a fase mais prolongada da cicatrização, que se inicia em torno do oitavo dia, prolongando-se até o sexto mês ou mais. A tensão da cicatriz aumenta rapidamente dentro do período de 1 a 6 semanas e atinge o seu platô de maturação ao completar em torno de 1 ano de evolução. Todas as três fases podem ocorrer simultaneamente, mas as suas durações são diferentes. Em certos momentos, os processos de cada fase podem se confundir.

Em um conjunto tão complexo de acontecimentos, vários fatores podem interferir no processo de cicatrização e na sua evolução, como infecção, isquemia

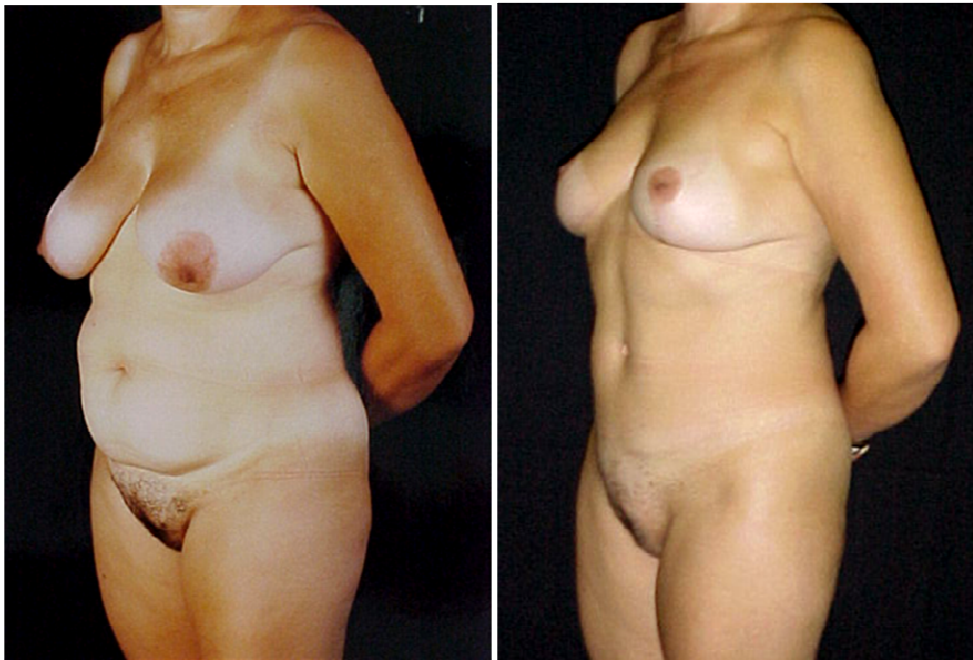
tecidual local, diabetes melito, radiação, desnutrição, medicamentos exógenos e deficiência de minerais e vitaminas (Lorenz PA, Longaker MT, 2006).

A cicatriz pode ser considerada adequada, inadequada ou proliferativa (Figuras 1, 2, 3 e 4). Esses resultados são determinados pela síntese do colágeno e pelo equilíbrio da sua degradação. Se esse equilíbrio se inclinar em qualquer direção, o resultado não será satisfatório. Nas feridas crônicas abertas, há maior inflamação, com mais degradação do que síntese de colágeno. O inverso ocorre nas cicatrizes proliferativas, nas cicatrizes hipertróficas e nos queloides, em que a deposição de colágeno excede a degradação (Lorenz PA, Longaker MT, 2006).



Pré-op

Pós-op - 1 ano



Pré-op

Pós-op - 1 ano

Figura 1 – Cicatrização adequada na pele do abdome e nas mamas.

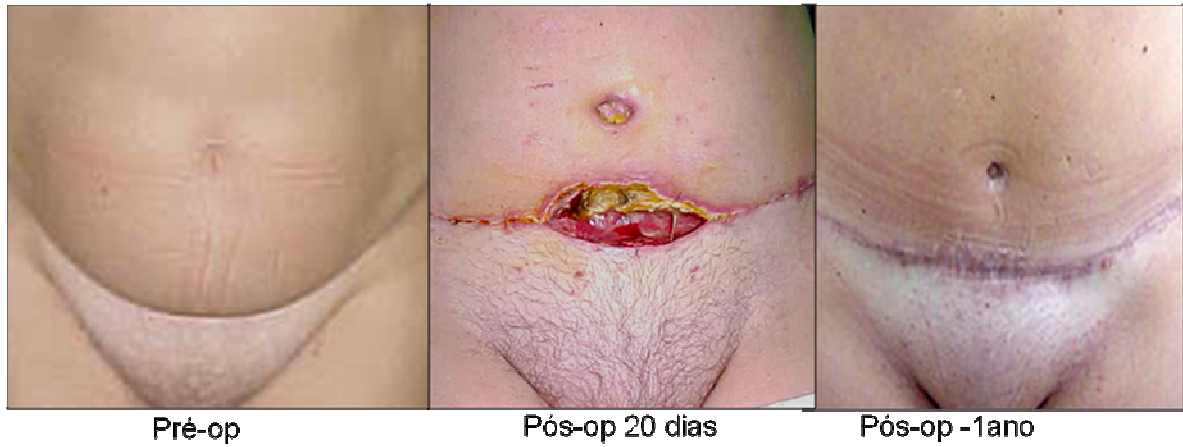


Figura 2 – Cicatrização inadequada na pele do abdome devido à necrose e deiscência de sutura e cicatrização por segunda intenção.

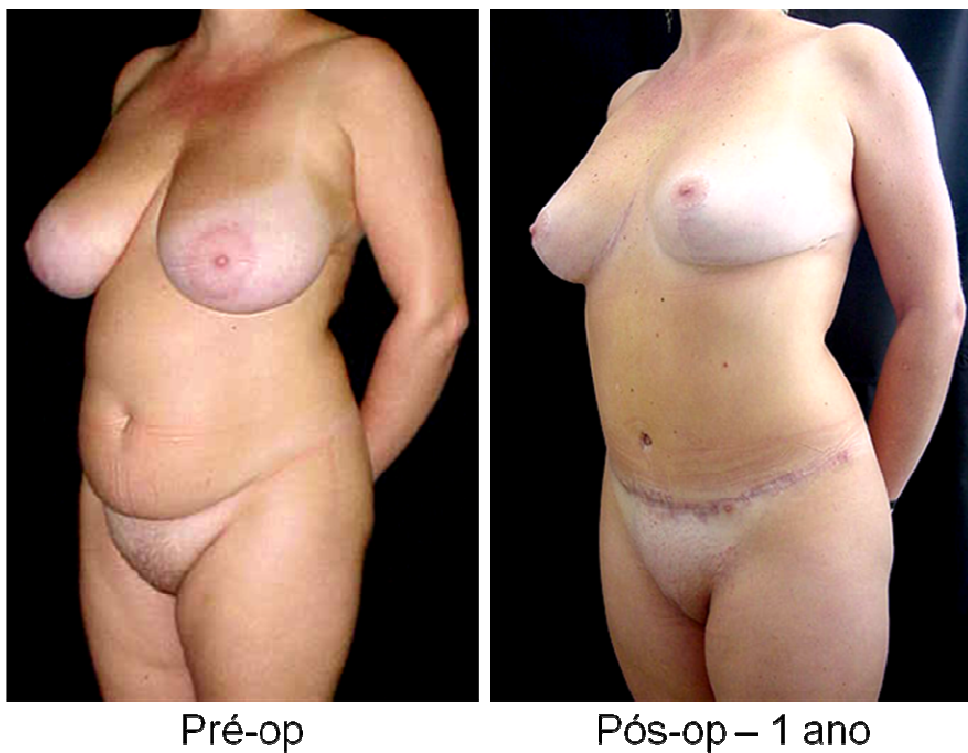


Figura 3 – Mesma paciente da Figura 2. Cicatriz inadequada na pele do abdome e adequada nas mamas.

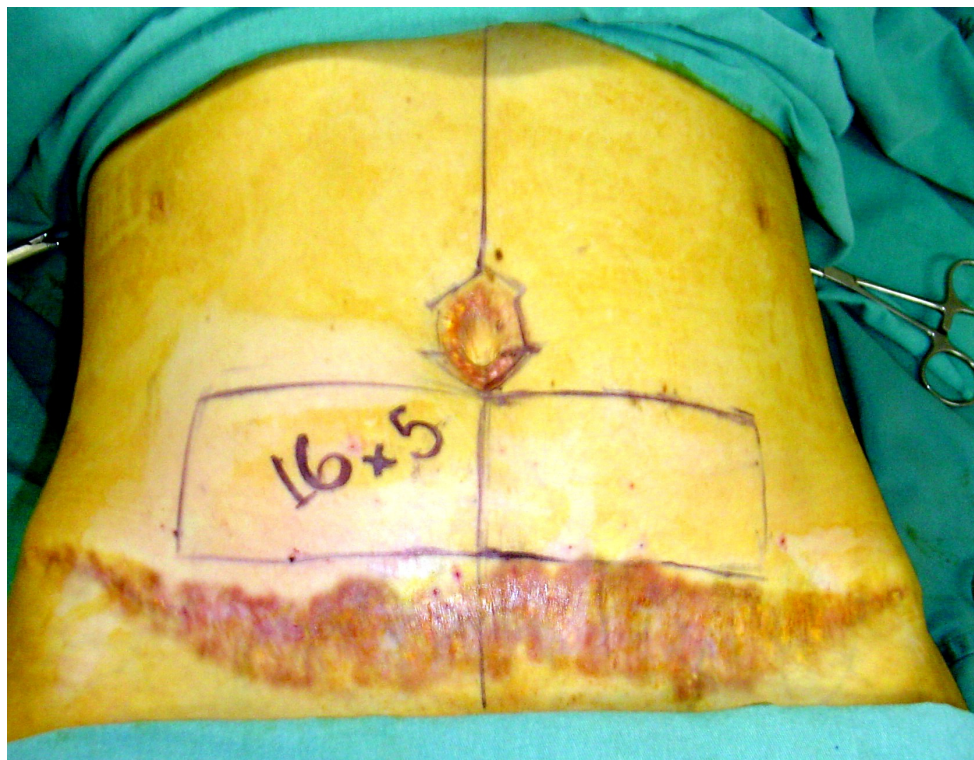


Figura 4 – Cicatriz proliferativa em abdominoplastia.

Estudos relativos à cicatrização das feridas em fetos humanos que foram operados *in utero* evidenciaram que, depois do nascimento, as cicatrizes eram mínimas ou até imperceptíveis. Quanto mais novo o feto no momento do procedimento cirúrgico, maior a probabilidade de não se perceber a cicatriz (Adzick NS, Longaker MT, 1992). Lin concluiu que os fibroblastos fetais permaneciam fiéis aos seus fenótipos, mesmo quando transplantados para o adulto Lin (Lin R, Sullivan K, Argenta P, et al, 1994). Esse processo cicatricial se desenvolve com ausência de inflamação nos reparos, tendo como resultado uma cicatriz não aparente. Segundo Estes, os fibroblastos da ferida do feto não desenvolvem um estado de ativação (miofibroblastos) até uma fase tardia da gestação (Estes JM, Vande Berg JS, Adzick NS, et al, 1994). Bullard, evidenciou que os fibroblastos dérmicos apresentam collagenase intersticial bem mais significativa nas feridas dos fetos do que nas dos adultos (Bullard M, Cass D, Adzick N, Banda M, 1996). Há evidências de que ocorre

menor inflamação e uma diminuição do acúmulo de colágeno na cicatrização fetal em comparação com a do adulto. Esses fatos instigam a possibilidade de manipular a solução de continuidade da pele no adulto, visando limitar a intensidade do processo inflamatório e, assim, obter um melhor resultado na cicatriz.

Cirurgiões plásticos, em especial, têm a sua atenção direcionada para a cicatrização cutânea. Nas suas intervenções cirúrgicas, procuram dissimular as cicatrizes, posicionando-as de acordo com as linhas de força da pele, em locais nos quais não possam ser visualizadas ou em que sejam minimamente perceptíveis. Quando as cicatrizes estão situadas em locais constantemente expostos, como na face, por exemplo, valem-se de condutas ou medidas terapêuticas e cosméticas para dissimular, com o objetivo de torná-las menos perceptíveis (Lorenz PA, Longaker MT, 1994; Xiao Z, Zhang F, Cui Z, 2009; Horswell BB, 1998; Viera MH, Amini S, Barman B, 2009; HaedersdalM, Moreau KE, Beyer DM, Nymann P, AlsbjØrn, 2009).

Os progressos nos estudos da biologia celular e molecular poderão causar um grande impacto no entendimento do processo cicatricial e na sua aplicação clínica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÉLULAS-TRONCO

As pesquisas com células-tronco estão aprimorando o conhecimento com relação ao entendimento de como um organismo se desenvolve a partir de uma única célula (blástula) e de como as células danificadas são substituídas por células saudáveis em organismos adultos (Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY, 2003; Fodor WL, 2003). Esse processo de substituição é uma área de intensa pesquisa acadêmica e aplicada. Essa área da ciência, baseada na utilização de células-tronco para o tratamento de doenças, é conhecida como medicina regenerativa (Fodor WL, 2003) e tem evoluído muito. 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 importante na regeneração e no reparo dos tecidos. Essas células têm como características principais a capacidade de autorrenovação e a diferenciação em múltiplas linhagens celulares.

Embora existam inúmeros critérios propostos para definir o que são 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 (Loeffler M, Bratke T, Paulus U, 1997). Há três tipos principais de células-tronco, as quais são classificadas de acordo com seu tecido de origem: (I) células-tronco embrionárias, derivadas da camada interna de células do blastocisto; (II) células-tronco do cordão umbilical, presentes no sangue do cordão umbilical; e (III) células-tronco da medula óssea, localizadas no estroma da medula óssea. Estas últimas, juntamente com as

que estão localizadas nos tecidos adultos, como adiposo, neural e muscular, são também denominadas células-tronco adultas.

Do ponto de vista terapêutico, isto é, no que se refere à sua aplicação ou à engenharia de tecidos (ET), as diferentes células-tronco apresentam vantagens e desvantagens. Devido às dificuldades práticas de obtenção das células-tronco embrionárias, considerando os aspectos éticos e legais, a maior parte dos pesquisadores tem realizado seus estudos com células-tronco adultas, principalmente aquelas derivadas do estroma da medula óssea (Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al, 1999; Tuan RS, Boland G, Tuli R, 2003; Tohill M, Terenghi G, 2004; Braga-Silva J, et al, 2009). Estudos mais recentes comprovaram que essa população celular também pode ser isolada do tecido adiposo (Martinez-Estrada OM, Munoz-Santos Y, Julve J, et al, 2005; Zuk PA, Zhu M, Mizumo H, et al, 2003; De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbar A, et al, 2003; Safford KM, Hicok KC, Safford SD, et al, 2002), coletado através de lipoaspiração (Illouz YG, 1980; Fournier P, 1983) (Figura 5). Alguns autores preferem não utilizar o termo *stem cells* e referem-se a esse material do tecido adiposo como *processed lipoaspirate (PLA) cells* ou *adipose-derived adult stem cells (ADAS)* (Zuk PA, Zhu M, Mizumo H, et al, 2003; De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbar A, et al, 2003; Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Hedrick MH, 2006; Lambert AP, Fandonai AF, Bonatto D, Machado DC, Henriques JAP, 2009). As facilidades de obtenção estimulam a pesquisa em estudos controlados com células-tronco adultas autólogas, extraídas do tecido adiposo.

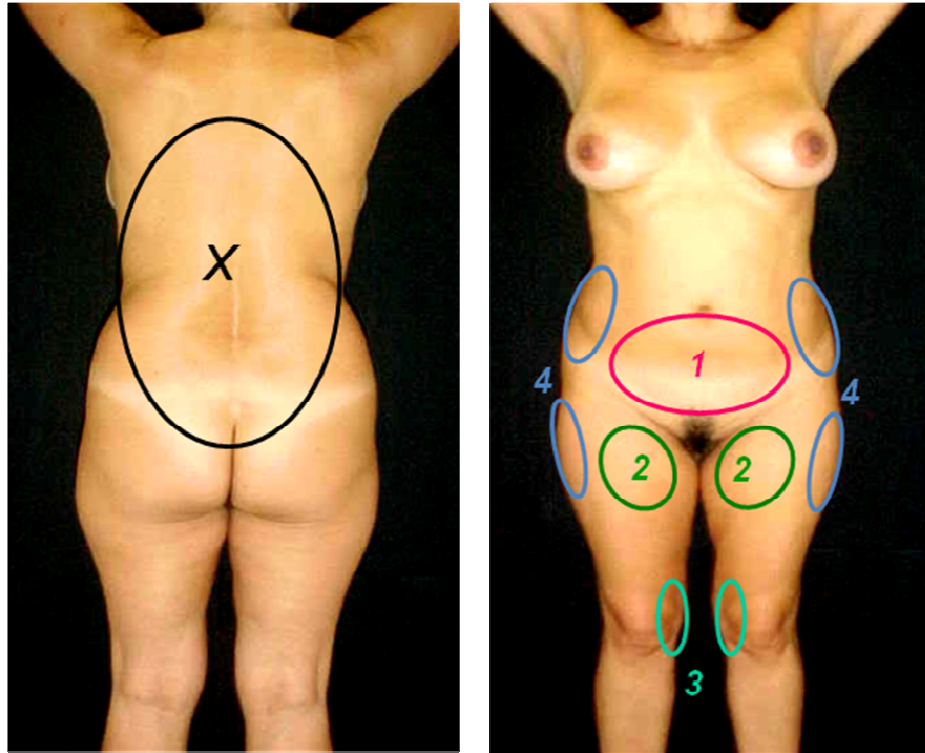


Figura 5 – Regiões do contorno corporal onde é mais realizada a lipoaspiração e que podem ser zonas doadoras de células-tronco. Neste estudo foi escolhida a área nº 1 (infraumbilical).

2.2 ABDOME

Desde a antiguidade, o ser humano dedica especial atenção ao seu próprio corpo, como se pode perceber claramente por primitivas obras de arte: a Vênus de Willendorf (Figura 6) é considerada por muitos como a mais antiga representação escultural da forma humana; a Vênus de Laussel (Figura 7) é tida como o símbolo da fertilidade. Nessas esculturas, percebe-se que, naquela época, em detrimento da face, era dada maior importância às mamas e ao abdome, talvez por serem partes do corpo ligadas à reprodução.



Figura 6 – Vênus de Willendorf: abdome, genitais e mamas são bem destacados, enquanto que a face não tem detalhes.

Fonte: Willendorf windows photo gallery



Figura 7 – Vênus de Laussel: abdome e pelve são bem salientados e a face é desconsiderada.

Fonte:

pt.wikipedia.org/wiki/vênus_de_laussel

O abdome é foco de muitas queixas de pacientes que consultam cirurgiões plásticos. Devido à sua localização, modificações na forma e no volume podem produzir alterações no contorno corporal. Frequentemente, ocasionam distúrbios funcionais, com repercussões especialmente para a coluna vertebral. A protusão abdominal geralmente está associada a adiposidade, flacidez da pele e da parede músculo-aponeurótica, isoladamente ou em conjunto. O objetivo da abdominoplastia é ressecar o excesso dermo adiposo infraumbilical e reposicionar as estruturas da parede músculo-aponeurótica do abdome.

Há uma variedade enorme de técnicas que abordam a parede abdominal. Em 1890, Demars realizou uma dermolipectomia transversa infraumbilical. Desde então,

sucederam-se inúmeros outros procedimentos cirúrgicos para tratar as lipodistrofias abdominais (Sinder R., 2005).

Nesta pesquisa, foi executada a abdominoplastia, que consiste em descolar o panículo dermo adiposo, no plano justa-aponeurótico, desde uma incisão transversa suprapúbica até o apêndice xifóide e as costelas. Depois de tratar a parede músculo-aponeurótica e reposicionar o umbigo, o retalho é tracionado no sentido inferior. Após ressecar os excessos dermo adiposos, o retalho é suturado na incisão inferior suprapúbica. Os passos desse procedimento, com algumas táticas pessoais, estão descritos em vários livros importantes para a formação de cirurgiões plásticos (Pitman GH, 1997; Pitanguy I, 1981; Vasconez LO, De La Torre JI, 2006; Pontes R, 2004).

Frequentemente, a lipoaspiração é associada às técnicas de abdominoplastia, para remover excessos adiposos localizados (Pontes R, 2004). O fato de esses dois procedimentos poderem ser combinados no mesmo ato cirúrgico, com vantagens evidentes às pacientes, foi ideal para o estudo realizado.

3 OBJETIVO

Avaliar a cicatrização da pele, em ferida pós-operatória de abdominoplastia, após implante de células-tronco adultas derivadas de tecido adiposo.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Estudo controlado randomizado.

4.2 PACIENTES

Foram selecionadas 18 pacientes do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas da PUCRS. Todas as abdominoplastias foram realizadas pelo mesmo cirurgião, no período de agosto a setembro de 2007, e obedeceram aos critérios descritos a seguir.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas da PUCRS que tinham indicação de abdominoplastia.
- Pele branca.
- Sexo feminino.
- Faixa etária entre 30 e 45 anos, com filhos.
- Sem estrias na região supraumbilical.
- IMC – 20 a 26.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Tabagismo.
- História de cicatriz hipertrófica ou quelóide.
- Diabetes melito.
- Qualquer patologia da pele ou do tecido conjuntivo.
- Cicatriz supraumbilical prévia.
- Estrias supraumbilicais.
- IMC – fora dos parâmetros
- Uso prolongado de corticoide.
- Quimioterapia ou radioterapia prévia.
- Pós-emagrecimento na obesidade.
- Infecção.
- Hematoma.
- Seroma.
- Deiscência no pós-operatório da abdominoplastia.
- Desistência da paciente no decorrer da pesquisa.

4.3 Obtenção das células-tronco adultas de tecido adiposo

A extração das células-tronco adultas de 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 DPBS (*Dullbecco's phosphate buffered saline*; Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, EUA), contendo 2% (v/v) de soro fetal bovino (FBS; Invitrogen Corp., Carlsbad, CA,

EUA) 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 Co., St. Louis, MO, EUA) 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 a dissociação completa do tecido. A colagenase foi inativada com meio de cultura DMEM (*Dulbecco's modified eagle medium*; Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, EUA), contendo 10% (v/v) de FBS (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, EUA), 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 hemocitômetro. As células foram ressuspensas em soro fisiológico em uma densidade de 5×10^8 células por mL para infiltração na cicatriz.

A 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, EUA). Uma alíquota de 100 μ L da suspensão de células-tronco adultas de tecido adiposo foi utilizada para a caracterização das populações celulares. Foram acrescentados 20 μ L de cada anticorpo, e a solução foi incubada a 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 (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 μ L de PBS.

4.4 Uso das células-tronco adultas de tecido adiposo

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

A coleta do tecido adiposo foi realizada em período máximo de 5 minutos antes de iniciar a abdominoplastia. O implante das células-tronco de tecido adiposo teve duração similar. A separação dessas células de tecido adiposo foi efetuada simultaneamente ao ato cirúrgico, com duração semelhante à da abdominoplastia.

Todas as pacientes que fizeram parte deste estudo foram operadas pelo mesmo cirurgião. Em todas elas, foi executada a mesma técnica cirúrgica (Vasconez LO, De La Torre JI, 2006; Pontes R, 2004), que consistia em 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 do qual foram retiradas as células-tronco adultas.

Antes de iniciar a abdominoplastia, foram colhidos 30 mL de tecido adiposo da região infraumbilical, onde há importante concentração de células-tronco adultas (Padoin AV, Braga-Silva J, Martins P, et al, 2008). A lipoaspiração foi realizada com seringa descartável de 50 mL, cânula com calibre de 4 milímetros e 25 centímetros de comprimento. Para evitar qualquer modificação no tecido adiposo, esse procedimento foi executado sem nenhuma infiltração no local (*dry procedure*) (Fournier P, 1983). Na própria seringa, em condições estéreis, esse tecido adiposo foi encaminhado para o Centro de Terapia Celular do Instituto de Pesquisas

Biomédicas da PUCRS para proceder à extração das células-tronco adultas enquanto a cirurgia era realizada.

4.5 TÉCNICA CIRÚRGICA

4.5.1 Anestesia

Todas as pacientes foram operadas sob anestesia peridural, com punção no espaço intercostal ao nível de L3-L4. Foram injetados, no espaço peridural, 150 mg de cloridrato de ropivacaína a 0,75% e 100 mg de citrato de fentanila. Durante o transoperatório, a paciente era sedada com midazolam 15 mg endovenoso (IV) em doses fracionadas.

4.5.2 Lipoaspiração

Antes de iniciar a abdominoplastia, por lipoaspiração na região infraumbilical, era coletado o tecido adiposo para separar as células-tronco adultas. Em todos os casos foi usada uma técnica descrita por Fournier (Fournier P, 1983), que consiste em lipoaspiração com seringa a seco, ou seja, sem nenhuma infiltração. A cânula conectada na seringa é introduzida no local a ser realizada a lipoaspiração. O êmbulo da seringa é tracionado e fixado, a fim de criar a pressão negativa, para execução do procedimento (Figura 8).

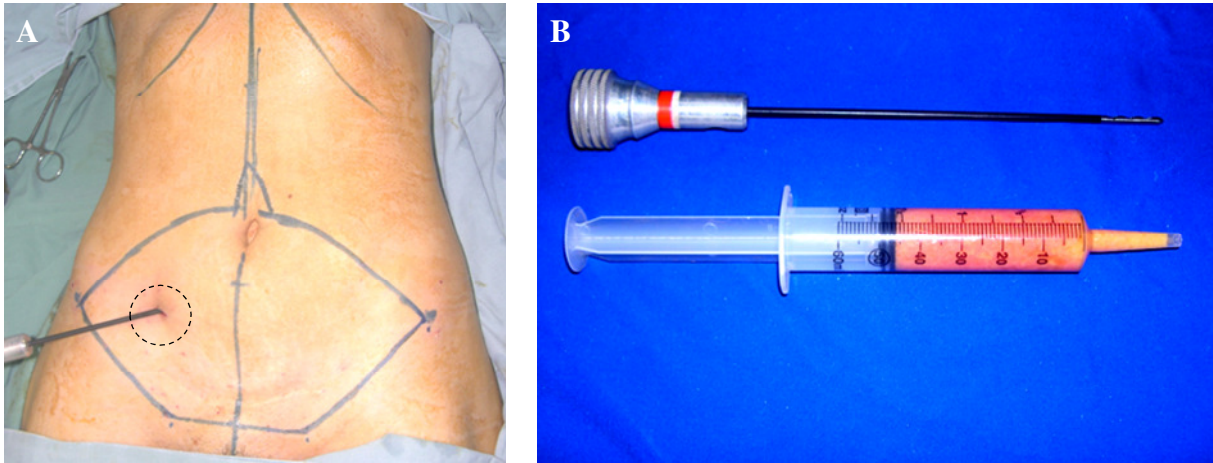


Figura 8 – Lipoaspiração com seringa.

A) Demarcação do retalho de pele e tecido celular subcutâneo a ser ressecado (no detalhe, observa-se a cânula de lipoaspiração introduzida no retalho).

B) Cânula para lipoaspiração e a seringa com o tecido adiposo para ser enviado ao IPB/PUCRS.

4.5.3 Abdominoplastia

Na abdominoplastia, seguiu-se a mesma sequência cirúrgica em todos os casos. Ressecção prévia do retalho de pele e tecido celular subcutâneo da região infraumbilical na área que se estende da cicatriz umbilical à região pubiana, situada entre as duas espinhas ilíacas ântero-superiores (Vasconez LO, De La Torre JI, 2006; Pontes R, 2004) (Figura 9). Depois, foi realizado o descolamento justaponeurótico do retalho dermogorduroso supraumbilical até a altura das costelas e do apêndice xifoide. Na sequência, foi reposicionada a parede músculo-aponeurótica do abdome através de plicatura com pontos separados de mononylon 2.0 (Ethicon®). A cicatriz umbilical foi fixada com pontos de mononylon 4.0 (Ethicon®), na parede músculo-aponeurótica, e suturada com o mesmo fio, na pele do retalho dermoadiposo supraumbilical que fora tracionado até a borda pubiana da incisão

operatória na 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 resultará a cicatriz da abdominoplastia, na qual foi realizada a pesquisa com células-tronco (Figura 10).

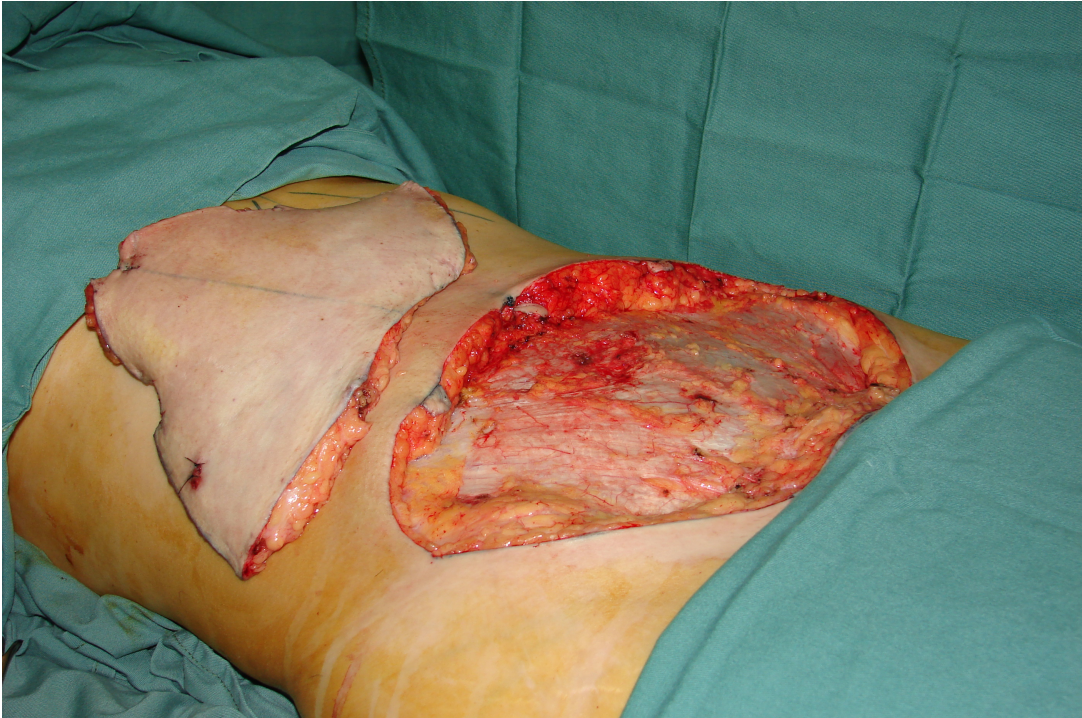


Figura 9 – Retalho ressecado antes do descolamento supraumbilical (Pontes R, 2004).

Na sutura da pele, seguiu-se sempre uma mesma conduta, ou seja, fio mononylon 4.0 (Ethicon[®]) na camada subdérmica e fio mononylon 3.0 (Ethicon[®]) no tecido celular subcutâneo e na camada 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 pudessem distender a pele e alterar a tensão nas linhas de sutura no local da pesquisa.

4.6 IMPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO ADULTAS DE TECIDO ADIPOSEO NA PELE

Para realizar esta pesquisa, foi selecionado o segmento situado na região suprapúbica, no local da cicatriz da abdominoplastia, demarcando-se 5 centímetros para cada lado da linha média (Figura 10). O implante de células-tronco adultas de tecido adiposo foi randomizado em relação aos lados, sem o conhecimento das pacientes e dos observadores.

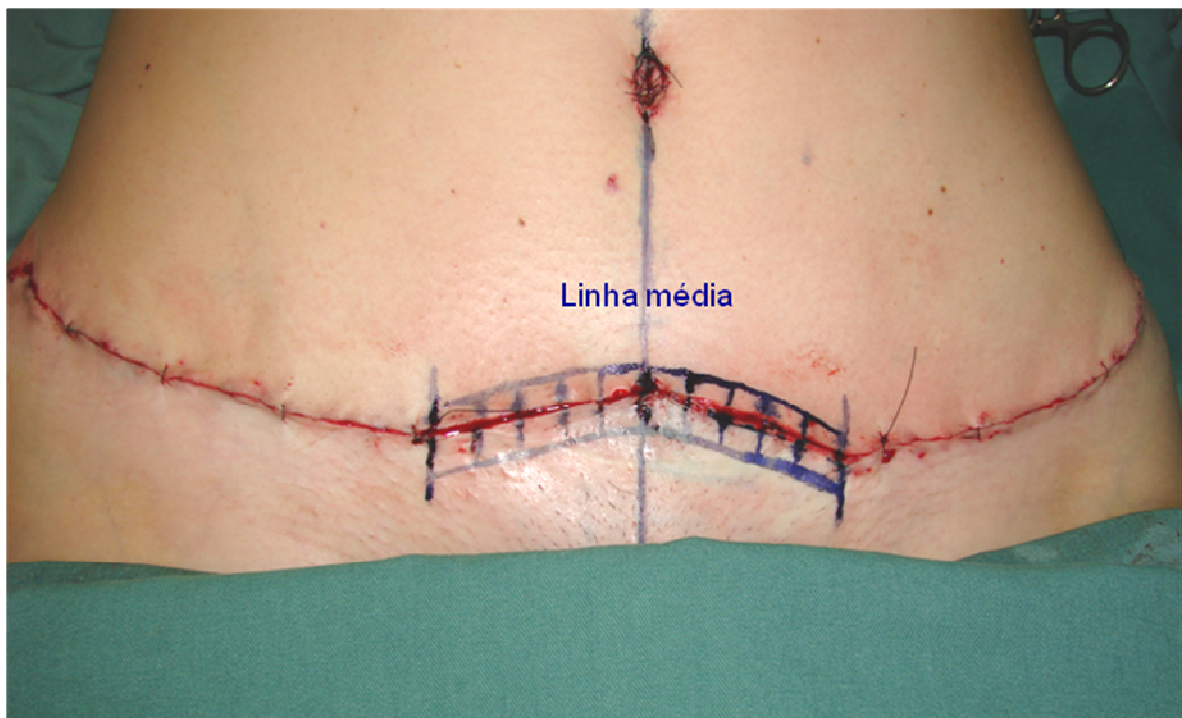


Figura 10 – Ferida operatória da abdominoplastia, antes da sutura final na região suprapúbica. Área demarcada no local de implantar células-tronco na derme. Os lados de implante eram randomizados, em relação à linha média.

Antes da síntese da pele, as células-tronco suspensas em soro fisiológico foram implantadas na derme da ferida operatória. Previamente, injetando-se azul de metileno na derme, foi calculado o volume necessário para abranger 1 cm² da

superfície da pele, que foi de 0,5 mL (Figuras 11 e 12). 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 5×10^8 por mL¹⁸. No lado contralateral, que serviu como controle, foi injetado o mesmo volume 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.



Figura 11 – Infiltração intradérmica com azul de metileno para calcular o volume necessário para abranger 1cm² da pele.

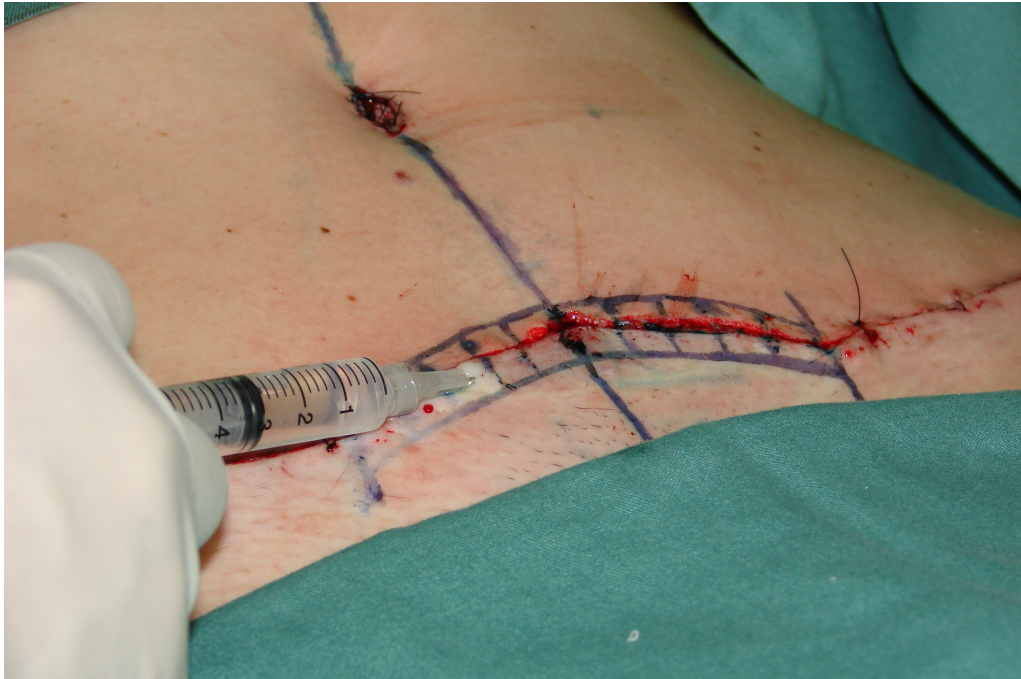


Figura 12 – Implantação intradérmica de células-tronco (0,5% mL/cm²), no lado controle (oposto) era injetado, somente soro fisiológico.

4.7 AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO

A pesquisa na área da cicatrização ainda está nos seus passos iniciais. Morris, em 1997, descreveu um estudo em orelhas de coelhos para avaliar o tratamento da cicatriz hipertrófica com trioncinolona em comparação com solução salina (Morris DE, Wu L, Zhao LL, et al, 1997).

A forma de avaliar a cicatrização humana, historicamente, tem sido através 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 (Sullivan T, Smith J, Kermode J, et al, 1990; Baryza MJ, Baryza GA, 1995; Nedelec B, Shankowsky A, Tredgett EE, 2000; Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al, 2002). Beausang, em 1998, ampliou essa escala, tornando-a mais completa para a

avaliação de cicatrizes lineares após cirurgia ou trauma (Beausang E, Floyd H, Dunn KW, et al, 1998). Como essas duas escalas não consideravam o componente, Draaijers fez modificações criando uma escala que dependesse da avaliação do paciente e do observador (Draaijers LJ, Tempelman FRH, Botman YAM, et al, 2004). Além dessas escalas, a avaliação morfométrica através da fotografia digital tem sido considerada como método de documentação e avaliação das cicatrizes (Davey RB, Sprod RT, Neild TO, 1999).

Neste estudo, as cicatrizes foram avaliadas pelos seguintes métodos:

1. Escalas paciente/observador (Draaijers LJ, Tempelman FRH, Botman YAM, et al, 2004). Consiste em duas escalas numéricas validadas e testadas em relação à escala de Vancouver (Sullivan T, Smith J, Kermodé J, et al, 1990; Baryza MJ, Baryza GA, 1995; Nedelec B, Shankowsky A, Tredgett EE, 2000; Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al, 2002). A escala do observador contém cinco itens de avaliação: vascularização, pigmentação, elasticidade, espessura e relevo (Anexo C). A escala do paciente contém seis itens de avaliação: cor, elasticidade, espessura, relevo, coceira e dor (Anexo D). Cada item de avaliação possui um escore que varia de 1 a 10, sendo que 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 que a soma dos escores do paciente varia de 6 a 60. As menores somas dos escores, 5 e 6, respectivamente, refletem a pele normal (Anexo E).

- Quatro observadores, sendo um a própria paciente operada, avaliaram os resultados da cicatrização nos períodos de 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 12 meses. Como observadores médicos, foram indicados dois cirurgiões plásticos e um dermatologista, todos com mais de 10 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, Silver Spring, MD, EUA) (Davey RB, Sprod RT, Neild TO, 1999).

- A documentação fotográfica era realizada com o auxílio de um tubo hidráulico (de PVC), no qual a câmara fotográfica era apoiada. O uso do tubo tinha duas finalidades: não deixar dispersar a luz do *flash*, que foi acionado em todas as fotos e manter a mesma distância em todas as pacientes documentadas (Figura 13).
- A avaliação fotométrica foi realizada por um médico do Serviço de Cirurgia Plástica Hospital São Lucas da PUCRS, que desconhecia os lados em que foram implantadas as células-tronco adultas de tecido adiposo.
- A cicatriz foi avaliada pela Densidade Ótica da Imagem (DOI) pela 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.

- Todas as pacientes pesquisadas foram fotografadas, em todas as fases de avaliação, com a mesma câmera fotográfica (SONY®: DSC-W7, 7.2 mega pixels), mesmas luminosidade e distância.

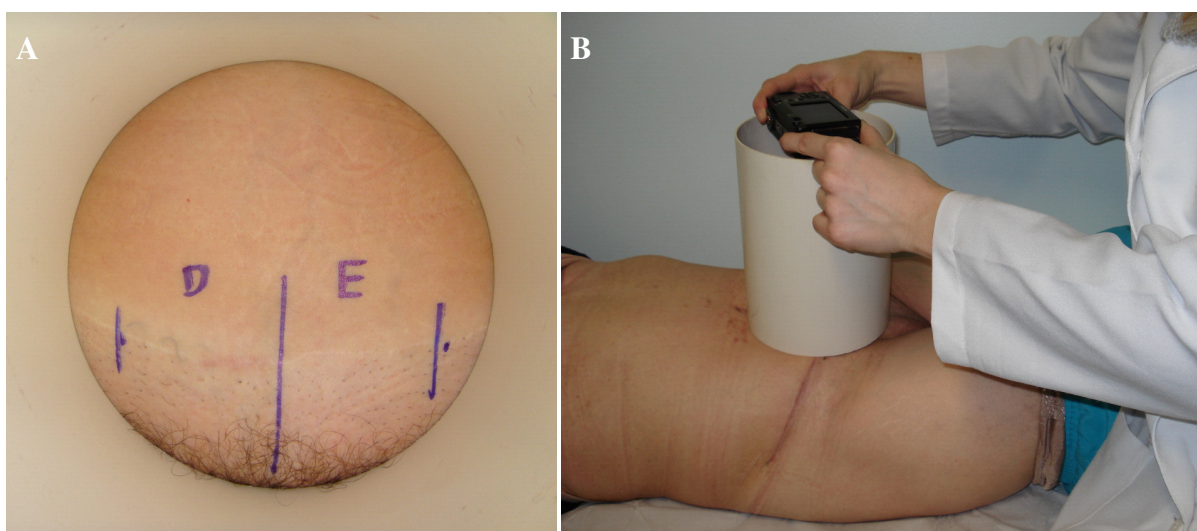


Figura 13 – Documentação fotográfica: A câmara fotográfica é apoiada em um tubo hidráulico de PVC.

A) fotografia suprapúbica; B) paciente sendo fotografada.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os elementos observados nas pacientes foram quantificados através de análise de pixels nas fotografias ou através de escores na impressão das pacientes e na avaliação dos médicos. Foram obtidas medidas descritivas por média de desvio padrão de cada momento da avaliação. Em seguida, calculou-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 foram comparadas usando-se o teste

Binomial. O nível de significância adotado de $\alpha=0,05$. Os dados foram analisados por intenção de tratar em protocolo LOCF (Last Obs. Carried Forward), processados e analisados com o programa SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 15.0.

4.8.1 Tamanho da amostra

Partindo-se de uma expectativa inicial de moderado a grande impacto da intervenção, estimou-se que a magnitude do efeito seria de 0,85 unidades de desvio-padrão nos escores de avaliação. Assim, determinou-se que seriam necessários pelo menos 15 pares de observações, para atingirmos um poder estatístico de 90% em um nível de significância de 5%.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi aprovada:

Em 22/08/2005, pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS, Protocolo nº264/05-PG (Anexo A).

Em 24/11/2005, pela Comissão de Ética do Hospital São Lucas. da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS, Protocolo nº 05/02789 (Anexo B).

Todas as pacientes que participaram deste estudo, assinaram o “Termo de Consentimento Informado”.

5 RESULTADOS

Foram operadas 18 pacientes, das quais das 17 (94,4%) tiveram resultados excelentes ou bons e 1 (5,5%) considerado mau resultado, porque ocorreu deiscência na sutura da região suprapúbica. Outras 5 pacientes abandonaram o acompanhamento no decorrer da pesquisa (27,7%), restando 12 até o final (66,6%). De qualquer modo, usando o protocolo de “intenção de tratar” todas as 18 paciente foram incluídas na análise.

Utilizando os critérios da Escala de Draaijers (Draaijers LJ, Tempelman FRH, Botman YAM, et al, 2004) foi possível verificar que os lados implantados com células-tronco adultas de tecidos adiposo apresentavam melhor cicatrização do que aqueles (controle) onde foi infiltrado somente soro fisiológico (Figuras 14 e 15).

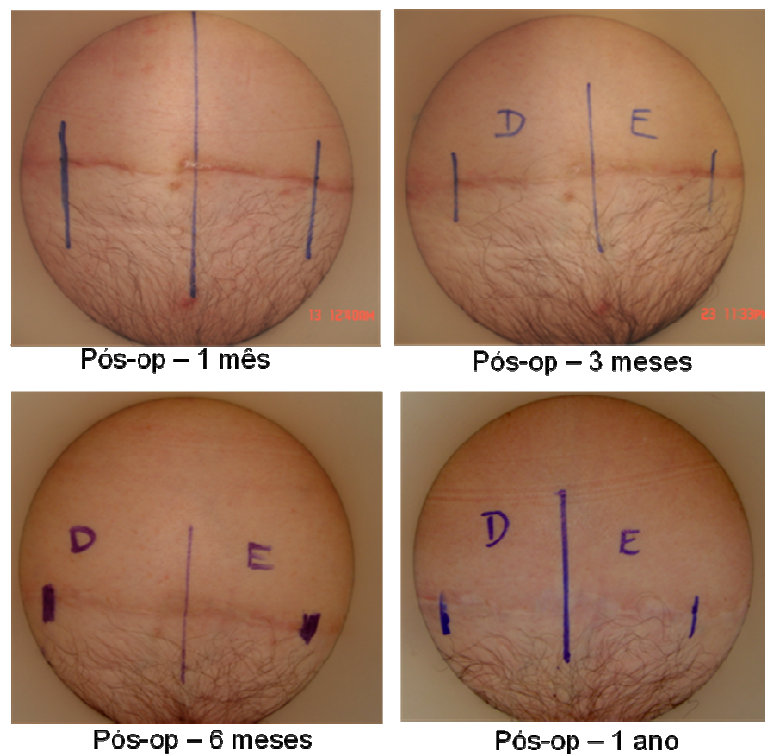


Figura 14 – Implante de células-tronco adultas de tecido de tecido adiposo no lado direito. Resultados.

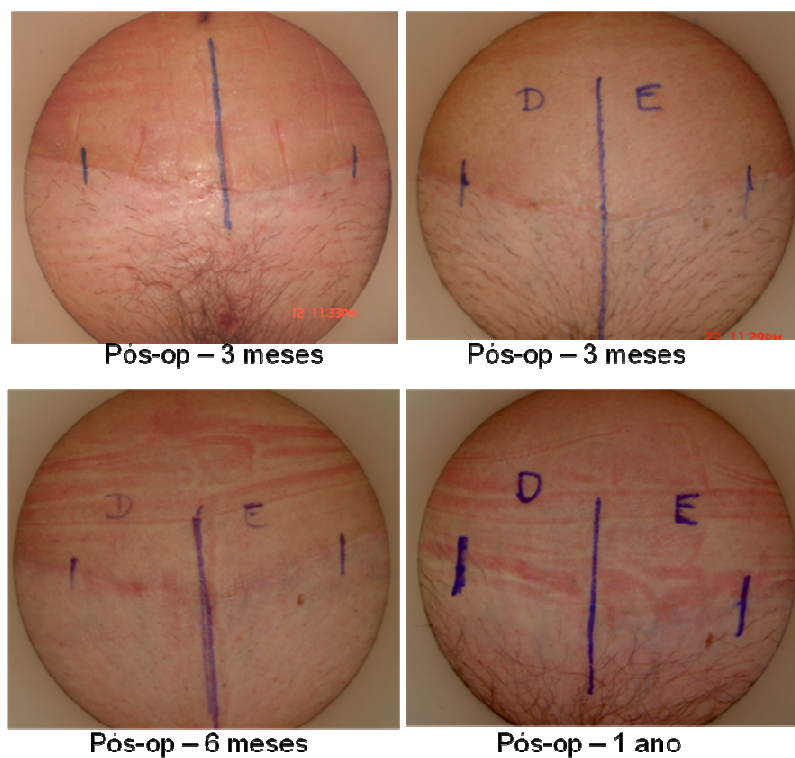


Figura 15 – Implante de células-tronco adultas de tecido de tecido adiposo no lado esquerdo. Resultados

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 encontrou-se, numa análise de escores uma significância estatística ($P>0,17$). No entanto, considerando todos os eventos de avaliação ao longo do período de observação, obteve-se 42 pontos de medida. Nestes, 15 foram favoráveis ao controle e 27 favoráveis às células-tronco, o que atingiu um nível de significância de $P = 0,12$ a favor da intervenção por células-tronco.

Na avaliação dos observadores médicos, 5 aspectos foram considerados (vascularização, pigmentação, espessura, contratura e elasticidade). Em nenhum

destes aspectos encontrou-se uma 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. Nestes, 8 foram favoráveis ao controle e 27 favoráveis às células-tronco, o que atingiu um nível de significância de $P = 0,003$ a favor da intervenção por células-tronco (Figura 16).

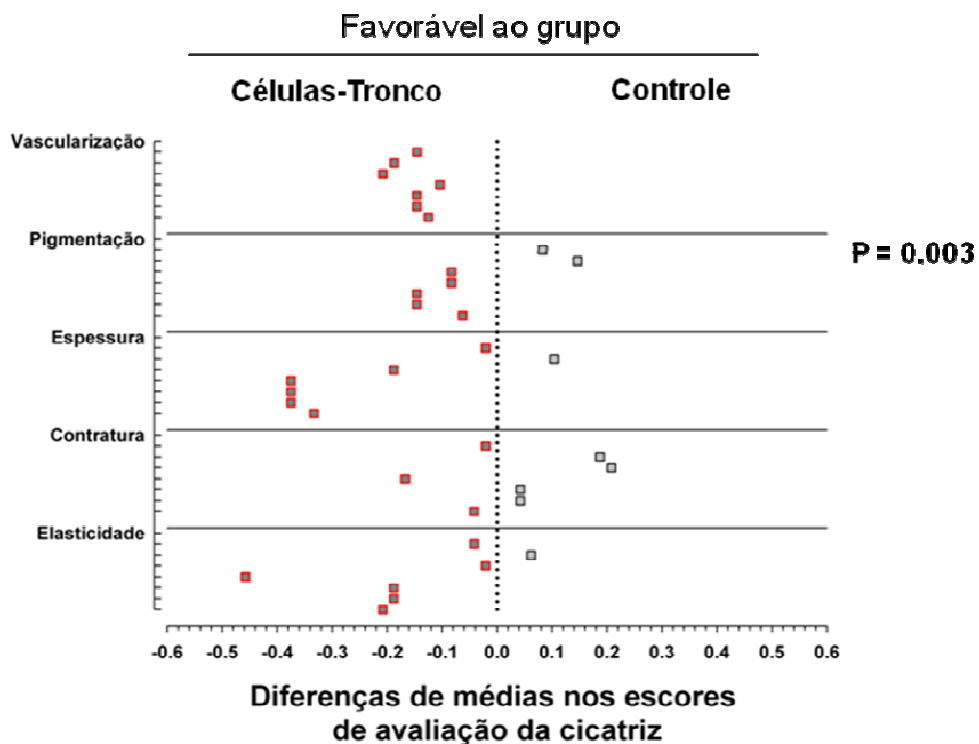


Figura 16 – Avaliação por médicos: Gráfico de dispersão de pontos representando a distribuição dos eventos de avaliação ao longo do período de observação ($P=0,003$).

Quando se estratificou, avaliações por pacientes e fotometria, não se encontrou significância, provavelmente devido ao número reduzido de eventos avaliados; entretanto, considerando todas as avaliações realizadas (médicos, pacientes e fotometria), foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa favorável ao implante com células-tronco adultas de tecido adiposo, $p < 0,001$ (Tabela 1).

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

Observa-se que num total de 91 eventos 65 foram favoráveis ao implante com células-tronco e 26 a favor do controle ($P < 0,001$).

6 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 não provocou qualquer alteração que pudesse comprometer a evolução pós-operatória e os resultados nas pacientes participantes.

Conduas baseadas em evidências são utilizadas para que a cicatrização pós-cirúrgica tenha bom resultado (Ativeh BS, 2007). Além de técnica cirúrgica apurada e de cuidados para bem posicionar as cicatrizes de acordo com as linhas de força da pele, deve-se evitar qualquer tensão nas linhas de sutura. No pós-operatório, é recomendável imobilização e compressão da cicatriz, inclusive na fase de maturação (Lorenz PA, Longaker MT, 2006).

Medidas terapêuticas, como: 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 (Lorenz PA, Longaker MT, 2006; Xiao Z, Zhang F, Cui Z, 2009; Horswell BB, 1998; Viera MH, Amini S, Barman B, 2009; HaedersdalM, Moreau KE, Beyer DM, Nymann P, AlsbjØrn, 2009). Com os mesmos objetivos, visando melhorar as cicatrizes, foi realizado este estudo controlado randomizado. O implante de células-tronco adultas de tecido adiposo na derme da ferida operatória da abdominoplastia demonstrou uma ação benéfica na cicatrização. As células utilizadas eram autólogas, não tendo contraindicações e não causando efeitos secundários, como pode ocorrer em outras condutas que empregam corticoides ou radioterapia.

Não foi possível realizar uma análise comparativa com outros estudos similares devido à escassez de pesquisas publicadas que avaliassem o implante de células-tronco adultas de tecido adiposo em incisões cirúrgicas na pele de humanos. Os estudos encontrados fizeram essa análise em animais de laboratório (Stoff A et al, 2009; Saton H et al, 2009) e seus resultados, bem como os desta pesquisa, referem efeitos benéficos da terapia celular na 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 patologias ou traumas de órgãos como coração, fígado, rim e nervos periféricos (Mays RW et al, 2007; Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobavashi, 2009; Watorek E, Klinger M, 2009; Braga-Silva J et al, 2008) comprovaram que seus tecidos podem ser regenerados.

7 CONCLUSÃO

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

REFERÊNCIAS

Adzick NS, Longaker MT: Fetal wound healing. New York, Chapman & Hall, 1992.

Ativeh BS. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. 31(5): 468-92; discussion 493-4. *Aesthetic Plast Surg*. 2007.

Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver scar scale: an administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil* 16:535, 1995.

Beausang E, Floyd H, Dunn KW, et al. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconst Surg* 102:1954-1961,1998.

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 (BR)*. 2008, in press.

Bullard M, Cass D, Adzick N, Banda M. TGF-beta1 decreases interstitial collagenase in healing human fetal skin. *Surg Forum* 47:762-764, 1996.

Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. *Hematology*. 398-418, 2003.

Davey RB, Sprod RT, Neild TO. Computerised colour: a technique for the assessment of burn scar hypertrophy. A preliminary report. *Burns* 25:207, 1999.

De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbar A, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs*. 174: 101-9, 2003.

Draaijers LJ, Tempelman FRH, Botman YAM, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconst Surg* 113:1960-1965, 2004.

Estes JM, Vande Berg JS, Adzick NS, et al. Phenotypic and functional features of myofibroblasts in sheep fetal wounds. *Differentiation* 56:173-181, 1994

Fodor WL. Tissue engineering and cell based therapies, from the bench to the clinic: The potential to replace, repair and regenerate. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 1, 1-6, 2003.

Fournier P. Lipodissection in body sculpturing: The dry procedure. *Plast. Reconstr. Surg*. 1983; 72: 598.

Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Hedrick MH. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol*. 2006; 24: 150-4.

HaedersdalM, Moreau KE, Beyer DM, Nymann P, AlsbjØrn. Fractional nanabative 1540 nm laser resurfacing for thermal burn scars: a randomized controlled trial. *41(3):189-95. Lasers Surg Med*. 2009.

Horswell BB. Scar modification. Techniques for revision and camouflage. 6(2): Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 1998.

Illouz YG. A new method for localized lipodystrophies. Rev. Chir. Esthet. 1980; 4: 19 (6).

Lambert AP, Fandonai AF, Bonatto D, Machado DC, Henriques JAP. Differentiation of human adipose-derived adult stem cells into neuronal tissue: Does it work? Differentiation (2009), doi: 10.1016/j.diff.2008.10.10.016.

Lin R, Sullivan K, Argenta P, et al. Scarless human fetal skin repair is intrinsic to the fetal fibroblast and occurs in the absence of an inflammatory response: In situ hybridization and immunohistochemical studies. Wound Repair Regen 2:297, 1994.

Loeffler M, Bratke T, Paulus U. Clonality and life cycles of intestinal crypts explained by a dependent stochastic model of epithelial stem organization. *J. Theor Biol.* 186, 41-54, 1997.

Lorenz PA, Longaker MT: Wound Healing: Repair Biology and Wound and Scar Treatment. In Mathes, Plastic Surgery Vol. 1, Chapter 11, Saunders – Elsevier – 2006.

Martinez-Estrada OM, Munoz-Santos Y, Julve J, et al. Human adipose tissue as a source of Flk-1⁺ cells: new method of differentiation and expansion. Cardiovasc Res 65(2):328-333, 2005.

Mays RW, van't Hof W, Ting AE, Perry R, Deans R. Development of adult pluripotent stem cell therapies for ischemic injury and disease. 7(2):173-84. Expert Opin Biol Ther. 2007. Joggers SJ, Hatzop.

Morris DE, Wu L, Zhao LL, et al. Acute and chronic animals models for excessive dermal scarring: quantitative studies. Plast Reconst Surg 100:674-681, 1997.

Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al. International clinical recommendations on scar management. Plast Reconst Surg 110:560-571, 2002.

Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobavashi. Stem Cell research and therapy for liver. 4(2): 141-6.Curr Stem Cell Res Ther. 2009.

Nedelec B, Shankowsky A, Tredgett EE. Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver scar scale and scar volume. J Burn Care Rehabil 21:205, 2000.

Padoin AV, Braga-Silva J, Martins P, et al. Sources of Processed Lipoaspirate: Influence of Donor Site on Cell Concentration. Plast Reconst Surg Aug-2008: 616-18.

Pitanguy I. Abdominoplasty. In Aest Palst Surg of Head and Body, Chap 2:99-116. Springer-Verlag, 1981.

Pitman GH. Liposuction na Boby Contourig. In Grabb and Smith's Plastic Surgery, Chap 54:669-91. Fifth Ed. Lippincott-Raven – 1997.)

Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 284, 143-147, 1999.

Pontes R. Abdominoplastia – Ressecção em bloco e sua aplicação em *lifting* de coxa e torsoplastia. Rio de Janeiro, Revinter, 2004.

Porter R: The Greatest benefit to mankind, a medical history of humanity. New York, WWNorton, 1997.

Sabiston Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice. 17th Edition. Philadelphia, Elsevier, 2004.

Safford KM, Hicok KC, Safford SD, et al. Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cell. *Biochemical and Biophysical Res Com* 294:371-379, 2002.

Saton H, Kishi K, Tanaka Y, Nakajima T, Akasaka Y, Ishii T. Transplanted Mesenchymal stem cells are effective for skin regeneration in acute cutaneous wounds. 18(4):362-9. *Exp Dermatol*. 2009.

Sinder R. Abdominoplastias. In Carreirão S, Cardin V, Goldenberg D. *Cirurgia Plástica*. Atheneu, 2005.

Stoff A, Rivera AA, Sanjib Banerjee N, Moore ST, Michel Numnum T, Espinosa-de-Los-Monteros A, Richter DF, Siegal GP, Chow LT, Fedman D, Vasconez LO, Michael

Mathis J, Stoff-Khalili MA, Curiel DT. Promotion of incisional wound repair by human mesenchymal stem cell transplantation. 18(4):362-9. *Exp Dermatol*. 2009

Sullivan T, Smith J, Kermode J, et al. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil* 11:256, 1990.

Tohill M, Terenghi G. Stem-cell plasticity and therapy for injuries of the peripheral nervous system. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 40, 17-24, 2004.

Tuan RS, Boland G, Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering Research *Arthritis & Therapy*. 5, 32-45, 2003.

Vasconez LO, De La Torre JI. Abdominoplasty. In Mathes, *Plastic Surgery Vol. 6*, Chapter 11, Saunders – Elsevier – 2006.

Viera MH, Amini S, Barman B. Do postsurgical interventions optimize ultimate scar cosmesis. 144(3): 243-57. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009.

Watorek E, Klinger M. Stem cells in nephrology: present status and future. 54(1):45-50. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2009.

Xiao Z, Zhang F, Cui Z. Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type a injections: a preliminary report. 33(3): 409-12. *Aesthetic Plast Surg*. 2009.

Zuk PA, Zhu M, Mizumo H, et al. Multi lineage cells from adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 7:211-28, 2003.

**Anexo A – Carta de aprovação do Protocolo de Pesquisa pela Comissão
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da
Saúde da PUCRS**



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA



264/05-PG

Porto Alegre, 22 de agosto de 2005.


Ao Professor
Pedro Djacir Escobar Martins
N/Faculdade

Prezado Professor :

Comunicamos que a proposta de tese intitulada "Estudo do implante de células tronco adultas do tecido adiposo na cicatrização da pele em ferida pós-operatória de abdominoplastia" foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

Informamos que a mesma deve ser encaminhada ao comitê de Ética em Pesquisa, através do CINAPE, 2º andar do HSL, ramal 2687. Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,


Prof. Dra. Magda Lahorgue Nunes
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Medicina e Ciências da Saúde

C/c: Prof. Dr. Jefferson Luis Braga da Silva
Prof. Dra. Denise Cantarelli Machado

**Anexo B – Carta de aprovação do Protocolo de Pesquisa pelo Comitê de Ética
da PUCRS**



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP - PUCRS



Ofício nº 1130/05-CEP

Porto Alegre, 24 de novembro de 2005.

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa intitulado: "Estudo do implante de células tronco adultas do tecido adiposo na cicatrização da pele em ferida pós-operatória de abdominoplastia".

Sua investigação está autorizada a partir da presente data.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Caio Coelho Marques
COORDENADOR EM EXERCÍCIO

Ilmo(a) Sr(a)
Dr(a) Denise Cantarelli Machado
N/Universidade

Anexo C – Escala de Draaijers – Observador

ESCALA OBSERVADOR (Draaijers,2004) ³⁶.

DATA: _____ **PACIENTE:** _____ **OBSERVADOR:** _____

LADO DIREITO

Vascularização

Pigmentação

Espessura

Contraste

Elasticidade

Pele normal 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior cicatriz

LADO ESQUERDO

Vascularização

Pigmentação

Espessura

Contraste

Elasticidade

Pele normal 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior cicatriz

Anexo D – Escala de Draaijers – Paciente

ESCALA PACIENTE (Draaijers,2004)³⁶

DATA: _____ **PACIENTE:** _____

LADO DIREITO

A cicatriz é dolorida?

A cicatriz coça?

A cor da cicatriz
está diferente?

A cicatriz está
mais endurecida?

A espessura
está diferente?

A cicatriz
está irregular?

Não 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Sim

LADO ESQUERDO

A cicatriz é dolorida?

A cicatriz coça?

A cor da cicatriz
está diferente?

A cicatriz está
mais endurecida?

A espessura
está diferente?

A cicatriz
está irregular?

Não 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Sim

Anexo E – Critérios de avaliação

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

Vascularização Normal - Rosa - Vermelho - Roxo

Pigmentação Normal - Hipo - Mista - Hiper

Espessura Plana - < 2mm - 2 a 5mm - > 5mm

Contraste Sem contraste - Pouco - Muito contraste

Elasticidade Normal - Firme - Dura - Contratura

Pele normal 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **Pior cicatriz**