

# Células-tronco

Fabiana Versiani dos Reis  
Alberto M. L. Caldeira

## Definição

As células-tronco são uma população celular que possui capacidade própria de regeneração com viabilidade a longo tempo e um potencial de se transformar em diversas linhagens celulares<sup>1</sup>.

Funcionalmente, uma célula-tronco representa uma célula indiferenciada que pode produzir uma progênie de outras células-tronco (capacidade de se autorregenerar) ou que se divide assimetricamente em outra célula-tronco. Esta última mantém seu *status* indiferenciado, mas se transforma em uma célula transitória amplificadora que perde sua capacidade de se autorrenovar ilimitadamente e diferencia-se em outra célula mais especializada<sup>2</sup>.

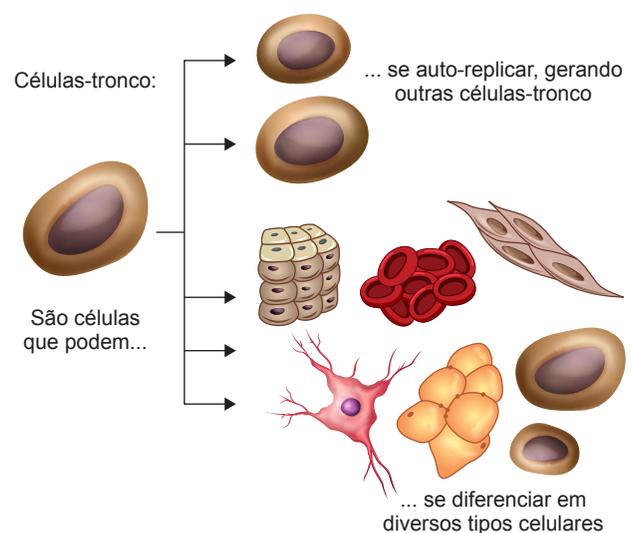
A característica mais atraente das células-tronco é a sua impressionante plasticidade, e é nela que a esperança terapêutica se encontra. A diferenciação das células-tronco, frequentemente usada como sinônimo de plasticidade, refere-se à característica das células-tronco em cruzar a linhagem germinativa e se diferenciar em um amplo espectro de tipos celulares diferentes da linhagem germinativa ou do seu tecido de origem<sup>2</sup> (Fig. 26.1).

O potencial de transformação em diversos tipos celulares das células-tronco embrionárias e das células-tronco adultas da medula óssea é bem conhecido. Apesar das células-tronco embrionárias apresentarem um potencial enorme, existem problemas éticos e políticos que dificultam a sua aplicação na prática clínica. Por isso, células-tronco adultas, provenientes do estroma da medula óssea, e células-tronco mesenquimais (CTMO) têm sido propostas como uma fonte alternativa. Originalmente identificadas como uma fonte de células osteoprogenitoras, as CTMO diferenciam-se em adipócitos, condrócitos, osteoblastos e mioblastos *in vitro*, o que as tornam candidatas promissoras para reparo de defeitos no mesoderma e manejo de doenças<sup>1</sup> (Fig. 26.2).

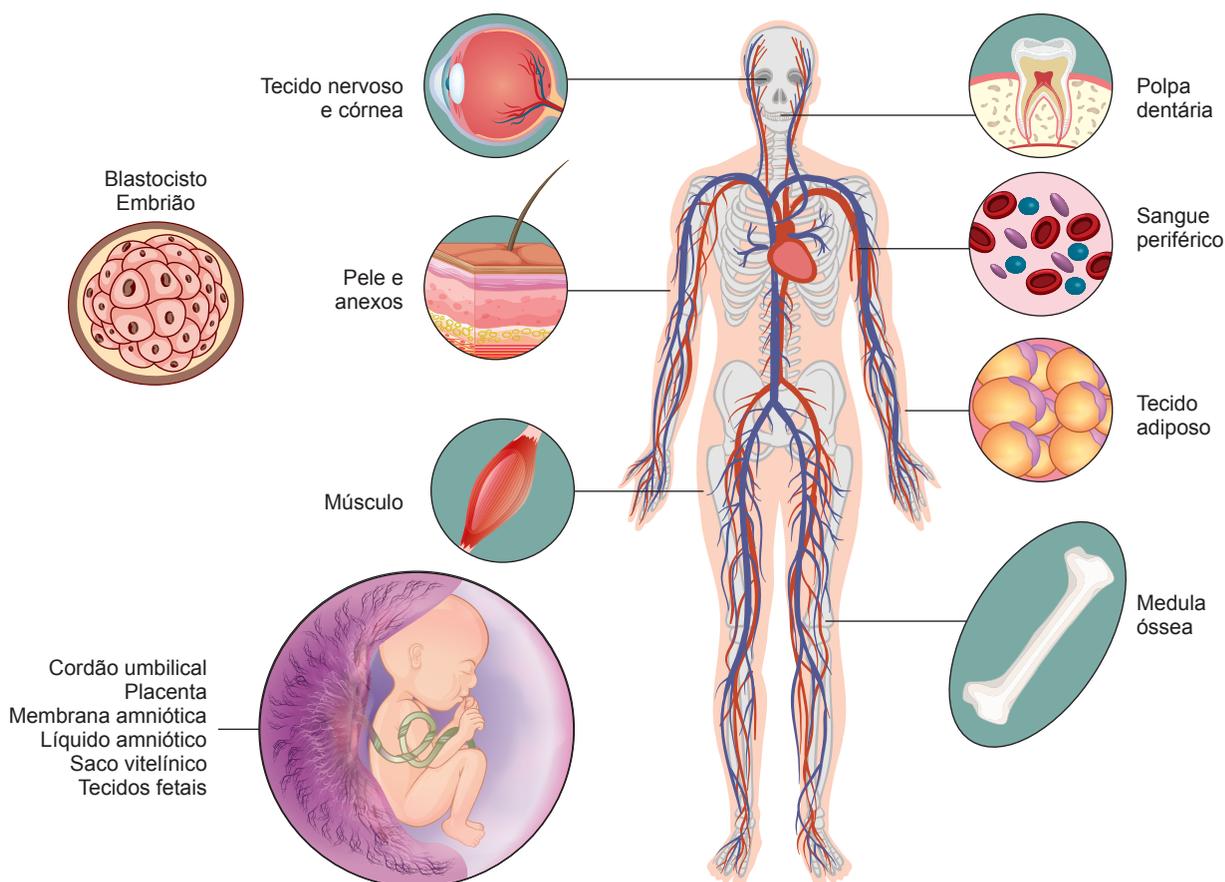
O uso clínico das CTMO apresenta problemas que incluem dor, morbidade e dificuldade de extração. Essas razões levaram vários pesquisadores a investigar fontes alternativas para CTMO. O tecido adiposo, assim como a medula óssea, é derivado de mesênquima e contém um estroma que lhe dá suporte e que é facilmente isolado. Baseado nisso, o tecido adiposo pode representar uma fonte de células-tronco que trará diversos efeitos em vários campos de pesquisa<sup>1,3</sup>.

## Células de Lipoaspirado Processado

Diversas pesquisas foram realizadas em tecido adiposo humano proveniente de lipoaspiração. Essa população celular, chamada de células de lipoaspirado processado



**Figura 26.1** Diferenciação de células-tronco em linhagens diversas.



**Figura 26.2** Fontes de células-tronco no ser humano.

(CLP), pode ser isolada do tecido adiposo em uma quantidade significativa e exibir crescimento estável e proliferação em cultura. As CLP, assim como as CTMO, diferenciam-se *in vitro* em linhagens osteogênicas, adipogênicas, miogênicas e condrogênicas quando tratadas com fatores estimulantes específicos já estabelecidos para cada linhagem. Além da capacidade de se transformar em linhagens provenientes do folheto embrionário mesoderma, as CLP podem se diferenciar em potenciais células neurogênicas, exibindo uma morfologia semelhante à de um neurônio, e expressar diversas proteínas consistentes com o fenótipo de um neurônio. Dessa forma, o tecido adiposo pode representar uma fonte de células-tronco pluripotentes com potencial produção de múltiplas linhagens celulares<sup>1</sup>.

As duas características mais atraentes para a futura aplicação clínica das CLP são sua propriedade imunossupressora e seu potencial de diferenciação característico em células mesodermiais (linhagens adipogênica, osteogênica e condroblástica)<sup>2</sup>.

### Semelhanças com CTMO

A caracterização das CTMO foi realizada usando a expressão de proteínas celulares específicas e marcadores CD (*cluster* de diferenciação ou grupamento de diferenciação). As CLP, assim como as CTMO, expressam CD29,

CD44, CD71, CD90, CD105/SH2, SH3 e não apresentam a expressão de CD31, CD34 e CD45. Além disso, a técnica de citometria de fluxo nas CLP confirmou a expressão de CD13, enquanto nenhuma expressão de CD14, CD16, CD56, CD62 ou CD104 foi detectada. Esses resultados demonstram que complementos similares de CD são expressos tanto nas CLP quanto nas CTMO. No entanto, distinções em dois marcadores CD foram observadas: as CLP foram positivas para CD49d e negativas para CD106, entretanto, o oposto foi observado nas CTMO. A expressão do CD106 foi confirmada no estroma da medula óssea e, especificamente, nas CTMO, nas quais a sua funcionalidade está associada à hematopoiese. A ausência de CD106 em CLP é consistente com a localização dessas células em tecidos não hematopoiéticos<sup>1</sup>.

### Capacidade Pluripotente da Linhagem Mesodermal

#### Adipogênese

A indução adipogênica nas CLP resulta em um aumento significativo na atividade da *glycerol-3-phosphato dehydrogenase* (GPDH), uma enzima lipogênica envolvida na síntese de triglicérides. Além de apresentar uma atividade metabó-

lica consistente com a formação de adipócitos maduros, as CLP expressam vários genes e/ou proteínas envolvidos na biossíntese de lipídios e armazenamento, incluindo:

- Expressão do receptor ativado de proliferação peroxissoma  $\gamma 2$  (PPAR $\gamma 2$ , *peroxisome proliferator activated receptor*  $\gamma 2$ ) por indução adipogênica, um fator de transcrição de gordura específico que funciona no empenho de preadipócitos.
- Aumenta a expressão de lipoproteína lipase (LPL), uma enzima de troca lipídica que é super-regulada durante a adipogênese.
- Super-regulação da proteína ativadora 2 (AP2, *activating protein 2*), uma proteína associada ao acúmulo de lipídeo dentro de adipócitos maduros.
- Aumento da expressão de leptina e do transportador de glicose 4 (GLUT4, *glucose transporter 4*) e restrição dessas proteínas em CLP preenchidas por lipídeo<sup>1</sup>.

## Osteogênese

A injeção de CLP em um meio de cultura osteogênico, suplementado com vitamina D, resulta em vários eventos que corroboram com a osteogênese, como o aumento da capacidade de mineralização<sup>1</sup>.

Além da calcificação da matriz, a expressão de múltiplos genes pode ser usada para confirmar a diferenciação osteogênica. Foi confirmada a expressão de alguns genes como receptor X retinoide alfa (RXR $\alpha$ ), receptor de vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*), receptor do paratormônio (PTHr, *parathyroid hormone receptor*) e *core binding factor activity-1* (CBFA-1), tanto em CLP induzida (CLP em um meio propício para sua osteogênese) quanto não induzida (CLP controle não adicionada ao meio de cultura osteogênico) e em população de CTMO, indicativos de diferenciação osteogênica<sup>1</sup>.

## Condrogênese e Miogênese

Foi observada *in vitro* a formação de nódulos em CLP que exibiam diversas características de células, diferenciando-se em uma linhagem condrogênica. Primeiro, os nódulos foram associados a um aumento ao longo do tempo de proteoglicano sulfatado de queratano e de sulfato de condroitina e apresentavam a isoforma do colágeno tipo II, um colágeno característico de cartilagem, em concordância com o que foi observado em culturas de CTMO. Segundo, os nódulos condrogênicos de CLP também expressaram vários genes consistentes com a condrogênese, incluindo:

- Expressão específica de colágeno tipo II e do grande proteoglicano agregano de cartilagem em amostras de CLP induzidas.
- Expressão do pequeno proteoglicano decorina e biglicano rico em leucina.
- Expressão tardia de calnexina (CNX), um marcador de condrócitos hipertróficos.

A expressão de CNX pelas CLP pode indicar uma possível ossificação e formação endocondral do osso, um evento que é respaldado pela expressão do colágeno tipo I dentro do nódulo de CLP. No entanto, a expressão de vários colágenos, incluindo o colágeno tipo I, foi observada em nódulos condrogênicos de CTMO.

O potencial de formação de linhagem miogênica em CLP foi confirmado pela expressão de vários fatores de transcrição, incluindo os fatores miogênicos 5 e 6 (myf5, myf6), o gene *myogenic differentiation 1* de camundongos (myoD1), o gene *myogenic differentiation 1* de humanos (myoD1), a miogenina e as proteínas estruturais desmina e miosina. A determinação e a execução do programa miogênico em precursores de mioblastos são controladas em um nível de transcrição pelos mesmos fatores de transcrição, enquanto a diferenciação terminal pode ser confirmada por meio da expressão de miosina<sup>1</sup>.

## Neurogênese

As CTMO são capazes de expressar nestina, um filamento intermediário de proteína o qual se pensa ser expresso em altos níveis em células-tronco neuronais. A expressão de nestina também foi observada em células miogênicas, endoteliais e hepáticas, indicando que ela não pode ser usada como um marcador para um provável potencial neurogênico. No entanto, a indução neurogênica de CLP também resultou em uma suposição de uma morfologia parecida com a de um neurônio (*neuronal-like*) e de uma elevada expressão de duas proteínas neuronais específicas, *neuron specific enolase* (NSE) e *neuronal nuclei* (NeuN). Acredita-se que a expressão de NeuN coincida com a diferenciação terminal do desenvolvimento e de neurônios pós-mitóticos<sup>1</sup>.

A diferenciação em multilinhagens de CLP resulta de um empenho de múltiplas linhagens específicas precursoras, em vez da presença de populações de células-tronco pluripotentes. Modelos antigos de diferenciação mesenquimal propuseram que uma linhagem progenitora é determinada pelo microambiente. Baseado nisso, é possível esperar que a diferenciação celular seja um evento que resulte em combinações aleatórias de fenótipos. No entanto, um modelo recente propôs a existência de uma hierarquia no caminho da diferenciação das CTMO, com uma linhagem adipogênica, divergindo precocemente, e uma linhagem osteogênica tardia<sup>1</sup>.

## Potencial Terapêutico de Aplicação das Células-tronco Adiposas

As células-tronco mesenquimais têm o potencial de funcionar como uma fonte de células-tronco autógenas, facilmente acessíveis para transplante. As potenciais aplicações terapêuticas incluem: tratamento agudo e esteroide refratário de reação enxerto/hospedeiro, lúpus eritematoso sistêmico resistente às terapias disponíveis e fibrose pulmo-

nar idiopática. O potencial mesenquimal de diferenciação neuronal das células-tronco cutâneas também pode ser explorado no tratamento de desordens neurodegenerativas. O impacto mais precoce pode ser esperado no campo do tratamento e cicatrização de feridas<sup>2</sup>.

Além das aplicações já citadas, várias aplicações foram reportadas para esse tipo de enxertia no campo da cirurgia estética e reconstrutora, incluindo reconstrução facial, correção de cicatriz em depressão na face, reconstrução orbital, cobertura de nervos ou tendões, tratamento de micromastia, correção de deformidades pós-aumento da mama (com ou sem remoção do implante), tratamento de mamas tuberosas e de síndrome de Poland, tratamento de tecidos lesados causados por reconstrução cirúrgica conservadora, rinoplastia, contorno facial e aumento do tecido da face, aumento dos lábios, aumento de glúteos e reparo de deformidades no contorno, rejuvenescimento da mão, aumento peniano, melhora estética<sup>4</sup>.

## Tecido adiposo

### Propriedades

O tecido adiposo é composto por adipócitos (apenas 20% ou menos do total do número de células) e por outros tipos celulares, como células-tronco progenitoras estromais e células vasculares endoteliais. As células adiposas derivadas de células-tronco progenitoras têm um papel importante não apenas na homeostase do tecido adiposo, como também na cicatrização de feridas, patogênese de lipomas, linfedemas e na adipogênese aumentada na obesidade. Elas também podem contribuir para a adaptação do tecido adiposo à isquemia<sup>5,6</sup>.

O tecido adiposo é conhecido por ser rico em microvasculatura, e todo adipócito tem contato com capilares, embora os capilares estejam em uma distância substancial uns dos outros devido ao tamanho dos adipócitos<sup>7</sup>.

As células-tronco derivadas do tecido adiposo (ASCs, *adipocytes stem cells*) contribuem para a renovação e provêm células para a nova geração. Os adipócitos têm uma média de vida entre 2 e 10 anos e são substituídos pela próxima geração de células ASCs após a apoptose. Acredita-se que as ASCs são a população celular principal que prolifera na remodelação do tecido adiposo, como no processo de reparo após uma lesão isquêmica, ou na expansão do tecido adiposo induzido por forças externas<sup>7</sup>.

A enxertia autógena de gordura é um tratamento promissor para o aumento de tecido que cede à compressão porque não tem incisão e nem cicatriz associada ou complicações como reação a corpo estranho, por exemplo, prótese<sup>7</sup>.

### Necessidade de Oxigenação

A cirurgia plástica de lipoenxertia resulta em isquemia e hipóxia do tecido adiposo. A baixa oxigenação e a vascularização impactam negativamente nos resultados clínicos,

como o volume de tecidos reconstruídos. O tecido adiposo em hipóxia se degenera facilmente, e uma porção significativa é absorvida após a enxertia livre da gordura<sup>5</sup>.

A isquemia e hipóxia induzem, no tecido adiposo, atrofia e formação de cicatrizes que são mudanças irreversíveis. O estado de hipóxia intermediária e grave induz a dois acontecimentos: no primeiro, o mediador fator 1 induzível por hipóxia (HIF-1 $\alpha$ , *hypoxia-inducible factor 1*) fica super-regulado e envolvido no remodelamento subsequente do tecido adiposo; no segundo, a expressão da proteína do gene fator de crescimento de fibroblasto (FGF, *fibroblast growth factors*) fica significativamente elevada. A FGF-2 é liberada da matriz extracelular de células que estão morrendo em resposta a variados tipos de injúrias sem a super-regulação do RNA mensageiro (RNAm) de FGF-2 e promove a reparação da ferida por estimular vários tipos celulares, como ASCs. Assim, a elevada expressão de FGF-2 sugere uma isquemia grave que pode causar um dano substancial ao tecido adiposo. A liberação de FGF-2 é super-regulada pela hipóxia. Além disso, esse gene interage com o HIF-1 $\alpha$ <sup>5</sup>.

Vários eventos celulares se seguem após o *status* de isquemia. Primeiro, uma isquemia grave induz apoptose (adipócitos, células derivadas do sangue e células endoteliais vasculares) no dia um e necrose nos dias três e sete do processo. Esse evento é seguido de infiltração por macrófagos e fagócitos. O fato de a isquemia induzir não apenas mudanças degenerativas, mas também eventos regenerativos caracterizados por angiogênese, adipogênese e proliferação celular, é instigante. Esse equilíbrio entre degeneração e regeneração é a chave para determinar a quantidade de adipócitos, neovascularização, cicatrização e volume que restará de tecido adiposo após a injúria. A lise de gordura, as lesões profundas causadas por forças externas e a atrofia de tecidos compressíveis, causadas por isquemia, são frequentemente observadas na prática clínica. Portanto, qualquer evento que induza uma isquemia e hipóxia prolongada em tecidos, como doença vascular ou metabólica, colocará a balança na direção da degeneração, levando o tecido adiposo à atrofia e fibrose<sup>5</sup>.

Muitos adipócitos, em enxertos livres, morrem logo após o transplante, mas células progenitoras, células-tronco, permanecem vivas ou se tornam ativadas e vários adipócitos são regenerados (substituição de células mortas por novos adipócitos), dependendo do microambiente<sup>8</sup>.

A demarcação da zona de sobrevivência (100 a 300 $\mu$ m de espessura) da zona de regeneração (600 a 1.200 $\mu$ m de espessura) se torna clara em 1 semana e novos adipócitos (preadipócitos) com múltiplas gotículas de gordura intracelular aparecem ao redor dos adipócitos mortos em 1 a 2 semanas, cercados por uma camada única de macrófagos M1 (formando uma estrutura parecida com uma coroa). As ASCs se localizam perivascularmente nos capilares que permeiam os adipócitos. As ASCs são extremamente tolerantes à isquemia, sobrevivendo por até 3 dias em condições de hipóxia grave. As ASCs perivasculares são ativadas pela morte dos adipócitos adjacentes e dão origem a novos adipócitos no microambiente da zona de regeneração, aumentando a vascularização e a tensão de oxigênio, fato que ocorre dentro de 3 dias após a enxertia. Se o crescimento

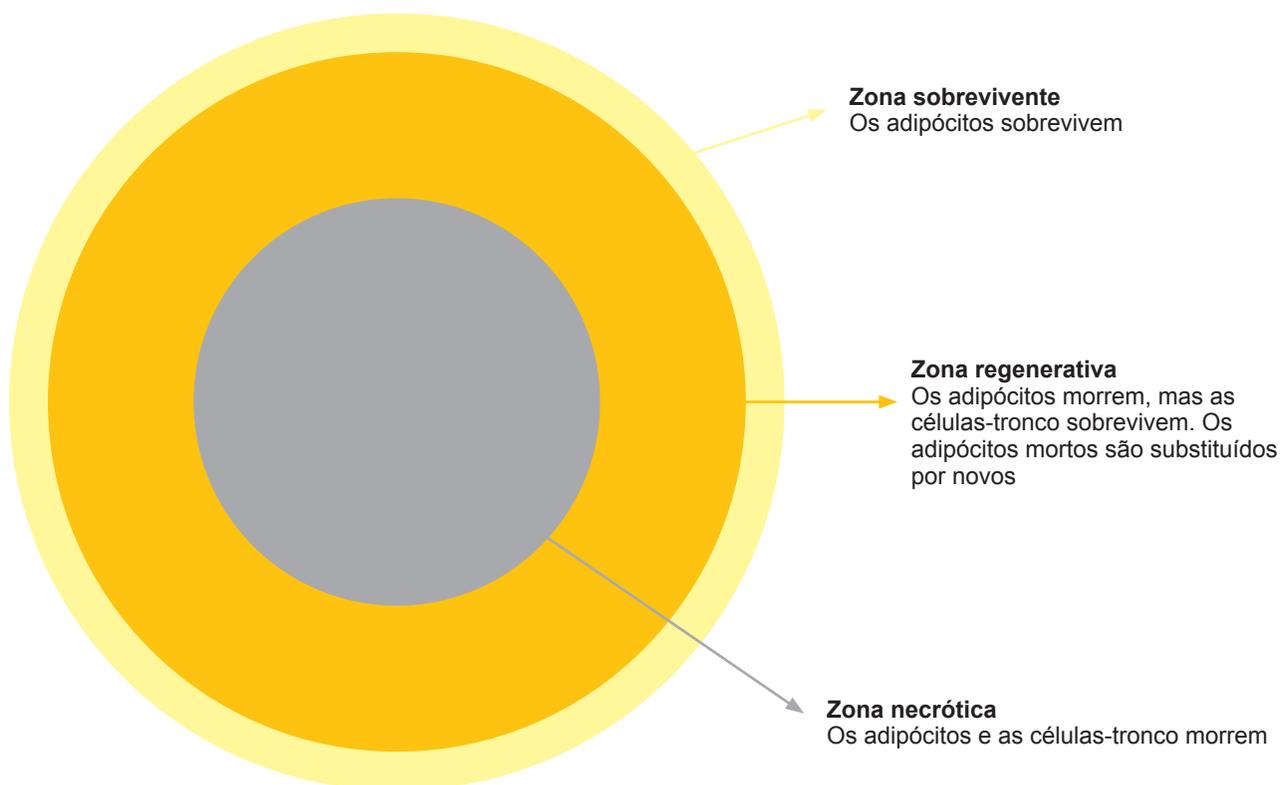
capilar do tecido intacto ao redor não alcançar a zona de regeneração e se o microambiente não melhorar suficientemente em 3 dias, as células-tronco também morrerão, abortando, dessa forma, o processo de regeneração. Essa área se tornará a zona necrótica. No caso de feridas extensas que demandam grande quantidade de injeção de tecido adiposo, em que o corpo não consegue absorver a gordura, cistos necróticos gordurosos rodeados por tecido fibroso cicatricial podem ser formados<sup>6</sup>. A Figura 26.3 mostra as três zonas do enxerto. A zona mais superficial é a “zona sobrevivente”, onde tanto os adipócitos quanto as ASCs sobrevivem. A segunda zona é a “zona regenerativa”, onde os adipócitos morrem, mas as ASCs sobrevivem e provêm novos adipócitos para substituir os mortos. A zona mais central é a “zona necrótica”, onde tanto os adipócitos quanto as ASCs morrem, nenhuma regeneração é esperada e o espaço morto será absorvido ou preenchido com tecido cicatricial<sup>8</sup>.

Apesar de a maioria dos adipócitos morrerem após a lipoenxertia, o tamanho e o peso do enxerto não mudam significativamente após 8 semanas. Numerosas pequenas gotas de gordura (do tamanho de um adipócito; derivadas de um único adipócito morto) e grandes gotas (provenientes de múltiplos adipócitos mortos) circundadas por macrófagos são histologicamente detectadas em 1 semana e após esse período. No entanto, as gotas de gordura são lentamente absorvidas, a fim de continuarem contribuindo com o volume e o peso da amostra por semanas e até meses. Assim, os adipócitos mortos funcionarão como espaçadores para manter o volume do tecido enxertado durante o processo de remodelamento. Esse fenômeno parece facilitar a dinâmica de reposição dos adipócitos ao ativarem as ASCs<sup>6</sup>.

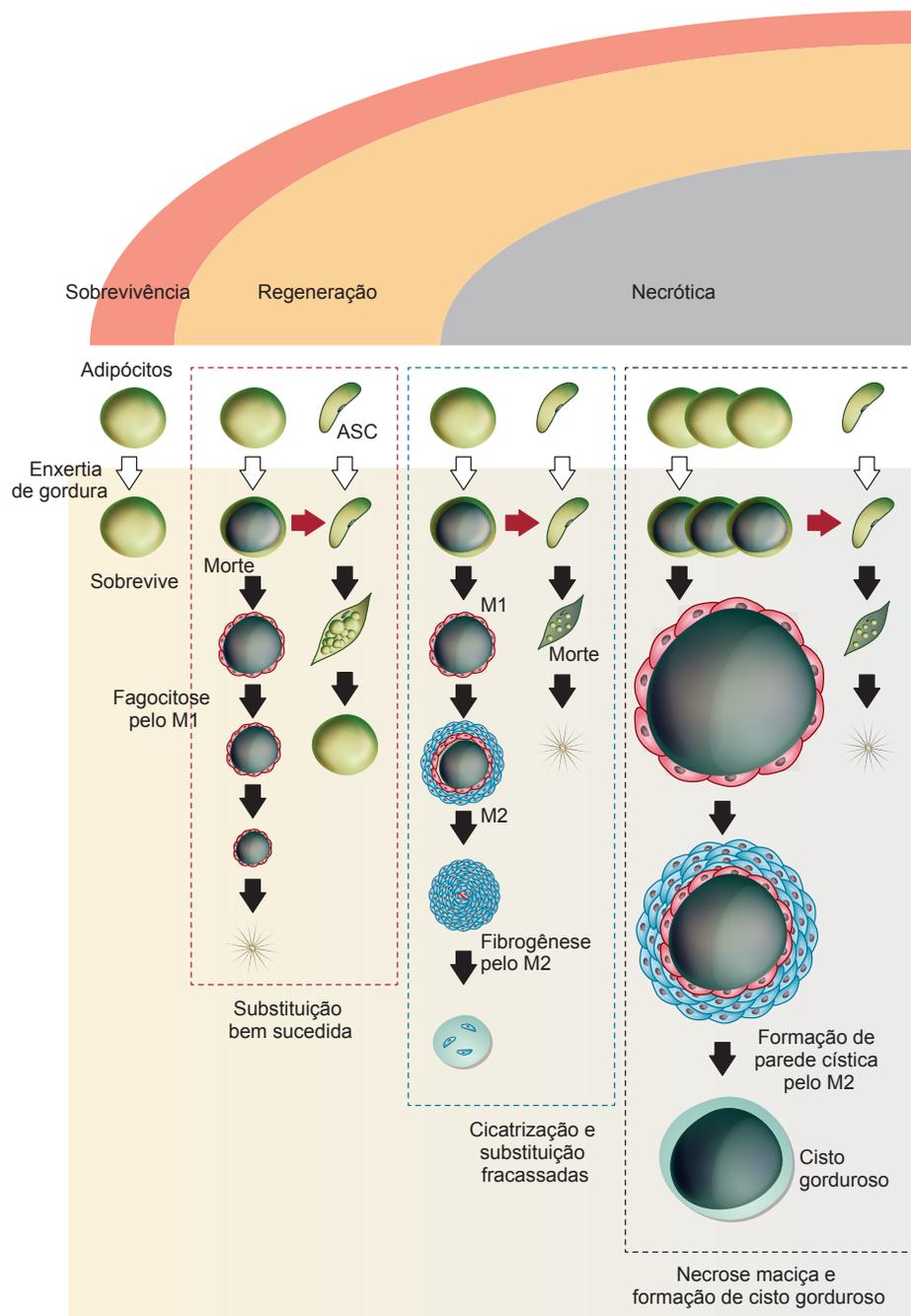
Os macrófagos M1 e M2 possuem papéis distintos: fagocitose e fibrose (ou gerenciamento do espaço morto), respectivamente. Os macrófagos M2 aparecem em um estágio mais tardio do que os macrófagos M1, e eles são frequentemente observados em zonas mais profundas, sugerindo que os macrófagos M2 possuem um papel biológico ao trabalhar sob microambientes desfavoráveis, como na isquemia grave. A Figura 26.4 mostra o destino dos adipócitos no enxerto de gordura. Durante os três primeiros meses de remodelamento do tecido adiposo, os adipócitos enxertados apresentam diferentes destinos dependendo do seu microambiente. No esquema acima, eventos celulares complexos estão simplificados e o destino dos adipócitos é categorizado em quatro padrões: sobrevivência, regeneração bem sucedida, regeneração mal sucedida (cicatrização) e formação de cisto gorduroso. A cicatrização e a formação do cisto, geralmente, não estão completas após 3 meses<sup>6</sup>.

### Angiogênese após Lipoenxertia

No tecido enxertado, não vascularizado, a condição do tecido receptor é um fator crítico para o sucesso do enxerto, pois o tecido receptor é responsável por prover sozinho uma difusão plasmática para nutrir o enxerto até que a neovascularização se desenvolva. O tecido isquêmico, com baixa reserva de nutrientes e de oxigênio, não é um bom receptor para o tecido enxertado. Tecidos receptores que contenham células-tronco depletadas, como tecidos irradiados e de lesões não curadas<sup>9</sup>, também são difíceis de oferecer um sucesso desejável no enxerto.



**Figura 26.3** As “três zonas” após o enxerto. Fonte: Eto *et al.* 2012<sup>8</sup>.



**Figura 26.4** Destino dos adipócitos na enxertia de gordura.

A perfusão sanguínea e o consumo de oxigênio pelo tecido são fatores-chave na determinação da tensão de oxigênio do tecido. O tecido subcutâneo tem uma taxa baixa de consumo de oxigênio e tem uma tensão de oxigênio maior do que outros órgãos, como o cérebro e o músculo. O tecido adiposo enxertado não é inicialmente perfundido e depende da difusão plasmática pelo tecido receptor. A força que guia a difusão é o gradiente parcial de oxigênio, portanto, uma pressão parcial alta é necessária para forçar o oxigênio a entrar no tecido enxertado<sup>9</sup>.

A formação de novos vasos é crítica para a sobrevivência do enxerto. A angiogênese do tecido adiposo enxertado é dominada pelo tecido receptor ao redor do enxerto. A vitali-

dade do enxerto depende principalmente das ASCs do tecido receptor que se localiza próximo aos novos vasos formados e dos vasos maduros. Após 8 semanas da enxertia, a maior parte do tecido enxertado é substituída por células derivadas do tecido receptor. A melhoria do aporte sanguíneo não melhora a sobrevivência das células derivadas do doador, mas melhora o processo de regeneração feito pelo receptor<sup>10</sup>.

### Aplicação do Enxerto

A variação da viabilidade do enxerto continua ser a limitação principal no fornecimento de um resultado satisfatório e previsível em um procedimento único. Um dos

principais determinantes da sobrevivência do enxerto é a interface do enxerto com o tecido receptor<sup>11</sup>.

É crítico depositar o lipoaspirado em pequenas alíquotas com várias inserções. Esse método minimiza grandes áreas contíguas de gordura não vascularizada, as quais se acredita necrosar antes de serem revascularizadas<sup>12</sup>.

O tecido enxertado não irá sobreviver se for colocado 0,2cm após o suprimento de sangue arterial do tecido receptor, portanto, em grandes enxertos de gordura, com um raio maior que 0,2cm, espera-se que tenham um centro necrótico, o que o leva a uma perda maior de volume e possível substituição por tecido fibroso cicatricial e cistos gordurosos<sup>11</sup>.

Quando grandes volumes são enxertados em um espaço pequeno, a pressão do fluido intersticial aumenta a ponto de atrapalhar a circulação do sangue capilar e as gotas de gordura coalescem em lagos com uma pobre interface enxerto/receptor. Esses fatores têm, historicamente, restringido o volume de gordura que pode ser enxertado em mamas. Reinjeções difusas e equivalentes de gordura aumentam a interface enxerto/receptor e reduzem a pressão do fluido intersticial<sup>13,14</sup>.

Em um modelo em ratos, o lipoaspirado foi injetado em pequenas alíquotas por vez, resultando em uma distribuição igual de gordura sobre a superfície dorsal do animal, o que resultou em uma distribuição equivalente no plano subdermal. Em humanos, o lipoaspirado é tipicamente injetado na camada mais gordurosa do subcutâneo. Essa camada provê a matriz para o depósito de gordura e também é vascularizada. Estudos em que a gordura é colocada em grandes quantidades e em bólus mostraram altas taxas de reabsorção. Análises histológicas claramente revelaram que a injeção de gordura permanece viável com uma população de adipócitos humanos saudáveis no local do enxerto, com uma mínima reação inflamatória e com tecido normal ao redor<sup>12</sup>.

## Uso de Células-tronco no Tratamento de Feridas

### Queloides, Cicatrizes Hipertróficas e Queimaduras

Queloides e cicatrizes hipertróficas são anormalidades da pele exclusivas dos seres humanos. São caracterizadas pela excessiva deposição de colágeno na derme e no tecido subcutâneo secundário a feridas traumáticas ou cirúrgicas. Ao contrário da cicatriz do reparo normal da ferida, que é assintomática, fina e retilínea, os queloides e as cicatrizes hipertróficas se caracterizam por exuberante cicatrização que resulta, tipicamente, em cicatrizes desfiguradas, contraídas com prurido e dor<sup>15</sup>.

Existem vários processos relacionados à formação de cicatrizes hipertróficas, como hemostasia inadequada, inflamação exacerbada, reepitelização prolongada, produção abundante de matriz extracelular, neovascularização aumentada, remodelamento atípico da matriz extracelular

e apoptose reduzida. Plaquetas, macrófagos, linfócitos T, mastócitos, células de Langerhans e queratinócitos estão diretamente e indiretamente envolvidos na ativação de fibroblastos, os quais, em troca, produzem um excesso de matriz extracelular<sup>16</sup>.

Queimaduras profundas frequentemente resultam em cicatrizes fibróticas se forem curadas sem excisão ou enxertia de pele. Uma progressão precoce e uma mensuração inadequada complicam o tratamento de grandes queimados. Várias queimaduras profundas são tratadas sem intervenção cirúrgica. Queimaduras não tratadas e localizadas em regiões cosmeticamente sensíveis podem resultar em significativas deformidades. Várias técnicas minimamente invasivas e tópicas estão sendo usadas em uma tentativa de melhorar a qualidade e a aparência de cicatrizes por queimaduras. Essas opções de tratamento incluem gel de silicone tópico, curativos de pressão, corticosteroides e, mais recentemente, lipoenxertia autógena<sup>17</sup>. A Figura 26.5 ilustra os efeitos da lipoenxertia e das células-tronco derivadas de adipócitos em feridas por queimaduras e em cicatrizes. VEGF, fator de crescimento endotelial; SDF-1, fator derivado de estroma celular; TGF- $\beta$ , fator de crescimento transformante- $\beta$ ; MMP-9, matriz de metaloproteinase 9<sup>16</sup>.

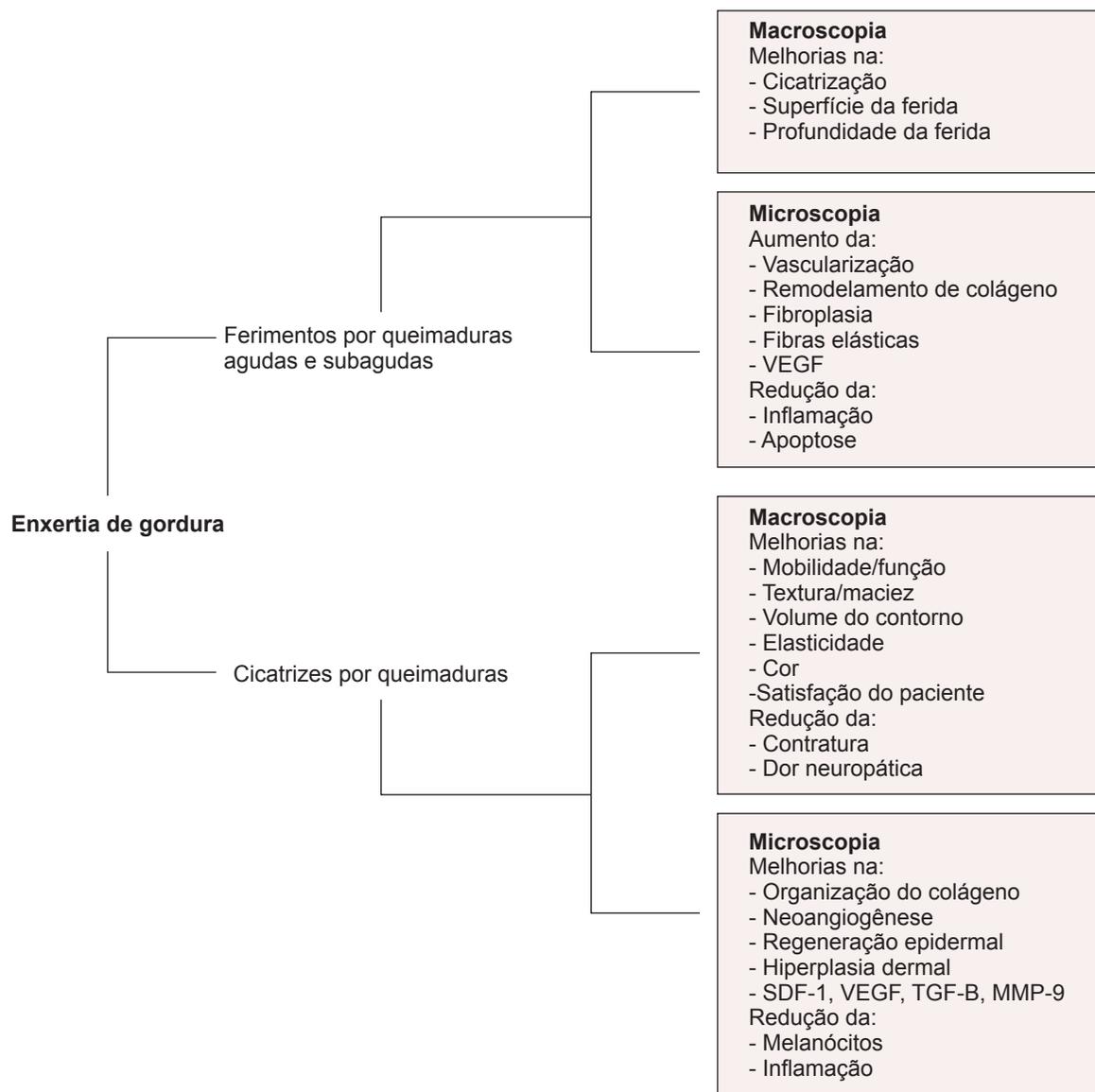
Na última década, a comunidade de engenharia de tecidos reconheceu o potencial regenerativo do tecido adiposo. Cirurgiões plásticos aplicaram esse conhecimento na prática clínica. A lipoenxertia autógena está sendo usada em inúmeros procedimentos, a fim de melhorar a qualidade dos tecidos sobrejacentes<sup>6</sup>.

#### Vivenciando a clínica

O uso de lipoenxertia como tratamento adjuvante em queimaduras agudas, subagudas e em feridas crônicas vasculares (insuficiência venosa ou doença arterial diabética) oferece vantagem com os benefícios da gordura: variedade de propriedades metabólicas e regenerativas, aumento da vascularização e melhora do processo regenerativo tecidual. Quando essas feridas são tratadas com lipoenxertia repetida (15 a 21 dias de intervalo), a cura é o resultado esperado. Ao tratar cicatrizes provocadas por queimaduras, o objetivo é diminuir a quantidade de hipertrofia (fibrose), diminuindo a espessura e aumentando a sua flexibilidade<sup>18</sup>.

O fator mais importante na criação de resultados duradouros é a aplicação de uma quantidade muito pequena de tecido a cada infiltração. Se grande volume de tecido adiposo for injetado em uma única infiltração ou em múltiplas infiltrações, o tecido adiposo pode se deslocar, resultando em necrose da gordura que foi isolada da fonte nutricional adequada devido ao excesso de gordura ao seu redor<sup>3</sup>.

Apesar de a infecção ser uma complicação comum em queimaduras e em outras feridas traumáticas, a taxa de complicações relacionadas à infecção no enxerto é baixa, até mesmo quando a injeção é feita diretamente sobre a queimadura ou em outras feridas e com a deposição de gordura sobre a ferida. A maioria das complicações está relacionada à técnica e é usualmente evitada. Apesar de a injeção de



**Figura 26.5** Enxertia de gordura em queimados. Fonte: Van der Veer *et al.*, 2009<sup>16</sup>.

gordura ser considerada um procedimento minimamente invasivo, a obtenção de gordura por lipossucção é considerada um procedimento invasivo e deve ser realizada com extrema cautela e rigor técnico. Assimetria e traumas na fáscia, no músculo ou em vísceras devem ser evitados<sup>3,7</sup>.

A melhora da cicatrização com a injeção de gordura em diferentes tipos de ferida é, provavelmente, causada por diversos fatores das células-tronco do tecido adiposo e por fatores de crescimento presentes na gordura injetada, contribuindo para a diminuição da fibrose e da inflamação e a favor do processo de cura<sup>7</sup>.

Uma das melhorias mais relatadas em pacientes com cicatrizes que foram tratados com essa técnica, foi o aumento na elasticidade e maleabilidade do tecido da cicatriz. Isso pode ser causado, parcialmente, pelo aumento marcante de fibras elásticas percebidas ao microscópio em consequência dessas injeções. A melhoria pode estar relacionada ao número de injeções e/ou ao tempo decorrido após as injeções<sup>7</sup>.

## Diabéticos

O diabetes mellitus (DM) é uma doença de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia que resulta de absoluta ou relativa falta de insulina e/ou de resistência à ação hormonal. Existem múltiplas etiologias que causam prejuízo na cicatrização de feridas desses pacientes, como nas feridas ulceradas de pé diabético (DFU, *diabetic foot ulcer*). Uma resposta celular reduzida e insuficiente de fatores de crescimento é um dos mecanismos. Desapercebidamente, ocorre uma pequena ruptura na pele e, devido à neuropatia diabética, o paciente desenvolve uma ferida de difícil tratamento. Caso isso ocorra associado à debilidade do sistema imune, a ferida se torna porta de infecção, podendo levar à sepse e/ou perda do membro<sup>26</sup>.

A demora ou a cicatrização debilitada da ferida ocorre devido a uma capacidade de regeneração cutânea lenta. Simultaneamente, a função de adipócitos subcutâneos na

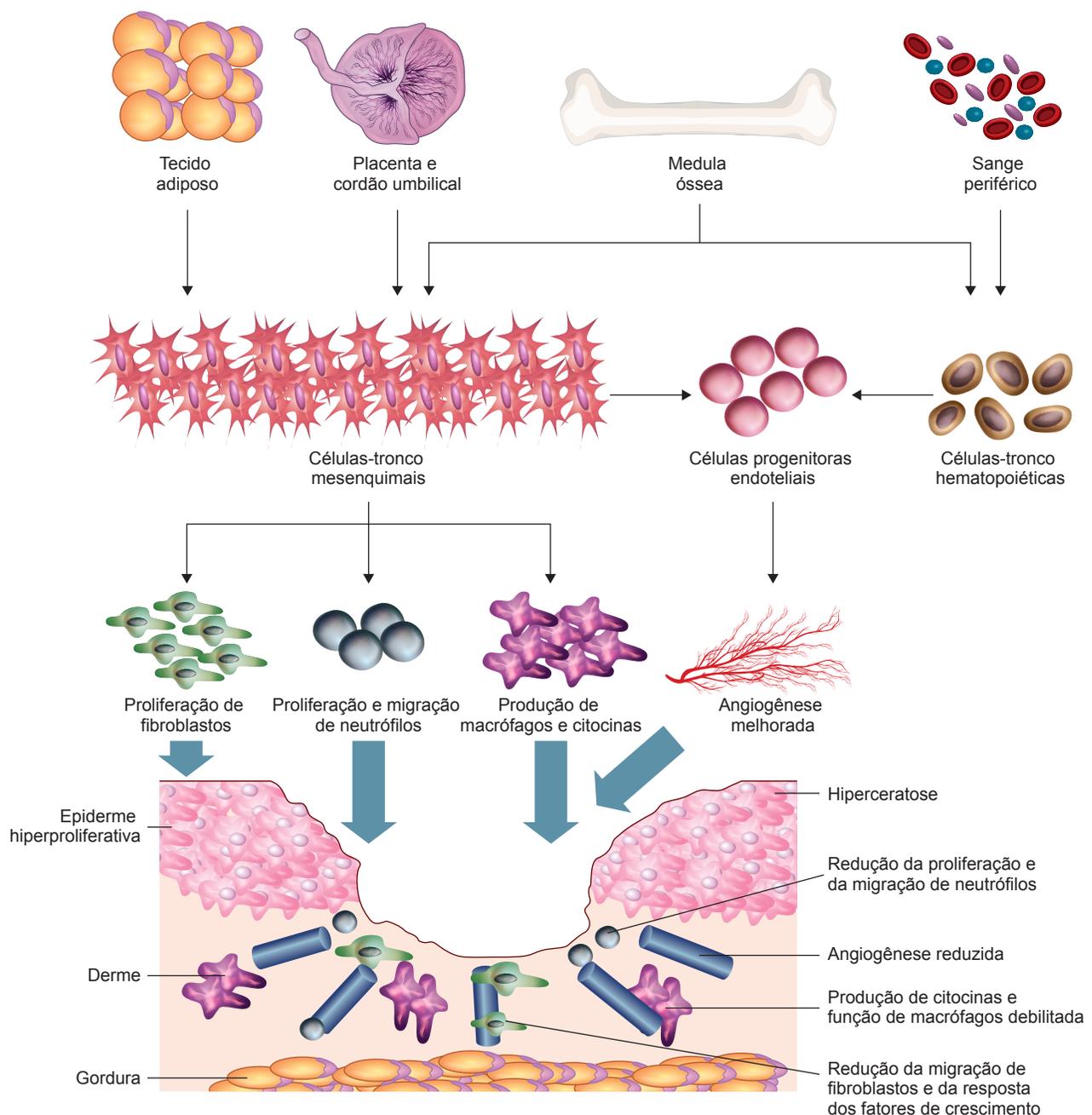
promoção da cicatrização da ferida é significativamente suprimida com a resistência à insulina<sup>27</sup>.

A cicatrização é um processo complexo que envolve três fases sequenciais e que se sobrepõem: inflamação, proliferação e remodelamento.

Em indivíduos com DM, a ferida permanece em um estado inflamatório crônico e existe falha na cicatrização de forma temporal e ordenada. O contínuo influxo de células inflamatórias e a produção continuada de mediadores pró-inflamatórios causam desbalanços nas proteases da ferida e de seus inibidores, impedindo a síntese e o remodelamento da matriz extracelular, que são essenciais para a cicatrização normal da ferida. O DM prejudica a função dos neutrófilos e macrófagos, incluindo aderência celular,

quimiotaxia, fagocitose, produção e secreção de citocinas. Queratinócitos e fibroblastos de feridas diabéticas mostram redução da capacidade migratória, resposta diminuída a fatores de crescimento e apoptose aumentada<sup>28</sup>. A Figura 26.6 demonstra a fisiopatologia das DFU e potencial terapêutico das células-tronco para todos os processos de cicatrização inadequada<sup>28</sup>.

A complexidade fisiopatológica da DFU é multifatorial e, evidentemente, necessita de intervenção em todos os níveis para acelerar a cicatrização. As DFU são resultado de efeitos cumulativos e progressivos de complicações de diabetes crônica. Complicações da DFU são a causa primária de amputações não traumáticas de extremidades dos membros inferiores<sup>28</sup>.



**Figura 26.6** Cicatrização no paciente diabético. Fonte: Dong Z *et al.*, 2015<sup>10</sup>.

A terapia com células-tronco surgiu como uma modalidade de tratamento objetivando atingir a fisiopatologia subjacente da DFU. As células-tronco mobilizam-se e direcionam-se para tecidos isquêmicos em hipoxia, onde secretam quimiocinas e fatores de crescimento que promovem angiogênese e remodelamento da matriz extracelular, criando um microambiente favorável à cicatrização da ferida<sup>28</sup>.

Várias evidências fundamentam a presença de células mesenquimais no tecido adiposo. A lipoaspiração desse tecido é menos invasiva do que a aspiração da medula óssea e, por isso, pode ser facilmente replicada em larga escala. O tecido adiposo derivado de células estromais, ao apresentar uma expressão aumentada de fator derivado de estroma 1, pode ser transplantado de forma autógena diretamente na ferida, promovendo uma cicatrização aprimorada da ferida diabética<sup>28</sup>.

Em dois modelos de murinos diabéticos, as CLP, aplicadas topicamente na ferida, foram capazes de se enxertar na pele e contribuir para a restauração celular da derme e da subderme. Além disso, em um modelo com rato diabético, as CLP aumentaram o tecido de granulação e a epitelização. As células estromais contribuíram para a formação de vasos sanguíneos e para a regeneração cutânea em adição à liberação de múltiplos fatores de crescimento, incluindo o fator epitelial de crescimento vascular (VEGF), o fator de crescimento de hepatócito e o fator de crescimento de fibroblasto 2, promovendo angiogênese terapêutica no membro isquemiado<sup>28</sup>.

Devido ao potencial terapêutico inerente da terapia com células-tronco em condições crônicas com alta morbidade, como o pé diabético, novas pesquisas em humanos são necessárias para demonstrar a segurança, a eficácia e a melhoria da cicatrização das feridas<sup>28</sup>.

## Queimados

Embora existam poucos estudos detalhando o uso de lipoenxertia ou de células regenerativas derivadas de tecido adiposo em queimaduras e cicatrizes, os resultados são positivos. Estudos feitos em camundongos sugeriram que a terapia com enxertia de tecido adiposo melhora a vascularização, promove remodelamento da ferida e reduz a dor neuropática quando administrada semanas após o ferimento. Esses atributos são particularmente úteis quando se considera uma característica comum às queimaduras: cicatrizes hipertróficas e dor neuropática. As cicatrizes hipertróficas são caracterizadas por uma fase proliferativa exagerada e um remodelamento inadequado na cicatrização da ferida. A dor neuropática pode ocorrer em mais de 50% dos queimados. Os estudos em camundongos também sugeriram que a terapia com células-tronco derivadas de tecido adiposo pode melhorar a cicatrização quando realizada em feridas recentes. Provavelmente, a terapia altera o curso da fase de remodelamento da ferida pela redução da apoptose e pelo aumento da fibroplasia.

Com relação ao tratamento de cicatrizes provocadas por queimaduras, análises histológicas em estudos realizados

em humanos revelaram que a lipoenxertia pode aumentar a vascularização, a deposição de colágeno e a reorganização. Estudos também mostraram melhoras na textura da pele, na espessura, na coloração e na satisfação dos pacientes. A utilidade da lipoenxertia como uma medida secundária a tratamentos prévios também é considerável. Os estudos em camundongos têm aplicabilidade reduzida, no entanto, estudos realizados em humanos apresentaram resultados corroborativos<sup>30</sup>.

## Reconstrução de Mama

A lipomodelagem (ou transferência/enxerto de gordura) é a técnica que tem sido usada há décadas por cirurgiões plásticos como um substituto permanente de volume. Atualmente, a maioria dos procedimentos relacionados ao aumento de mama usa implantes protéticos sintéticos que estão disponíveis em uma variedade de tamanhos e formas. Esses implantes apresentam um perfil bem descrito sobre sua eficácia e segurança. No entanto, complicações como reação de corpo estranho à prótese, contraturas capsulares, mau posicionamento, ruptura do implante e infecção podem ocorrer a uma taxa relativamente alta de remoção ou substituição do implante. Apesar de ser improvável que o implante por si só induza transformações malignas, a presença do implante pode afetar a taxa de malignidade ao reduzir a visualização do tecido mamário na mamografia. Além disso, existe o potencial de ruptura quando uma pressão é aplicada ao implante durante a mamografia<sup>20-22</sup>.

O uso de tecido adiposo autólogo, como uma alternativa ao material de implante para o aumento das mamas, ainda não ganhou completa aceitação devido à falta de consenso em relação à sua segurança e à preocupação de que o desenvolvimento de microcalcificações no tecido enxertado poderia complicar a avaliação da mamografia. No entanto, o tecido adiposo autólogo foi recentemente reavaliado como alternativa aos implantes artificiais para aumento e reconstrução de mama, possivelmente refletindo os avanços técnicos na transferência do tecido adiposo autólogo e na detecção radiológica do câncer de mama. Apesar da enxertia de tecido adiposo autólogo oferecer várias vantagens, como a não formação de cicatrizes e de complicações associadas ao uso de corpos estranhos, a imprevisibilidade e a baixa taxa de sobrevida do tecido, devido à necrose parcial, são problemas que ainda necessitam de solução. Acredita-se que as células processadas do enxerto adiposo podem aumentar a sobrevida do tecido ao aumentar a neoangiogênese, prevenir a apoptose e encorajar a diferenciação dos adipócitos<sup>20-22</sup>.

A lipomodelagem está se tornando cada vez mais popular em operações de mama. Algumas vantagens do enxerto de gordura são: a gordura é autógena, permanente e rapidamente disponível; o procedimento é seguro; a cirurgia pode ser realizada e repetida no dia seguinte; a cirurgia apresenta poucas complicações imediatas; o procedimento pode ser adaptado para qualquer defeito e moldado para atender exatamente à demanda do paciente<sup>10</sup>.

O sucesso e a longevidade dos resultados são dependentes da técnica utilizada. Apesar das vantagens apresentadas, existem várias preocupações: preocupações oncológicas sobre o transplante de células-tronco que poderiam causar câncer de mama; preocupações radiológicas sobre mimetizar ou obscurecer o câncer de mama e sobre um resultado de absorção imprevisível em longo prazo. A retenção do volume é um resultado imprevisível a longo termo e que leva a resultados estéticos variados. Existem dados insuficientes na literatura que reasseguram para os cirurgiões a eficácia e segurança da técnica<sup>20,21</sup>.

## Técnica

Apesar do exponencial aumento de trabalhos científicos nesse campo, a técnica perfeita para retirada, processamento e enxertia da gordura ainda continua em debate<sup>23</sup>. A enxertia de gordura envolve retirar o lipoaspirado, isolar a fração de adipócitos e injetar. Cada passo desses tem uma grande variação nos relatos de literatura. Existem várias técnicas para isolar a fração de adipócitos, incluindo centrifugação, malha de filtragem, técnica de tela e decantação.

## Centrifugação

A centrifugação é popular e frequentemente realizada nos procedimentos de enxertia. Trata-se de uma técnica complicada que envolve recarregar os lipoaspirados em seringas, realizar a centrifugação, drenar o óleo, drenar o infranadante e transferir a gordura para uma seringa antes da injeção. Além disso, o mecanismo pelo qual a centrifugação melhora a enxertia ainda é desconhecido. Uma teoria é que a centrifugação concentra o tecido ao remover tumescências, sangue, detritos e óleo. Outra teoria é que a centrifugação reduz a resposta inflamatória do tecido ao remover o sangue e componentes inviáveis, assim, diminuindo a reabsorção. Outros propõem que a centrifugação concentra as células-tronco derivadas dos adipócitos.

## Malha de Filtragem e Técnica de Tela

A malha e a técnica de tela ganharam popularidade por eliminar as complicações da centrifugação. A técnica da malha envolve colocar o lipoaspirado sobre uma malha porosa e drenar a porção aquosa por gravidade. A técnica de tela envolve rolar o lipoaspirado sobre uma gaze, a qual absorve a porção aquosa<sup>23</sup>.

Quando comparada à técnica de tela e da malha, não há evidência clara de que a centrifugação é melhor do que esses métodos. Além disso, a técnica da malha permite ao médico processar grandes volumes de lipoaspirado de forma eficiente e efetiva sem as complicações da centrifugação<sup>23</sup>.

## Decantação

Outro método utilizado é o de decantação. A Figura 26.7 ilustra a técnica de retirada e enxertia da gordura.

A imagem mostra o método de decantação. No passo 1, são organizadas as seringas de 1,5 a 2,0mm utilizadas na aplicação da gordura no paciente. Em seguida, é retirada a gordura do paciente por meio da lipoaspiração com cânulas de diâmetros variáveis de 3,5 a 5mm. No passo 2, a gordura é decantada para separar os elementos celulares ou estromais das partes líquidas ou oleosas. No passo 3, a gordura é transferida para seringas de 10 mL e deixada para decantar novamente. No passo 4, a gordura pronta para o uso é transferida para seringas maiores com 1,5 a 2,0mm de diâmetro. No passo 5, o preparado é injetado na mama do paciente. No passo 6, a injeção deve ser feita de forma uniforme, múltipla e aleatória por todo o parênquima mamário<sup>3</sup>.

### Vivenciando a clínica

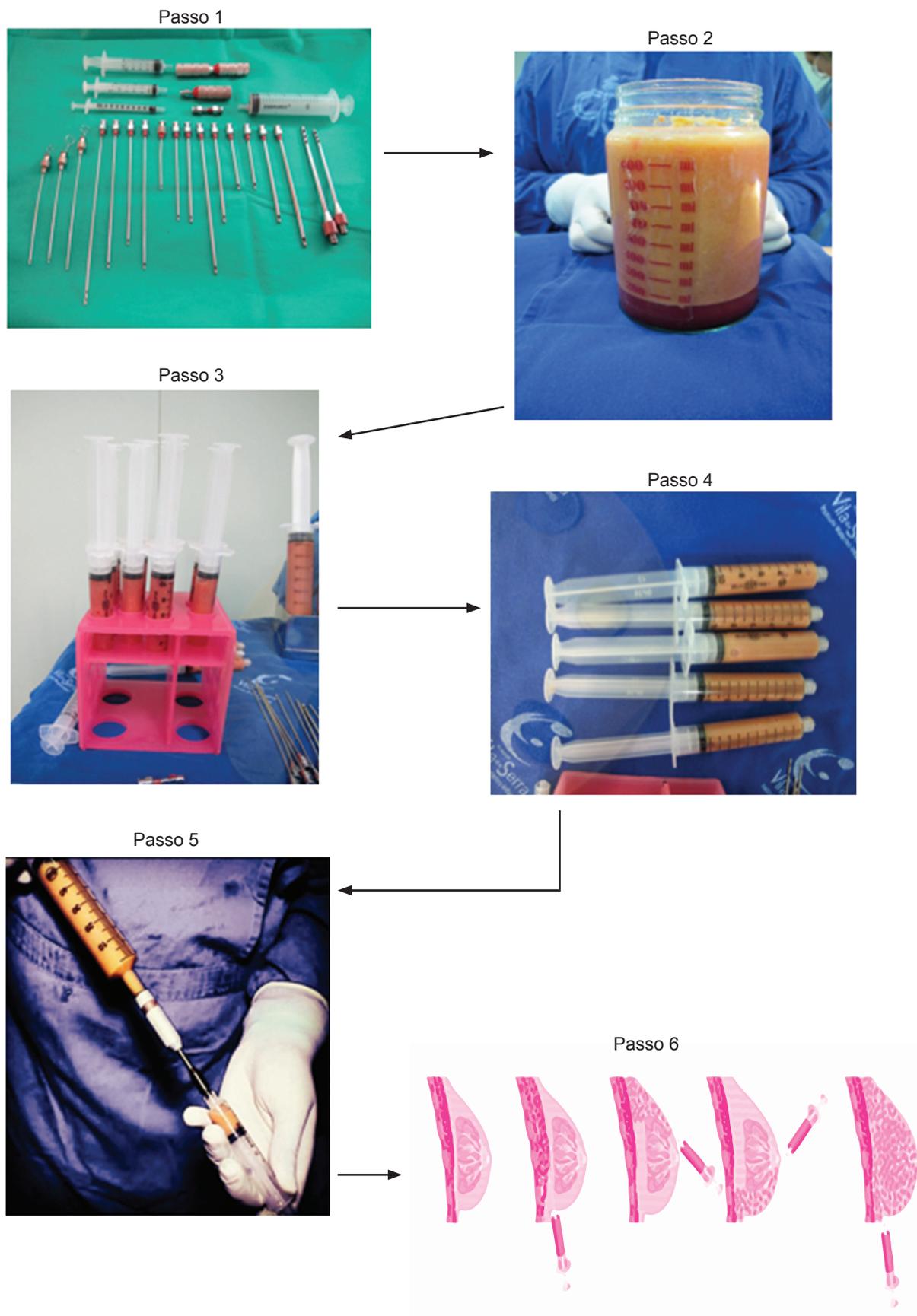
A lipossucção e o aumento da mama são realizados com o paciente sob sedação consciente. O procedimento é feito a nível hospitalar, devido ao processo de lipossucção que deve ser feito anteriormente à aplicação, visto que a gordura enxertada é autógena. No período pré-operatório, é determinada a quantidade de tecido adiposo para o processamento e para o aumento da mama pela lipoenxertia. O tecido, então, é colhido com uma seringa de lipossucção seguida pelo processamento e pela entrega do enxerto de tecido adiposo<sup>24</sup>. O responsável pela aplicação da gordura é o médico cirurgião plástico. Compõem também a equipe, o enfermeiro instrumentador, o médico anestesista e os técnicos de enfermagem responsáveis pelos materiais a serem utilizados no momento da cirurgia.

## Complicações

Uma das maiores complicações da lipoenxertia mamária é a formação de cistos gordurosos e de necrose. Os cistos gordurosos mostram uma inflamação crônica, calcificação progressiva e sintomas clínicos problemáticos. Além disso, eles são permanentemente problemáticos, pois não se tornam silenciosos ou reduzem de tamanho. As paredes do cisto contêm cronicamente porções de gordura degradadas com inúmeras células inflamatórias, principalmente macrófagos M2. A sobrevida a longo prazo de uma porção de gordura degradada indica que o microambiente da parede do cisto, como a tensão de oxigênio e/ou o número de células progenitoras, é insuficiente para a adipogênese normal. Assim, a inflamação crônica persiste na parede do cisto mesmo após vários anos, o que é presumidamente associada a uma progressiva fibrose, calcificação e sintomas clínicos crônicos<sup>25</sup>.

## Efeito Cosmético

A técnica produz um moderado aumento de volume. É percebida uma projeção menor se comparada a um implante, mas é produzido um contorno mais natural à mama. Outros benefícios incluem uma cicatriz imperceptível e uma textura da pele melhorada com uma aparência diminuída das marcas do estiramento<sup>24</sup>.



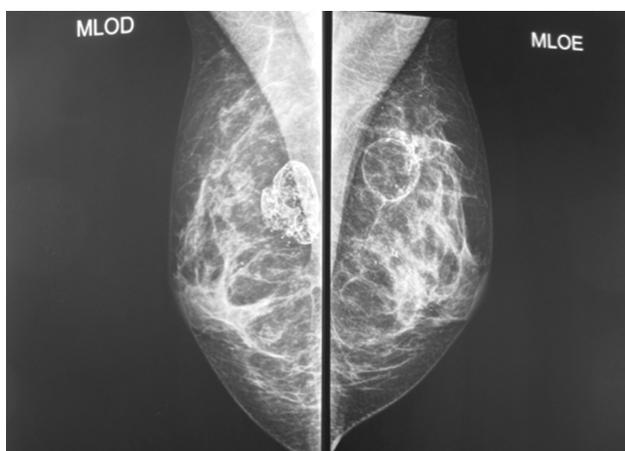
**Figura 26.7** Método de decantação. Imagens cedidas pelo cirurgião plástico Dr. Alberto Magno.

## Detecção do Câncer de Mama

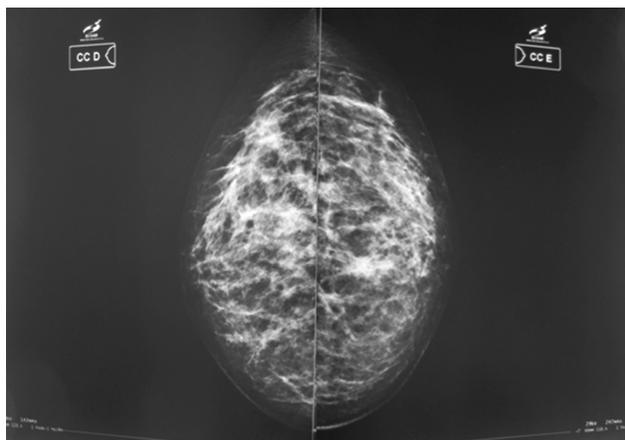
Uma das maiores preocupações com o enxerto de gordura da mama é o desenvolvimento de necrose da gordura, levando à formação de cistos liponecroticos e de microcalcificações que podem, possivelmente, interferir com a pesquisa pelo câncer de mama<sup>24</sup>. A Figura 26.8 mostra uma mamografia de paciente submetida à enxertia de gordura na mama em bloco. A mamografia relata a presença de cistos calcificados no pós-operatório. Já a Figura 26.9 mostra a mamografia de paciente submetida à enxertia tunelizada (em finas camadas) de gordura na mama. A mamografia não relata nenhuma anormalidade.

### Vivenciando a clínica

As mamografias apresentadas demonstram a importância da aplicação correta da gordura de forma tunelizada nas mamas, para evitar a formação de cistos necróticos e calcificados no futuro.



**Figura 26.8** Mamografia com calcificações após lipoenxertia. Imagens cedidas pelo cirurgião plástico Dr. Alberto Magno.



**Figura 26.9** Mamografia sem alterações após lipoenxertia. Imagens cedidas pelo cirurgião plástico Dr. Alberto Magno.

## Tumorigênese

A tumorigênese, em pacientes submetidas a enxerto autólogo de gordura é uma preocupação constante e relacionada à possível estímulo ao crescimento de existentes cânceres de mama subclínicos. Foi observado em alguns modelos animais e *in vitro* que adipócitos maduros e as ASC favoreciam um aumento do crescimento do tumor<sup>24</sup>.

Foi demonstrado que citocinas derivadas de adipócitos maduros influenciam as linhagens celulares do câncer de mama ao induzir vários programas transcricionais que estão envolvidos na tumorigênese *in vitro*. Um efeito *in vivo* também foi notado, ao demonstrar que a coinjeção de uma linhagem celular de adipócitos maduros com células de câncer de mama potencializou o crescimento do tumor e reduziu a apoptose em um modelo de murino. Similarmente, adipócitos maduros (não preadipócitos) foram notados por promoverem o crescimento de vários receptores de estrógeno (ER) positivos para linhagens celulares de câncer de mama em uma matriz de colágeno. A produção de estrógeno local pela aromatase, derivada de adipócito, foi um dos mecanismos sugeridos para esse efeito. O poder invasivo das células do câncer de mama foi potencializado pela produção *in vitro* de CCL5 (quimiocina pró-inflamatória) pela ASC humana<sup>21,24</sup>.

Em contraste, mostrou-se que injeções intravenosas de ASC inibem o crescimento do tumor e de metástases de pulmão em um modelo de camundongo com células de câncer de mama humana. A e-caderina é uma molécula de adesão celular e dependente do cálcio que permite a ligação entre células vizinhas ou entre células e a matriz extracelular. Cada uma das células que são ligadas possui sempre o mesmo tipo de caderina que a outra, sendo as interações entre elas, homofílicas. É conhecida por se relacionar de perto com o poder de invasão do câncer de mama. Os preadipócitos foram capazes de reduzir a expressão de e-caderina em células de câncer de mama<sup>24</sup>.

Apesar das controvérsias oncológicas, radiológicas e de eficácia, muitos cirurgiões acreditam que os benefícios da lipomodulação na mama superam os seus riscos<sup>10</sup>.

## Complicações da Lipoenxertia

Infecção, seroma, hematoma, perda de volume do tecido e necrose são algumas complicações que podem comprometer os resultados. Além dessas causas, a lesão dos tecidos ou das células no momento da colheita também deve ser lembrada. Outro fator é a má vascularização do enxerto de gordura implantado<sup>4</sup>.

## Imagens de Antes e Depois de Pacientes Submetidos à Lipoenxertia

### **Caso 1 – Transferência de Gordura para o Terço Medial da Face e da Pálpebra**

Paciente de 64 anos submetida a uma ritidoplastia cervicofacial com transferência de gordura no terço medial da face e da pálpebra. A gordura foi utilizada para corrigir o esvaziamento das pálpebras superiores e inferiores, a deformidade do sulco da lágrima e para a melhora da qualidade da pele nessa área. Imagens do pré e do pós-operatório tiradas 1 mês após a cirurgia (Fig. 26.10).

### **Caso 2 – Transferência de Gordura para a Dobra Nasolabial**

Paciente de 48 anos submetida à uma ritidoplastia com transferência de gordura no terço médio da face associada

a uma mentoplastia. A gordura foi usada para correção de esvaziamento da dobra nasolabial e para melhora da qualidade da pele no local. Imagens do pré e pós-operatório tiradas 2 anos após a cirurgia (Fig. 26.11).

### **Caso 3 – Transferência de Gordura para as Nádegas e para as Mamas**

Paciente de 38 anos submetida à transferência de gordura nas nádegas e nas mamas. Imagens do pré e pós-operatório tiradas após 6 meses da cirurgia (Fig. 26.12).

### **Caso 4 – Transferência de Gordura para as Mamas**

Paciente de 28 anos submetida à transferência de gordura autóloga. Foram injetados 200mL na mama direita



**Figura 26.10** Pré e pós-operatório de ritidoplastia cervicofacial. Imagens cedidas pelo cirurgião plástico Dr. Alberto Magno.



**Figura 26.11** Pré e pós-operatório de ritidoplastia associada à mentoplastia. Imagens cedidas pelo cirurgião plástico Dr. Alberto Magno.



**Figura 26.12** Pré e pós-operatório de transferência de gordura para as nádegas e para as mamas. Imagens cedidas pelo cirurgião plástico Dr. Alberto Magno.

**Tabela 26.1** Resultados de medição de mama feitas pelo programa Clisalix e a relação do volume infiltrado bilateralmente nos primeiros 5 meses de evolução.

Volume	Mama direita	Volume médio	Mama esquerda
Pré-operatório	205	213	221
Volume enxertado	<b>200</b>	–	<b>180</b>
1 mês	<b>315</b>	<b>331</b>	<b>348</b>
2 meses	225	244	263
4 meses	269	266	263
5 meses	<b>326</b>	<b>331</b>	<b>336</b>

– = volume não enxertado.

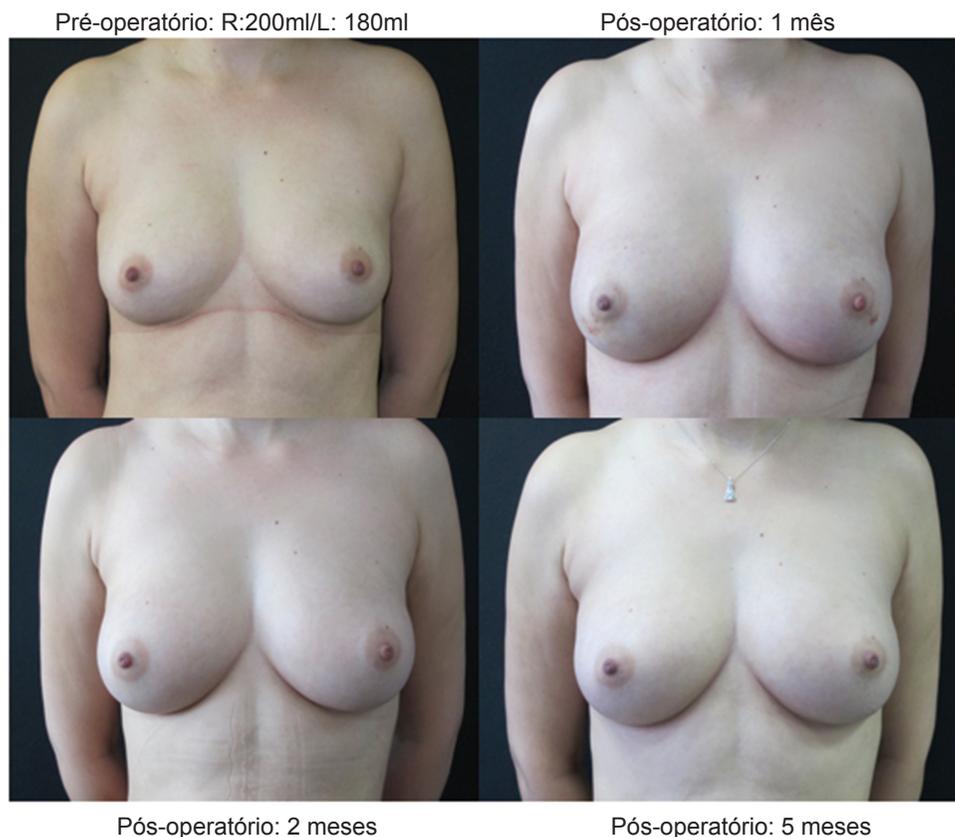
Fonte: Caldeira *et al.*, 2016<sup>29</sup>.

e 180mL na mama esquerda. Imagens mostram o pré e o pós-operatório 1, 2 e 5 meses após a cirurgia. Foi observada uma perda de volume da mama do primeiro ao quarto mês. A partir desse momento, a mama recuperou o volume pós-operatório original (Tabela 26.1 e Fig. 26.13).

Na Tabela 26.1 foi utilizado o programa Clisalix para a medição eletrônica do volume das mamas. A tabela demonstra a diminuição do volume do tecido mamário do segundo ao quarto mês, seguida por um processo regenerativo com crescimento de um tecido novo após o quarto

mês. O volume médio no primeiro mês reduziu do segundo ao quarto mês, após o qual ele retorna ao volume pós-operatório original<sup>29</sup>.

A lipomodelagem tem sido usada como um substituinte permanente de volume, pois ela apresenta várias vantagens, como a não formação de cicatrizes ou de complicações associadas ao uso de corpos estranhos. Existem, no entanto, preocupações quanto à imprevisibilidade do volume final, à segurança do procedimento e ao desenvolvimento de microcalcificações e de cistos gordurosos<sup>19</sup>.



**Figura 26.13** Pré e pós-operatório de transferência de gordura para as mamas. Imagens cedidas pelo cirurgião plástico Dr. Alberto Magno.

## Conclusão

A enxertia autógena de tecido adiposo ou lipoenxertia autógena é realizada a partir da fração de estroma vascular do tecido adiposo processado que contém células-tronco multipotentes (potencial de se transformar em diversas linhagens celulares) que expressam genes adipogênicos, osteogênicos e condrogênicos, além de possuírem capacidade própria de regeneração, capacidade angiogênica, imunomodulatória e antiapoptótica e viabilidade a longo tempo<sup>1</sup>. Essas características fazem das células-tronco do tecido adiposo uma valiosa ferramenta na restauração de tecidos desvitalizados, evidenciada por sua eficácia em restaurar a pele após danos causados por radiação. As células-tronco derivadas de tecido adiposo também têm um papel no retardo do envelhecimento e na regeneração da pele, pela formação de um tecido que consiste em hipoderme, derme e epiderme<sup>30</sup>.

Por isso é uma técnica muito usada em cirurgias estéticas para tratamento de defeitos de volume e de contorno do corpo humano.

Atualmente, o enfoque é dado para a função regenerativa do tecido adiposo, e não apenas para sua capacidade de preenchimento. Estudos futuros poderão estabelecer com precisão a forma adequada da aplicação clínica do método com adequada segurança.

## Referências Bibliográficas

Ver conteúdo das referências acessando o QRCode.



## Referências Bibliográficas

1. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002;13(12):4279-95.
2. Sellheyer K, Krahl D. Skin mesenchymal stem cells: Prospects for clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Nov;63(5):859-65. Epub 2010 May 14.
3. Bez Batti GS, Caldeira, AML, Ribeiro FD, Robles M. Uso de Terapia com Células Adiposas Mesenquimais como Alternativa na Mamoplastia de Aumento. *Rev Bras Cir Plást*. 2013;28(supl):1-103.
4. Levi B, Wan DC, Wong VW, Gurtner GC, Longaker MT. Stem cells and regenerative medicine. In: Neligan PC, Gurtner GC. *Plastic surgery: volume one principles*. 3ª ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier Inc; 2013. p. 212-39
5. Suga H, Eto H, Aoi N, Kato H, Araki J, Doi K, et al. Adipose tissue remodeling under ischemia: death of adipocytes and activation of stem/progenitor cells. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(6):1911-23.
6. Kato H, Mineda K, Eto H, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, et al. Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting: dynamic total tissue remodeling during the first 3 months. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(3):303e-13e.
7. Yoshimura K, Suga H, Eto H. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen Med*. 2009;4(2):265-73.
8. Eto H, Kato H, Suga H, Aoi N, Doi K, Kuno S, et al. The fate of adipocytes after non-vascularized fat grafting: Evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(15):1081-92.
9. Kato H, Araki J, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, Mineda K, et al. Normobaric hyperoxygenation enhances initial survival, regeneration, and final retention in fat grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(5):951-9.

10. Dong Z, Peng Z, Chang Q, Zhan W, Zeng Z, Zhang S, et al. The angiogenic and adipogenic modes of adipose tissue after free fat grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(3):556e-67e.
11. Bourne DA, James IB, Wang SS, Marra KG, Rubin JP. The Architecture of Fat Grafting: What Lies beneath the Surface. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(3):1072-9.
12. Thanik VD, Chang CC, Lerman OZ, Allen RJ Jr., Nguyen PD, Saadeh PB, et al. A murine model for studying diffusely injected human fat. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(1):74-81.
13. Khouri RK, Rigotti G, Cardoso E, Khouri RK Jr., Biggs TM. Megavolume autologous fat transfer: part I. Theory and principles. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(3):550-7. Comment in: [Discussion: Megavolume autologous fat transfer: part I. Theory and principles.](#) [*Plast Reconstr Surg*. 2014]; [Reply: megavolume autologous fat transfer: part I. Theory and principles.](#) [*Plast Reconstr Surg*. 2014]; Megavolume autologous fat transfer: part I. Theory and principles. [*Plast Reconstr Surg*. 2014]
14. Khouri RK, Rigotti G, Cardoso E, Khouri RK Jr., Biggs TM. Megavolume autologous fat transfer: part II. Practice and techniques. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(6):1369-77.
15. Tuan TL, Nichter LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today*. 1998;4(1):19-24.
16. van der Veer WM, Bloemen MC, Ulrich MM, Molema G, van Zuijlen PP, Middelkoop E, et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns*. 2009 Feb;35(1):15-29. Epub 2008 Oct 25. Comment in: [Mast cells in wound-healing cholestatic liver response.](#) [*Burns*. 2010]
17. Sultan SM, Barr JS, Butala P, Davidson EH, Weinstein AL, Knobel D, et al. Fat grafting accelerates revascularisation and decreases fibrosis following thermal injury. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2012 Feb;65(2):219-27. Epub 2011 Oct 1.

18. Piccolo NS, Piccolo MS, Piccolo MT. Fat grafting for treatment of burns, burn scars, and other difficult wounds. *Clin Plast Surg*. 2015 Apr;42(2):263-83. Epub 2015 Feb 21.
19. Coleman SR. The technique of periorbital lipoinfiltration. *Oper Tech Plast Reconstr Surg*. 1994;1(3):120-6.
20. Kamakura T, Ito K. Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg*. 2011 Dec;35(6):1022-30. Epub 2011 Apr 30.
21. Skillman J, Hardwicke J, Whisker L, England D. Attitudes of U.K. breast and plastic surgeons to lipomodelling in breast surgery. *Breast*. 2013 Dec;22(6):1200-4. Epub 2013 Oct 7.
22. Yoshimura K, Asano Y, Aoi N, Kurita M, Oshima Y, Sato K, et al. Progenitor-enriched adipose tissue transplantation as rescue for breast implant complications. *Breast J*. 2010 Mar-Apr;16(2):169-75. Epub 2009 Nov 12.
23. Salinas HM, Broelsch GF, Fernandes JR, McCormack MC, Meppelink AM, Randolph MA, et al. Comparative analysis of processing methods in fat grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4):675-83.
24. Parrish JN, Metzinger SE. Autogenous fat grafting and breast augmentation: a review of the literature. *Aesthetic Surg J*. 2010;30(4):549-56.
25. Mineda K, Kuno S, Kato H, Kinoshita K, Doi K, Hashimoto I, et al. Chronic inflammation and progressive calcification as a result of fat necrosis: the worst outcome in fat grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(5):1064-72.
26. Heublein H, Bader A, Giri S. Preclinical and clinical evidence for stem cell therapies as treatment for diabetic wounds. *Drug Discov Today*. 2015 Jun;20(6):703-17. Epub 2015 Jan 17.
27. Gao D, Xie J, Zhang J, Feng C, Yao B, Ma K, et al. MSC attenuate diabetes-induced functional impairment in adipocytes via secretion of insulin-like growth factor-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Sep 12;452(1):99-105. Epub 2014 Aug 21.

28. Blumberg SN, Berger A, Hwang L, Pastar I, Warren SM, Chen W. The role of stem cells in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Apr;96(1):1-9. Epub 2011 Dec 3.
29. Caldeira AML, Bromley M, Marrou W, Robles M. Fat Transfer in Augmentation Mammoplasty, A 3D Image Volumetric Evaluation. *The Aesthetic Meeting 2016 of American Society of Aesthetic Plastic Surgery - ASAPS.* Las Vegas; 2016.
30. Condé-Green A, Marano AA, Lee ES, Reisler T, Price LA, Milner SM, et al. Fat Grafting and Adipose-Derived Regenerative Cells in Burn Wound Healing and Scarring. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(1):302-12.