

HEBERT TEIXEIRA LAMBLET

**GORDURA OBTIDA DE PROCEDIMENTOS EM
CIRURGIA PLÁSTICA, CÉLULAS-TRONCO
DERIVADAS DO TECIDO ADIPOSEO E SEU
POTENCIAL EM INOVACAO TECNOLÓGICA:
REVISAO NARRATIVA DE LITERATURA.**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo, para obtenção do
Título de Mestre Profissional em
Ciências.

SÃO PAULO

2021

HEBERT TEIXEIRA LAMBLET

**GORDURA OBTIDA DE PROCEDIMENTOS EM
CIRURGIA PLÁSTICA, CÉLULAS-TRONCO
DERIVADAS DO TECIDO ADIPOSEO E SEU
POTENCIAL EM INOVACAO TECNOLOGICA:
REVISAO NARRATIVA DE LITERATURA.**

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Lydia Masako Ferreira

Coorientador: Prof. Antonio Carlos Aloise

SÃO PAULO

2021

Lamblet, Hebert Teixeira

Gordura obtida de procedimentos em cirurgia plástica, células-tronco derivadas do tecido adiposo e seu potencial em inovação tecnológica: revisão narrativa de literatura. / Hebert Teixeira Lamblet. – São Paulo, 2021.

XII, 76f.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual.

Título em inglês: Fat obtained from plastic surgery procedures, adipose-derived stem cells and their potential for technological innovation: review.

1. Células-Tronco Mesenquimais. 2. Células Estromais. 3. Tecido Adiposo. 4. Cirurgia Plástica. 5. Inovação. 6. Tecnologia.



MESTRADO PROFISSIONAL CIÊNCIA, TECNOLOGIA E GESTÃO APLICADAS À REGENERAÇÃO TECIDUAL



Coordenação: Prof. Elvio Bueno Garcia

Vice-Coordenadora: Prof^a. Leila Blanes

Linha de Atuação Científico Tecnológica: Desenvolvimento de protocolos e padronização de procedimentos na prevenção e/ou tratamento de feridas e lesões teciduais.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Lydia Masako Ferreira

Coorientador: Prof. Antonio Carlos Aloise

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Adir Lamblet e Mercedes Teixeira Lamblet, razão da minha existência e motivo pelo qual me faz um ser humano melhor.

Aos meus irmãos Helmer Lamblet e Heberon Teixeira Lamblet pelo apoio e amor dedicado mesmo com a distância geográfica.

Aos meus mestres da cirurgia geral, Antonio Carlos Castor Maciel e Ari Pires por terem construído o alicerce da minha vida profissional.

Ao meu mestre Ivo Pitanguy que me deu o privilégio de conviver e aprender a Cirurgia Plástica que me faz um homem feliz e realizado.

Aos colaboradores, com destaque a Maria Campelo e Magali Bellan, Nicole Chauveau Dorado que me acompanham até hoje, fiéis e incansáveis.

Aos pacientes, razão máxima da busca do saber e especialização para melhor servi-los.

Aos amigos e colegas que fizeram parte dessa jornada e que direta ou indiretamente nos apoiaram.

Aos docentes que na minha jornada, e foram muitos, dedicaram o seu tempo a transmissão do saber.

Aos profissionais, amigos e familiares que me apoiaram num momento difícil durante essa trajetória, com destaque ao meu amigo irmão Dr. Evaldo S. A. de Araujo, Dr^a Florbela Martins, Dr. Gustavo Fonseca, Dra. Mônica Piccolo, minha secretária Enf. Rosely Vianna e amigos Francisco Assis

Vasconcellos e Elda Sarte-Nosé pelo apoio incondicional a minha recuperação.

Na jornada da inovação e no meu caminho no Mestrado Profissional aprendi a errar, aprender com os erros e encontrar novos caminhos, tornando-me um ser pensante disruptivo que enxerga o mundo de uma maneira melhor.

(Hebert T. Lamblet, aluno do Mestrado Profissional da UNIFESP)

AGRADECIMENTOS

Em especial, agradeço à Prof^a Dr^a **LYDIA MASA KO FERREIRA**, Professora Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica e Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM), Pesquisadora CNPq 1A, pela incansável busca pelo modelo disruptivo de inovação e tecnologia não só criando novas oportunidades para o meio acadêmico, mas trazendo a iniciativa privada e o 3º setor definitivamente para dentro da universidade criando um vínculo sólido e promissor que beneficia discentes, docentes, mas que tem em última análise um impacto social à sociedade nunca antes visto. Resta ressaltar a sua generosidade em não deter a informação e o conhecimento para si e aos seus mais próximos, mas a disseminá-lo. Dá valor a todos que a procuram, a tornando sem erro de errar, na pessoa que mais formou e orientou direta ou indiretamente graduandos e pós-graduandos na medicina. Legado que transcenderá gerações.

Ao Prof. **ANTONIO CARLOS ALOISE**, pelo seu carinho e compreensão. Por trás dessa carapaça de temido professor que não hesita em dizer o que lhe vem a mente, habita um ser humano doce e que adoça a vida somente daqueles que tem o privilégio da sua amizade.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	V
AGRADECIMENTOS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	X
RESUMO	XI
ABSTRACT	XII
1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVO	7
3 MÉTODO	9
4 RESULTADOS	12
5 DISCUSSÃO	28
6 CONCLUSÕES	60
7 REFERÊNCIAS	62
NORMAS ADOTADAS	74
APÊNDICE	76

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

3D	Tridimensional
3DCM	<i>three-dimensional cell mass</i>
ADSC	células-tronco derivadas do tecido adiposo
Axin2	Axina-2
CDG	células derivadas de gordura
CTM	células-tronco mesenquimais
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTC	<i>Fat Tissue Cluster</i>
FVE	fração vascular estromal
IGF1	<i>Insulin growth factor-1</i>
MEC	matriz extracelular
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MP	Mestrado profissional
MSC	<i>mesenchymal stem cells</i>
NFC	celulose nanofibrilar derivada de madeira
PEG	polietilenoglicol
PES	Polietersulfona
PPAR	receptores ativados por proliferadores de peroxissoma
PVDF	fluoreto de polivinilideno
TEVG	<i>tissue-engineered vascular graft</i>
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

RESUMO

Introdução: na prática clínica, as células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSC), geralmente, não são administradas isoladamente, mas como um constituinte da fração vascular estromal (FVE). Apesar da cirurgia plástica ter uma história ilustre de inovação, a busca recente por novas terapias e métodos nesta especialidade e mais recentemente em medicina regenerativa aqueceu o mercado para uma busca contínua de inovações e tecnologias para o uso destas células da FVE de maneira ética, eficiente e de fácil reprodução.

Objetivo: realizar uma revisão narrativa de literatura sobre os procedimentos em cirurgia plástica que tenham como produto a gordura, que envolvam a obtenção de ADSC e seu potencial de inovação tecnológica neste processamento. **Método:** foi realizada uma revisão narrativa de literatura utilizando os trabalhos publicados no período de janeiro de 1993 a agosto de 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol, nas bases de dados MEDLINE/PubMed. Após a seleção foi realizada a leitura exploratória, leitura seletiva, escolha do material, análise dos textos, leitura interpretativa e redação. **Resultados:** dos 33 artigos selecionados para a revisão foi verificado que 23 artigos utilizaram o método de dissociação enzimática no isolamento das células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSC), 25 artigos relataram que o procedimento em cirurgia plástica utilizado foi a lipoaspiração e 23 artigos relataram tecnologia de inovação utilizando modelos em 3D. **Conclusões:** o método mais utilizado para o isolamento das ADSC foi a dissociação enzimática, a lipoaspiração o procedimento em cirurgia plástica mais praticado e os modelos 3D a tecnologia de inovação mais encontrada.

ABSTRACT

introduction: in clinical practice, stem cells derived from adipose tissue (ADSC) are generally not administered isolated, but as a constituent of the stromal vascular fraction (SVF). Although plastic surgery has a bright history of innovation, the recent search for new therapies and methods in this specialty and more recently in regenerative medicine has heated up the market for a continuous search for innovations and technologies for the use of these cells of the SVF in an ethical, efficient way and easy to reproduce.

Objective: to carry out a narrative review of the literature on plastic surgery procedures that use fat as a product, which involve obtaining ADSC and its potential for technological innovation in this processing.

Method: a narrative literature review was carried out using the works published from January 1993 to August 2020, in English, Portuguese and Spanish, in the MEDLINE/PubMed databases. After the selection, exploratory reading, selective reading, material selection, text analysis, interpretive reading and writing were performed.

Results: Of the 33 articles selected for the review, it was found that 23 articles used the enzymatic dissociation method to isolate stem cells derived from adipose tissue (ADSC), 25 articles reported that the plastic surgery procedure used was liposuction and 23 articles reported innovation technology using 3D models.

Conclusions: The most used method for the isolation of ADSC was enzymatic dissociation, liposuction the most practiced procedure in plastic surgery and 3D models the most found innovation technology.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O tecido adiposo, assim como a medula óssea, deriva-se do mesênquima e contém um estroma que é facilmente isolado, tornando-o, assim, numa fonte potencial de células regenerativas (ZUK *et al.*, 2001; YARAK & OKAMOTO, 2010). Por conseguinte, o lipoaspirado é, naturalmente, fonte rica de células mesenquimais e estromais sendo de fácil isolamento, apresentando crescimento estável e proliferação cinética em meios de cultura específicos (ZUK *et al.*, 2001; BACAKOVA *et al.*, 2018).

Essas células tendem a se concentrar, quando processadas, na fração vascular estromal (FVE) que é o infranadante dos lipoaspirados (ZUK *et al.*, 2001). As células derivadas do tecido adiposo (do inglês *adipose-derived stem cell* - ADSC) quando mantidas em cultivo são referidas como células-tronco derivadas do tecido adiposo, enquanto a população heterogênea recentemente isolada de células não cultivadas é referida como células da FVE (BOURIN *et al.*, 2013).

As células da FVE do tecido adiposo consistem em uma população heterogênea e mesenquimal de células que incluem não apenas células estromais derivadas do tecido adiposo, células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras, mas também células endoteliais, eritrócitos, fibroblastos, linfócitos, monócitos/macrófagos e pericitos, entre outros (BOURIN *et al.*, 2013).

Na prática clínica, as células mesenquimais derivadas do tecido adiposo, geralmente, não são administradas isoladamente, mas como um constituinte da FVE, uma mistura heterogênea de células resultantes do

processamento mecânico ou enzimático do tecido adiposo aspirado (ZUK *et al.*, 2001).

A FVE do tecido adiposo passou a ser foco da pesquisa com células mesenquimais, medicina regenerativa e enxerto de gordura com o desenvolvimento de novos equipamentos de processamento e métodos em todo o mundo. A engenharia de tecidos, envolvendo células progenitoras endoteliais, representa um campo de pesquisa interessante para diferentes doenças, incluindo condições degenerativas, congênitas ou traumáticas, além de defeitos ósseos, articulares e de tecidos moles. Na cirurgia plástica, essas células têm sido usadas, principalmente, para suplementar enxertos de gordura, melhorando a retenção do enxerto e os resultados em longo prazo (YOSHIMURA *et al.*, 2008; MARRA & RUBIN, 2012; CONDÉ-GREEN *et al.*, 2014).

Essa FVE pode ser isolada por dissociação enzimática e ou não enzimática, manualmente ou em um sistema fechado automatizado. O protocolo de isolamento mais utilizado consiste em lavar o lipoaspirado, digestão enzimática com colagenase, centrifugação e lise de glóbulos vermelhos (ZUK *et al.*, 2001).

A partir de 2009, a hipótese da dissociação mecânica começou a ser estudada (BAPTISTA *et al.*, 2009), entretanto, Shah *et al.* (2013) observaram que as células adquiridas por esse método mecânico proliferaram mais lentamente quando cultivadas.

Para contornar a necessidade de manipulação manual e externa, dispositivos únicos foram usados para separar e concentrar a FVE do estroma adiposo que pode ser incorporada à gordura para melhorar os resultados nos procedimentos de enxerto de gordura (DOI *et al.*, 2013; KAKUDO *et al.*, 2013).

Vários autores demonstraram que a composição das populações celulares recuperadas por centrifugação simples e outros métodos não enzimáticos contém uma maior frequência de células mononucleares do sangue periférico e um número substancialmente menor de células progenitoras (SHAH *et al.*, 2013; CONDÉ-GREEN *et al.*, 2014; RAPOSIO *et al.*, 2014; ARONOWITZ *et al.*, 2015).

Atualmente, existem diversos dispositivos em vários estágios de desenvolvimento para o isolamento de células da FVE, cada um desses diferentes dispositivos, possuem sua individualidade diferindo em questões de complexidade, automação, custo, eficiência e eficácia (BROWN *et al.*, 2017).

Se considerar que uma invenção pode ser definida como uma descoberta ou criação de uma nova forma de se fazer algo, poder-se-a identificar a inovação quando, transformar esta invenção em um produto (INPI, 2013). Este produto poderá ser fabricado em larga escala e apropriado pelas pessoas gerando um valor para as empresas ou para a sociedade. Apesar dessa diferença, não há como esquecer que muito das inovações são frutos de invenções (INPI, 2013).

Alguns exemplos de inovação incluem o uso de novos dispositivos em procedimentos existentes, a introdução de novos procedimentos que usam novos dispositivos e o uso de dispositivos existentes em novos procedimentos (WANG *et al.*, 2013).

A inovação técnica é extremamente importante para cirurgias plásticas porque estimula a pesquisa básica e clínica para desenvolver novos procedimentos e abordagens de tratamento originais, como transferência de gordura e lipoaspiração a laser. Conhecer novas tecnologias e as inovações

envolvidas no uso das células FVE podem auxiliar os médicos na escolha de um sistema para utilizar em sua prática clínica (BROWN *et al.*, 2017).

A cirurgia plástica tem uma história ilustre de inovação, que incluem procedimentos e produtos inovadores como microcirurgia, retalhos musculares, expansão de tecidos, cirurgia craniofacial, transplante, lipoaspiração e tecnologia a laser (GURTNER *et al.*, 2009).

A inovação torna a cirurgia plástica diferente e distinta e será a chave para a sobrevivência da especialidade (WANG *et al.*, 2013). Embora a inovação tenha uma rica tradição em cirurgia plástica, o estudo da inovação é novo para esta especialidade, portanto, esta revisão de literatura pode auxiliar no conhecimento dos cirurgiões plásticos que estão entrando no campo das terapias celulares baseadas em células da FVE derivadas de tecido adiposo.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

Realizar uma revisão narrativa de literatura sobre os procedimentos em cirurgia plástica que tenham como produto a gordura, que envolvam a obtenção de células-tronco derivadas do tecido adiposo e seu potencial de inovação tecnológica neste processamento.

3 MÉTODO

3 MÉTODO

3.1 Desenho de estudo

Este estudo foi constituído de uma revisão narrativa de literatura. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp nº 5512270820 (Apêndice 1).

A coleta de dados foi realizada utilizando os trabalhos publicados no período de janeiro de 1993 a agosto de 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol, nas bases de dados MEDLINE/PubMed.

2.2 critérios de elegibilidade

Os seguintes critérios de elegibilidade foram utilizados para inclusão dos artigos:

- a) obtenção de células-tronco mesenquimais
- b) obtenção de células-tronco derivada do tecido adiposo
- c) procedimentos em cirurgia plástica que tenham como produto a gordura
- d) potencial de inovação tecnológica no processamento de células-tronco derivadas do tecido adiposo.
- e) todos os artigos selecionados deverão estar disponíveis na forma de artigos originais ou de revisões.

Para atingir os critérios de elegibilidade foram utilizadas as estratégias de busca descrita no Quadro 1

Quadro 1 – Estratégia de busca na base de dados MEDLINE/PubMed.

ESTRATÉGIA	TERMOS OU COMBINAÇÕES UTILIZADAS
#1	"mesenchymal stem cells"[MeSH Terms] OR ("mesenchymal"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "mesenchymal stem cells"[All Fields]
#2	"stromal cells"[MeSH Terms] OR ("stromal"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "stromal cells"[All Fields]
#3	(body weight [tw] OR obesity OR skinfold thickness [tw] OR bariatrics OR lipectomy OR lipoaspiration OR plastic surgery)
#4	(Cloud computer OR Machine learning OR Big data OR Bussiness intelligence Virtual reality OR Augmented reality OR Artificial intelligence OR Robotics)
#5	diffusion of innovation OR inventions OR Knowledge Management OR information dissemination OR change management OR culturally appropriate technology OR patents OR patents as topic OR intellectual property OR tecnolog* OR economic development OR cost-benefit analysis
	(#1 OR #2) AND #3 AND (#4 OR #5)

Legenda: MH – Mesh Terms; Filtros aplicados: humanos, inglês, português e espanhol.

Após a seleção dos artigos foi realizado a leitura exploratória baseada nos títulos e resumos dos artigos, sendo excluídos os artigos de revisão e artigos que não utilizaram células humanas e incluindo somente os artigos que envolveram procedimentos em cirurgia plástica e potencial de inovação tecnológica e a seguir a leitura na íntegra dos artigos selecionados que contemplaram os objetivos deste estudo e interpretação do texto.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram encontrados 553 resultados no período de 1993 a 2020 na base de dados MEDLINE/PubMed (acesso em 21/09/2020). A seguir foram utilizados os filtros e obtido 296 resultados no período de 2001 a 2020.

O organograma da Figura 1 mostra os números de artigos que foram incluídos e excluídos do estudo e o organograma da Figura 2 mostra os números de artigos encontrados e como foi a distribuição.

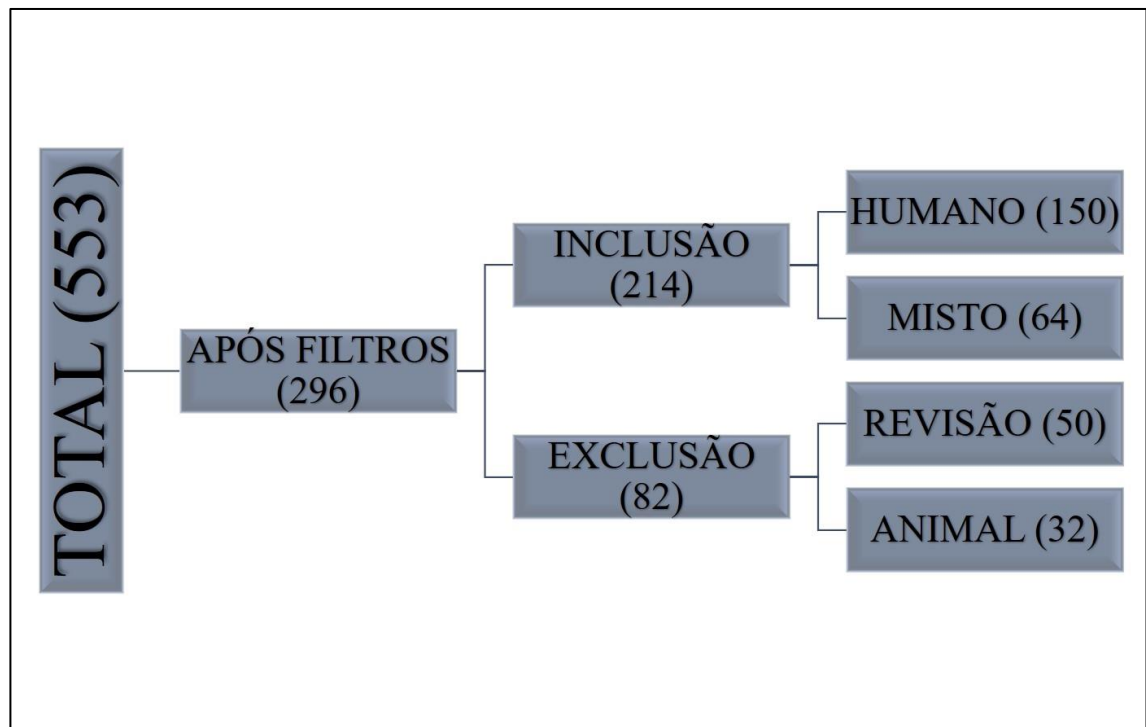


Figura 1. Número de artigos incluídos e excluídos.

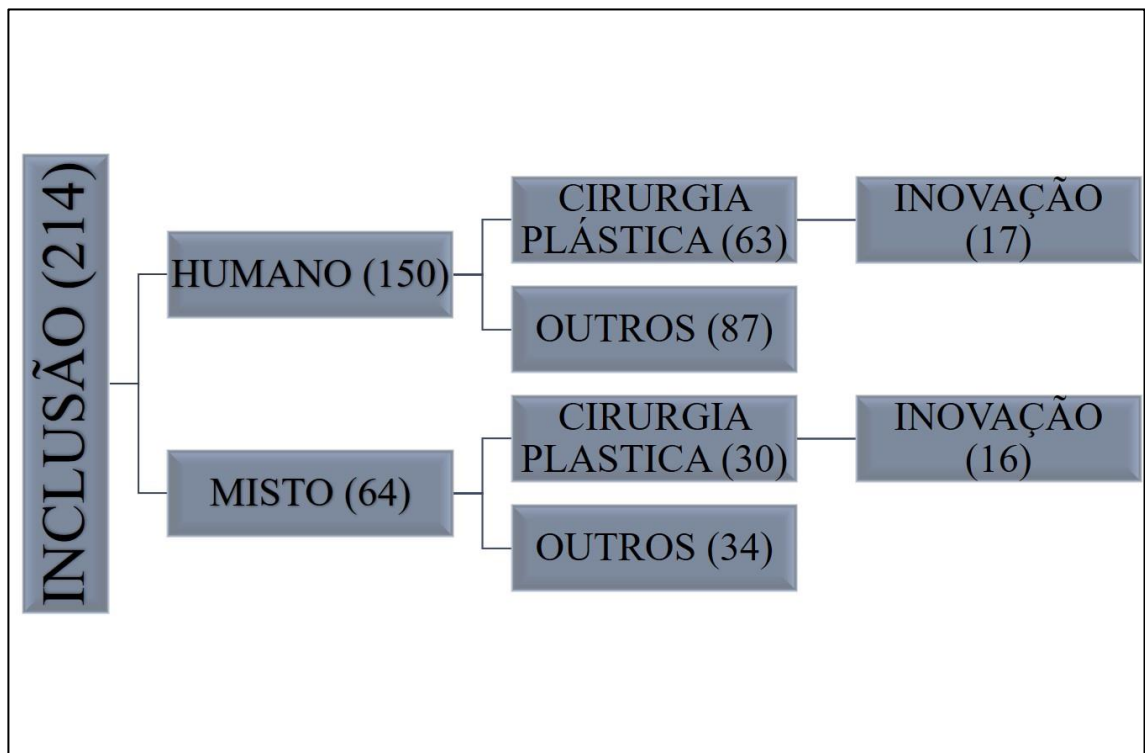


Figura 2. Número de artigos incluídos e distribuídos em dois grupos: humano (células-tronco derivada do tecido adiposo) e misto (células-tronco derivada do tecido adiposo associada a modelos não humanos), em Procedimentos em cirurgia Plástica e outros.

Os 33 artigos selecionados foram numerados e suas referências organizadas (Quadro 2), sendo que a numeração pré-estabelecia foi utilizada nos Quadros 3 e 4.

O método mais utilizado para o isolamento das ADSC foi a dissociação enzimática, seguido pela metodologia mistas que utilizou o isolamento manual por dissociação enzimática e o mecânico no mesmo trabalho, sendo que um estudo utilizou somente o mecânico e seis estudos não relataram o isolamento das ADSC (Quadro 3).

Quanto ao procedimento em cirurgia plástica mais realizado nos estudos foi a lipoaspiração e abdominoplastia e três estudos não relataram o procedimento utilizado (Quadro 3).

A tecnologia de inovação mais observada foram as que utilizaram modelo 3D, seguida de estudos que utilizaram algum tipo de equipamento como inovação (sistema mecânico para separação de células, impressora 3D, biorreator) e outros procedimentos (Quadro 3).

Quadro 2. Referências dos artigos selecionados e identificados numericamente.

Número	Referência
1.	Aronowitz JA, Lockhart RA, Hakakian CS, Birnbaum ZE. Adipose Stromal Vascular Fraction Isolation: A Head-to-Head Comparison of 4 Cell Separation Systems #2. <i>Annals of plastic surgery.</i> 2016;77(3):354-62.
2.	Bi HS, Zhang C, Nie FF, Pan BL, Xiao E. Basic and Clinical Evidence of an Alternative Method to Produce Vivo Nanofat. <i>Chinese medical journal.</i> 2018;131(5):588-93.
3.	Chen J, Ren S, Duscher D, Kang Y, Liu Y, Wang C, et al. Exosomes from human adipose-derived stem cells promote sciatic nerve regeneration via optimizing Schwann cell function. <i>Journal of cellular physiology.</i> 2019;234(12):23097-110.
4.	Chen L, Mou S, Li F, Zeng Y, Sun Y, Horch RE, et al. Self-Assembled Human Adipose-Derived Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle-Functionalized Biotin-Doped Polypyrrole Titanium with Long-Term Stability and Potential Osteoinductive Ability. <i>ACS applied materials & interfaces.</i> 2019;11(49):46183-96.
5.	Güven S, Karagianni M, Schwalbe M, Schreiner S, Farhadi J, Bula S, et al. Validation of an automated procedure to isolate human adipose tissue-derived cells by using the Sepax® technology. <i>Tissue engineering Part C, Methods.</i> 2012;18(8):575-82.
6.	Haskett DG, Saleh KS, Lorentz KL, Josowitz AD, Luketich SK, Weinbaum JS, et al. An exploratory study on the preparation and evaluation of a "same-day" adipose stem cell-based tissue-engineered vascular graft. <i>The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.</i> 2018;156(5):1814-22.e3.
7.	Hu L, Yang G, Hägg D, Sun G, Ahn JM, Jiang N, et al. IGF1 Promotes Adipogenesis by a Lineage Bias of Endogenous Adipose Stem/Progenitor Cells. <i>Stem Cells.</i> 2015;33(8):2483-95.
8.	Kiiskinen J, Merivaara A, Hakkarainen T, Kääriäinen M, Miettinen S, Yliperttula M, et al. Nanofibrillar cellulose wound dressing supports the growth and characteristics of human mesenchymal stem/stromal cells without cell adhesion coatings. <i>Stem cell research & therapy.</i> 2019;10(1):292.
9.	Kim KJ, Joe YA, Kim MK, Lee SJ, Ryu YH, Cho DW, et al. Silica nanoparticles increase human adipose tissue-derived stem cell proliferation through ERK1/2 activation. <i>International journal of nanomedicine.</i> 2015;10:2261-72.
10.	Krawiec JT, Liao HT, Kwan LL, D'Amore A, Weinbaum JS, Rubin JP, et al. Evaluation of the stromal vascular fraction of adipose tissue as the basis for a stem cell-based tissue-engineered vascular graft. <i>Journal of vascular surgery.</i> 2017;66(3):883-90.e1.
11.	Li S, Poche JN, Liu Y, Scherr T, McCann J, Forghani A, et al. Hybrid Synthetic-Biological Hydrogel System for Adipose Tissue Regeneration. <i>Macromolecular bioscience.</i> 2018;18(11):e1800122.
12.	Lin YC, Brayfield CA, Gerlach JC, Rubin JP, Marra KG. Peptide modification of polyethersulfone surfaces to improve adipose-derived stem cell adhesion. <i>Acta biomaterialia.</i> 2009;5(5):1416-24.
13.	McMaster R, Hoefner C, Hrynevich A, Blum C, Wiesner M, Wittmann K, et al. Tailored Melt Electrowritten Scaffolds for the Generation of Sheet-Like Tissue Constructs from Multicellular Spheroids. <i>Advanced healthcare materials.</i> 2019;8(7):e1801326.
14.	Meyers CA, Xu J, Zhang L, Asatrian G, Ding C, Yan N, et al. Early Immunomodulatory Effects of Implanted Human Perivascular Stromal Cells During Bone Formation. <i>Tissue engineering Part A.</i> 2018;24(5-6):448-57.
15.	Meyers CA, Xu J, Asatrian G, Ding C, Shen J, Broderick K, et al. WISP-1 drives bone formation at the expense of fat formation in human perivascular stem cells. <i>Scientific reports.</i> 2018;8(1):15618.
16.	Mineda K, Feng J, Ishimine H, Takada H, Doi K, Kuno S, et al. Therapeutic Potential of Human Adipose-Derived Stem/Stromal Cell Microspheroids Prepared by Three-Dimensional Culture in Non-Cross-Linked Hyaluronic Acid Gel. <i>Stem cells translational medicine.</i> 2015;4(12):1511-22.

17.	Mou S, Zhou M, Li Y, Wang J, Yuan Q, Xiao P, et al. Extracellular Vesicles from Human Adipose-Derived Stem Cells for the Improvement of Angiogenesis and Fat-Grafting Application. <i>Plastic and reconstructive surgery</i> . 2019;144(4):869-80.
18.	Nyberg E, Farris A, O'Sullivan A, Rodriguez R, Grayson W. Comparison of Stromal Vascular Fraction and Passaged Adipose-Derived Stromal/Stem Cells as Point-of-Care Agents for Bone Regeneration. <i>Tissue engineering Part A</i> . 2019;25(21-22):1459-69.
19.	Park IS, Rhie JW, Kim SH. A novel three-dimensional adipose-derived stem cell cluster for vascular regeneration in ischemic tissue. <i>Cytotherapy</i> . 2014;16(4):508-22.
20.	Pati F, Jang J, Ha DH, Won Kim S, Rhie JW, Shim JH, et al. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink. <i>Nature communications</i> . 2014;5:3935.
21.	Rath SN, Brandl A, Hiller D, Hoppe A, Gbureck U, Horch RE, et al. Bioactive copper-doped glass scaffolds can stimulate endothelial cells in co-culture in combination with mesenchymal stem cells. <i>PloS one</i> . 2014;9(12):e113319.
22.	Schellenberg A, Ross R, Abagnale G, Jousen S, Schuster P, Arshi A, et al. 3D non-woven polyvinylidene fluoride scaffolds: fibre cross section and texturizing patterns have impact on growth of mesenchymal stromal cells. <i>PloS one</i> . 2014;9(4):e94353.
23.	Schellenberg A, Jousen S, Moser K, Hampe N, Hersch N, Hemedda H, et al. Matrix elasticity, replicative senescence and DNA methylation patterns of mesenchymal stem cells. <i>Biomaterials</i> . 2014;35(24):6351-8.
24.	Sesé B, Sanmartín JM, Ortega B, Matas-Palau A, Llull R. Nanofat Cell Aggregates: A Nearly Constitutive Stromal Cell Inoculum for Regenerative Site-Specific Therapies. <i>Plastic and reconstructive surgery</i> . 2019;144(5):1079-88.
25.	Tang H, Husch JFA, Zhang Y, Jansen JA, Yang F, van den Beucken J. Coculture with monocytes/macrophages modulates osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stromal cells on poly(lactic-co-glycolic) acid/polycaprolactone scaffolds. <i>Journal of tissue engineering and regenerative medicine</i> . 2019;13(5):785-98.
26.	Tawonsawatruk T, West CC, Murray IR, Soo C, Péault B, Simpson AH. Adipose derived pericytes rescue fractures from a failure of healing--non-union. <i>Scientific reports</i> . 2016;6:22779.
27.	Tong J, Mou S, Xiong L, Wang Z, Wang R, Weigand A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells formed acinar-like structure when stimulated with breast epithelial cells in three-dimensional culture. <i>PloS one</i> . 2018;13(10):e0204077.
28.	Vezzani B, Gomez-Salazar M, Casamitjana J, Tremolada C, Péault B. Human Adipose Tissue Micro-fragmentation for Cell Phenotyping and Secretome Characterization. <i>Journal of visualized experiments : JoVE</i> . 2019(152).
29.	Vindigni V, Tonello C, Lancerotto L, Abatangelo G, Cortivo R, Zavan B, et al. Preliminary report of in vitro reconstruction of a vascularized tendonlike structure: a novel application for adipose-derived stem cells. <i>Annals of plastic surgery</i> . 2013;71(6):664-70.
30.	Wang CC, Wang CH, Chen HC, Cherng JH, Chang SJ, Wang YW, et al. Combination of resveratrol-containing collagen with adipose stem cells for craniofacial tissue-engineering applications. <i>Int Wound J</i> . 2018;15(4):660-72.
31.	Wang Y, Zhao L, Hantash BM. Support of human adipose-derived mesenchymal stem cell multipotency by a poloxamer-octapeptide hybrid hydrogel. <i>Biomaterials</i> . 2010;31(19):5122-30.
32.	Weyand B, Israelowitz M, Kramer J, Bodmer C, Noehre M, Strauss S, et al. Three-Dimensional Modelling inside a Differential Pressure Laminar Flow Bioreactor Filled with Porous Media. <i>BioMed research international</i> . 2015;2015:320280.
33.	Yu Z, Cai Y, Deng M, Li D, Wang X, Zheng H, et al. Fat extract promotes angiogenesis in a murine model of limb ischemia: a novel cell-free therapeutic strategy. <i>Stem cell research & therapy</i> . 2018;9(1):294.

Quadro 3. Procedimentos cirúrgicos, modelo de estudo, tipo de isolamento das ADSC e a tecnologia de inovação descritas, dos artigos selecionados.

Número	Cirurgia	Modelo	Isolamento	Inovação
1.	Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Enzimático	4 sistemas de isolamento de células SVF com diferentes processos enzimáticos. o MultiStation da PNC International, o LipoKit da MediKhan, a plataforma GID SVF-2 da GID Europe Ltd e o sistema StemSource 900 / MB da Cytori Therapeutics, Inc.
2.	Lipoaspiração	Misto	Enzimático e mecânico	1 sistema misto de Dissociação com predominância do Mecânico Nanofat Vivo NFV
3.	Retalho cutâneo	Misto	Enzimático	ASC - Exos/ regeneração de nervos periféricos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
4.	Lipoaspiração	Misto	Enzimático	Modelo 3D MSC-EVs biotinilados na superfície de polipirrol titânio dopado com biotina (Bio-Ppy-Ti)/ <i>scaffold</i> produzido pela eletropolimerização
5.	lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Enzimático	Sistema Sepax Automatizado
6.	Lipoaspiração Abdominoplastia paniculotomia	Misto	Enzimático	Modelo 3D <i>scaffold</i> de Poliester uretano de enxerto vascular/ semeadura imediata SVF
7.	Lipectomia Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Enzimático	Modelo 3D IGF1 (Insulin growth factor-1)/eixo Axin2/PPAR/ classificação biomolecular e genética e bioengenharia para confecção do <i>scaffold</i>
8.	Não relatado	<i>In vitro</i>	Enzimático	Curativo biológico
9.	Lipoaspiração	Misto	Enzimático	curativo de celulose nanofibrilar derivada de madeira (NFC)/ADSC Modelo 3D partículas do dióxido de silício de tamanhos diferentes, NP e

				MP/crescimento ADSCs/fosforilação da quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK) 1/2
10.	Lipoaspiração	Misto	Enzimático	Modelo 3D <i>scaffold</i> de Poliester uretano/SVF/Dispositivo com pressão Negativa/fabricação de TEVG ((tissue-engineered vascular graft) sem cultura previa de células (ADSC)
11.	Não relatado	Misto	Não relatado	Modelo 3D Fabricação de hidrogel MEC/PEG /encapsulamento das ADSC
12.	Abdominoplastia	<i>In vitro</i>	Enzimática	Modelo 3D PES/fibronectina/superfícies tratadas com RGD/fixação de ADSC/biorreatores/mecânica de fluidos
13.	Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Não relatado	Impressão 3D eletrogravacao por fusão (MEW)/ <i>scaffolds</i> em folha 3D recebendo esferoides contendo de 1000 a 2000 ADSC
14.	Lipoaspiração	Misto	Não relatado	PSC x SVF e diferenciação óssea
15.	Lipoaspiração	Misto	Não relatado	PSCs / WISP-1/ BMP regulação positiva da diferenciação osteoblastogênica
16.	Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Enzimático	Modelo 3D microsferóides de HA com células estromais/tronco
17.	Lipoaspiração	Misto	Enzimático	Modelo 3D Matrigel/ células endoteliais da veia umbilical humana/ADSC – Evs /Formacao tubular Angiogenica
18.	Lipoaspiração	Misto	Enzimática	Impressão 3D SVF e ADSC isogênicos/ hidrogéis de fibrina/suportes osteoindutivos impressos em 3D
19.	Abdominoplastia	Misto	Enzimática	Modelo 3D

				cultura inovadora de massa celular tridimensional (3DCM) polystyrene (PS) surface immobilizada com basic fibroblast growth factor (FGF2) /SVF/ Culturas esferoides com ADSC / (HIF-1a) Hipoxia Indutiva fator -1a / efeitos paracrínicos das SVF
20.	Lipoaspiração	Misto	Não relatado	Impressão 3D (dMEC) bioink decellularized extracellular matrix/ bioimpressão com células ladeadas incorporadas/ Experimentos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>
21.	Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Enzimático	Modelo 3D <i>scaffold</i> tridimensional de não tecidos com grânulos de fluoreto de polivinilideno (PVDF)/ MSCs / Implantes Celularizados
22.	Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Enzimático	Modelo 3D Biovidro 45S5 Bioglass®/ADSCs X (MSCs) p Osteodiferenciação
23.	Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Enzimático	Modelo 3D Culturas em paralelo de MSCs em TCP e PDMS/ Comportamentos celulares à elasticidade da Matriz
24.	Abdominoplastia Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Enzimático mecânico	e 1 sistema mecânico comparado ao Químico SVF químico vs. nanogordura mecânica
25.	Abdominoplastia	<i>In vitro</i>	Enzimático	Modelo 3D Efeito de monócitos/macrófagos / processos inflamatórios / diferenciação óssea/regeneração/CTMs
26.	Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Enzimático	Pericitos x BMMSCs/ União não atrofica, Pseudoartrose Rastreamento celular micro-CT radioisótopo
27.	Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	Enzimático	Modelo 3D ADSC e epitélio mamário/ Lipoenxertia Mamas / células epiteliais mamárias

				HBL-100 em 3D/ ADSC <i>in vitro</i> X <i>in vivo</i> Tumorigenese
28.	Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	enzimático mecânico	e 1 sistema mecânico Tecido adiposo Micro- fragmentado MAT X Fração Vascular Estromal Isogênica SVF/Efeitos Paracrinose Modelo 3D/Biorreator
29.	Lipoaspiração	<i>In vitro</i>	enzimático	tendão equivalente vascularizado/ <i>scaffold</i> biodegradáveis à base de ácido hialurônico (HYAFF-11)/ ADSCs/biorreator
30.	Não relatado	Misto	enzimático	Modelo 3D <i>scaffold</i> de colágeno vs. colágeno / Resveratrol RSV cultivados com ADSC/ Cicatrização de feridas
31.	Lipoaspiração	Misto	enzimático	Modelo 3D hidrogel híbrido poloxâmero- octapeptídeo/Promissor <i>scaffold</i> 3D/Engenharia de Tecidos/ADSC/ poloxâmero 407 (PO) /oligopeptídeo de automontagem EFK8
32.	Abdominoplastia	<i>In vitro</i>	Não relatado	Modelo 3D/Biorreator fluido computacional tridimensional CFD/ Biorreatores / Culturas de scaffolds com hADMSCs /Big data/Engenharia de Tecidos
33.	Lipoaspiração	Misto	mecânico	Modelo 3D 1 sistema mecânico Inovador Extrato de Gordura FE fat extraction / Dissociação mecânica /Distúrbios isquêmicos / Produto acelular de prateleira

Quadro 4. Objetivo geral e conclusão dos artigos selecionados.

Número	Objetivo geral	Conclusão
1.	Comparação de desempenho de 4 sistemas de isolamento de células.	Existe disponível uma variabilidade de sistemas e de opções de custo. Este estudo pode auxiliar os médicos a tomarem decisões mais informadas ao escolherem um sistema de isolamento de células que deve ser adaptado às necessidades individuais da prática clínica.
2.	Comparação “Nanofat” (somente dissociação mecânica) com “Vivo Nanofat” (mecânica seguida de rápida dissociação enzimática).	"Vivo Nanofat" apresentou em relação ao "Nanofat" maior preservação do volume injetado em modelo animal com maior viabilidade dos adipócitos e maior expressão de perilipina.
3.	Efeito dos exossomos derivados de ADSCs humanos (ASC-Exos) na regeneração de nervos periféricos <i>in vitro e in vivo</i> .	<i>In vitro</i> foi verificado que as ASC-Exos após serem internalizados por células de Schwann, promoveram a proliferação, migração, mielinização e secreção de fatores neuro tróficos por meio da regulação positiva dos genes correspondentes. <i>In vivo</i> foi verificado que a estimulação promovida por ASC-Exos auxiliou na regeneração do nervo periférico de ratos por meio da otimização das células de Schwann, portanto, representa uma nova estratégia terapêutica para a medicina regenerativa e a engenharia do tecido nervoso.
4.	Preparo de um mecanismo de EV-Bio-Ppy-Ti onde as vesículas extracelulares derivadas de células-tronco mesenquimais (MSC-EVs) foram fortemente ancoradas em titânio pelo complexo de biotina verificado sua biofunção <i>in vitro e in vivo</i> .	EV-Bio-Ppy-Ti promove a diferenciação osteogênica de osteoblastos <i>in vitro</i> e sua sobrevivência <i>in vivo</i> . Podendo ser uma estratégia promissora para a modificação do metal para uso em implantes clínicos.
5.	Validar um procedimento automatizado desenvolvido para isolar células-tronco mesenquimais/estromais (ADSC) derivadas de tecido adiposo humano de procedimentos de lipoaspiração baseado na tecnologia Sepax.	O equipamento automatizado permite um isolamento eficiente de ADSC com maior rendimento e padronização do que o procedimento manual, além de intervenção mínima do operador. Os resultados obtidos podem facilitar o uso de ADSC para fins clínicos, seja em um ambiente intraoperatório ou em combinação com expansão/cultivo celular <i>in vitro</i> .
6.	Utilização de um modelo de <i>scaffold</i> de poliéster uretano de enxerto vascular (TEVG) confeccionado utilizando Bioengenharia para receber a semeadura imediata das células estromais obtidas de procedimentos de cirurgia plástica.	Os modelos de TEVGs semeados com SVF após 8 semanas <i>in vivo</i> foi alcançada usando um processo de “no mesmo dia”. A população de células SVF semeadas não teve diferenças fenotípicas entre aqueles com ou sem um período de cultura dinâmica de 48 horas, mas foi significativamente diferente de ADMSCs na 4ª passagem. TEVGs foram capazes de remodelar <i>in vivo</i> com inspeção bruta e histologia indicando formação de notecido e imunomarcagem para vWF e aSMA demonstrando a presença de um endotélio e células musculares lisas, respectivamente.
7.	IGF1 regula positivamente Axin2 e PPARc, e simultaneamente atenua Wnt/b-catenina sob condições	Os autores descobriram um mecanismo pelo qual o IGF induz a adipogênese. O IGF induz um viés de linhagem em direção às células CD31 ⁻ /34 ⁺ /146 ⁻ e regula positivamente Axin2/PPAR e,

	adipogênicas, levando à adipogênese <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	consequentemente, reduz o conjunto intrínseco de Wnt/b-catenina. Essas descobertas fornecem pistas importantes para a manipulação de IGF1 por meio da sinalização PPAR e Axin2 para objetivos opostos de atenuar a obesidade ou promover a regeneração adiposa.
8.	Avaliação do uso potencial de curativo de celulose nanofibrilar derivada de madeira (NFC) como um material de arcabouço celular para ADSC, a fim de desenvolver um método de transplante de células livre de componentes derivados de animais para o tratamento de feridas.	Como resultado, o curativo NFC oferece uma plataforma de cultura de células funcionais para ADSC a serem usados posteriormente para estudos de cicatrização de feridas <i>in vivo</i> no futuro.
9.	Efeito de partículas do dióxido de silício de tamanhos diferentes no crescimento e na sinalização da proteína quinase ativada por mitogênio em ADSCs.	Os <i>scaffolds</i> contendo dióxido de silício para engenharia de tecidos podem aumentar o crescimento celular por meio da ativação de ERK1/2 apenas quando NPs em torno de 50-120 nm de tamanho são incluídos, e NPs derivados de sílica de componente único podem ser úteis para bio <i>scaffold</i> na terapia com células-tronco.
10.	Avaliação da fração vascular estromal do tecido adiposo como base para um enxerto vascular desenvolvido com base em células-tronco	Uma fonte de células humanas não cultivadas (isto é, SVF) pode ser isolada do tecido adiposo e usada na engenharia de tecido vascular de forma semelhante às AD-MSCs expandidas por cultura do doador compatível. Essas células são capazes de funções regenerativas essenciais, podem ser efetivamente semeadas em massa usando um dispositivo controlável e podem gerar TEVCs com uma composição semelhante a vascular. Este estudo representa um passo prático significativo no projeto e fabricação de TEVGs baseados em células-tronco.
11.	Neste estudo, o tecido adiposo descelularizado é incorporado, em concentrações variáveis, com uma fração de tiol-acrilato que é então polimerizada para produzir hidrogéis por meio de uma reação de adição de Michael.	Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que o hidrogel MEC PEG é um substituto promissor para aplicações de regeneração de tecido adiposo
12.	Os autores formularam a hipótese de que as superfícies PES modificadas com uma sequência de peptídeo baseada em fibronectina, como Arg-Gly-Asp (RGD), Arg-Gly-Asp-Ser e Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, aumentariam a adesão de ASC em comparação com superfícies PES não modificado.	Estes resultados indicam que membranas PES modificadas com a sequência de peptídeo RGD podem ser utilizadas para otimizar a ligação com ADSC em aplicações biomédicas, particularmente para exame em modelos de cultura de células 3D <i>in vitro</i> .
13.	A MEW foi adaptada para a semeadura de esferoides multicelulares, o que permite o fácil manuseio como uma construção única de estrutura de tecido semelhante a uma folha	A adaptação de moldes MEW com poros permite a semeadura simultânea de muitos esferoides de uma vez em uma construção que pode ser manuseada em cultura e pode ser facilmente transferida para outros locais para uso como implantes ou modelos de tecido.

14.	Mostrar o efeito Imunomodulatório de células humanas estromais perivasculares purificadas implantadas durante a formação óssea.	Além da tecnologia para o isolamento das células PSC, um enxerto ósseo usando osso desmineralizado foi implantado junto com as células purificadas selecionadas e comparadas ao enxerto com a fração vascular estromal
15.	Nesse estudo foi observado alta expressão de WISP-1 entre o PSC humano <i>in vivo</i> , após a purificação e após o transplante em um defeito ósseo. Em seguida, a modulação da expressão de WISP-1 foi realizada, usando a superexpressão de WISP-1, proteína WISP-1 ou siRNA de WISP-1.	Os resultados demonstram a importância da proteína matricelular WISP-1 na regulação da diferenciação de tipos de células-tronco humanas dentro do nicho perivascular. A regulação positiva da sinalização WISP-1 pode ser um benefício futuro na engenharia de tecido ósseo mediada por terapia celular, para a cura de defeitos ósseos ou outras aplicações ortopédicas.
16.	Mostrar o potencial terapêutico de micro esferoides de células estromais/tronco derivadas do tecido adiposo humano preparados por cultura tridimensional em gel de ácido hialurônico não reticulado	Esferóides humanos ASC enriquecidos em células indiferenciadas foram eficientemente preparados usando cultura 3D flutuante em gel de HA não reticulado. Os resultados sugerem a plasticidade superior e o potencial secretor de fator de crescimento dos esferóides e indicam claramente seu poder terapêutico para promover a regeneração de tecidos. Diferentes células dissociadas, sua alta eficiência de enxerto e diferenciação em células endoteliais vasculares sugerem a capacidade terapêutica privilegiada dos esferóides. O HA é um material MEC degradável e sua segurança está bem estabelecida, indicando seu valor prático como material para cultura 3D e como portador de células injetáveis. A formação de esferóides tem várias vantagens além do aprimoramento da funcionalidade da célula; esse processo pode evitar a migração desfavorável de células injetadas localmente, levando a uma incorporação e efeitos terapêuticos mais consistentes das células administradas. Como um injetável local fácil, espera-se que os esferóides sejam uma ferramenta poderosa para tratar várias doenças / órgãos com depleção de células-tronco por meio de administração não intravenosa.
17.	Avaliaram se as vesículas extracelulares derivadas das células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo melhoraram a vascularização dos enxertos de gordura e aumentaram sua taxa de retenção.	Os autores co-transplantaram vesículas extracelulares derivadas de células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo com gordura em um modelo de camundongo nude e descobriram que as vesículas melhoraram a retenção de volume aumentando a vascularização e regulando a resposta inflamatória.
18.	Foi explorado o potencial de formação de osso das células da fração vascular estromal (SVF) clinicamente relevantes obtidas a partir de lipoaspirado humano.	Foi observado mineralização <i>in vitro</i> substancial e regeneração óssea robusta <i>in vivo</i> em enxertos ósseos de engenharia de tecidos usando tanto SVF quanto ADSC passados. A SVF isolado do lipoaspirado e usado <i>in vivo</i> com processamento mínimo pode promover a consolidação óssea substancial. Os <i>scaffolds</i> semeados com SVF preencheram 80% do volume vazio dos <i>scaffolds</i> em defeitos críticos de calvária de murinos.

19.	Descrever uma cultura inovadora 3DCM que é baseada na adesão celular (substrato básico de fator de crescimento imobilizado de fibroblastos) e avaliar o potencial terapêutico de 3DCMs compostos de células estromais derivadas de tecido adiposo humano (ADSC).	A cultura 3DCM promove a diferenciação vascular eficiente de células-tronco, e o transplante 3DCM resulta na regeneração vascular direta das células injetadas e uma eficácia terapêutica melhorada.
20.	Foi desenvolvido método de impressão biológica com células laden incorporadas a matriz extracelular descelularizada (dMEC) bioink capaz de prover um microambiente propicio ao crescimento de um tecido de estrutura tridimensional.	Foi mostrado a versatilidade e flexibilidade do processo de bioimpressão desenvolvido usando bioinks dMEC específicos de tecido, incluindo tecidos adiposos, cartilagosos e cardíacos, capazes de fornecer pistas cruciais para o enxerto, sobrevivência e função de longo prazo das células. Alcançamos alta viabilidade celular e funcionalidade das estruturas dMEC impressas usando nosso método de bioimpressão.
21.	Foram selecionadas células-tronco do tecido adiposo (ADSCs) ou da medula óssea (MSCs) e estudaram a sua capacidade de diferenciação em estruturas tridimensionais altamente porosas (3D) 45S5 Bioglass®.	Os <i>scaffolds</i> baseados em 45S5 Bioglass sementeados com ADSCs são adequados para possíveis aplicações de engenharia de tecido ósseo. A indução da diferenciação osteogênica parece desnecessária antes da implantação neste cenário específico.
22.	Foram desenvolvidos <i>scaffolds</i> de não tecidos de fluoreto de polivinilideno (PVDF) com seção transversal de fibra redonda, trilobal ou floco de neve e diferentes padrões de crimpagem de fibra (10, 16 ou 28 agulhas por polegada). Células estromais mesenquimais humanas (MSCs) de tecido adiposo foram sementeadas em paralelo nessas estruturas e seu crescimento foi comparado.	Estruturas não tecidas de PVDF tridimensional representam um novo tipo de biomaterial que pode ser sementeado com MSCs. A afinidade de sementeação é maior em seções transversais arredondadas e poros menores. As MSCs cultivadas em estruturas não tecidas 3D-PVDF mostraram uma capacidade de proliferação prejudicada, mas formaram camadas de células coerentes unindo os poros da estrutura. Esses resultados apoiam a noção de que <i>scaffolds</i> de PVDF são biomateriais adequados para implantes em engenharia de tecidos que suportam o crescimento de MSC.
23.	As MSCs foram continuamente expandidas em cultura em paralelo em plástico de cultura de tecidos (TCP) ou em géis de polidimetilsiloxano (PDMS) de elasticidade diferente para comparar o impacto na senescência replicativa,	Foi verificado que a noção de que a elasticidade da matriz influencia o comportamento celular enquanto as células residem no substrato, mas não tem grande impacto na determinação da linhagem intrínseca celular, senescência replicativa ou padrões de DNAm. Assim elasticidade da matriz precisa ser levada em consideração para abordagens de engenharia de tecidos em que as células interagem diretamente com os biomateriais, mas parece ser menos relevante para a terapia celular com células colhidas de seus substratos.
24.	Foi avaliado o rendimento celular obtido a partir da geração de nanogorduras em comparação aos métodos tradicionais de	A desagregação mecânica oferece um inóculo celular melhor do que os métodos convencionais de dissociação enzimática, usando 10 vezes menos tecido adiposo como material de partida e proporcionando um maior rendimento celular.

	dissociação enzimática (fração vascular estromal).	
25.	Foi avaliado o efeito de monócitos/macrófagos na diferenciação osteogênica de células estromais mesenquimais derivadas do tecido adiposo (CTMs) em coculturas tridimensionais (3D).	As interações mútuas entre monócitos/macrófagos e ADSCs afetam negativamente a diferenciação osteogênica das MSC e, portanto, possivelmente a capacidade de cicatrização óssea, o que destaca a importância do microambiente em influenciar a pega baseada em células para tratar defeitos ósseos e o potencial de melhorar seu desempenho resolvendo a inflamação antes do tratamento.
26.	Foi testado a capacidade das células tronco mesenquimais derivadas da medula óssea humana (MSC) e pericitos derivados do tecido adiposo humano (o ancestral nativo do MSC) administrados por via percutânea à lacuna de fratura óssea para evitar a formação de não união atrófica que ocorre em 10% dos casos clínicos e é de difícil tratamento.	A terapia celular distribuindo MSC ou pericitos por meio de injeção percutânea melhorou a cicatrização óssea em ossos destinados a desenvolver não união atrófica. Os pericitos derivados do tecido adiposo são um tipo de célula candidato promissor que teve desempenho igual em comparação com as MSC da medula óssea na promoção da recuperação e regeneração no resgate de fraturas de progressão para não união atrófica.
27.	Este foi o primeiro estudo sobre o efeito das células epiteliais mamárias nas ADSC humanas em cultura 3D, segundo os autores.	Estes resultados demonstram que as ADSC têm a capacidade de se transformar em células semelhantes a epiteliais quando cultivadas com células epiteliais mamárias. Diante dessas observações, inferimos que as ADSC têm efeito positivo na lipotransferência, não só pela capacidade de secretar fatores de crescimento, mas também por sua participação direta na formação do novo tecido mamário.
28.	Avaliar a fenotipagem celular e caracterização do secretome do lipoaspirado humano fragmentado mecanicamente	Este procedimento clinicamente aprovado permite o transplante de presumíveis MSCs sem a necessidade de expansão e / ou tratamento enzimático, contornando assim os requisitos das diretrizes de GMP e reduzindo os custos para terapias baseadas em células.
29.	Foi combinado a grande facilidade das ADSCs em se diferenciar com a aplicação de um estímulo mecânico externo para criar com sucesso uma estrutura semelhante a um tendão reconstruída <i>in vitro</i> com uma rede microcapilar.	Essa técnica permitiu a criação de um tendão equivalente vascularizado que poderia ser facilmente destacado do biorreator, facilitando seu implante no local da lesão. Esses resultados destacam o desempenho biológico dos <i>scaffolds</i> biodegradáveis à base de ácido hialurônico (HYAFF-11), que se mostraram adequados para a deposição da matriz extracelular autóloga crítica para a diferenciação de ADSCs.
30.	Foram combinados <i>scaffolds</i> de colágeno e células-tronco adiposas humanas (ADSC) para regeneração óssea da mucosa oral e calvariana usando resveratrol (RSV), que afeta a diferenciação de células-tronco mesenquimais. Avaliamos o efeito dos <i>scaffolds</i> de colágeno contendo RSV (colágeno / RSV) tanto <i>in vitro</i> quanto <i>in vivo</i> quanto ao potencial de	Os biomateriais de colágeno contendo RSV são mais eficazes do que os <i>scaffolds</i> de colágeno no aumento da diferenciação epitelial e osteogênica de ADSC. Este estudo desenvolveu um procedimento viável para futuras aplicações clínicas usando <i>scaffolds</i> de colágeno / RSV para engenharia de tecidos para reconstrução de defeito craniofacial.

	cicatrização de feridas e regeneração óssea.	
31.	Foi examinado as características de um arcabouço de hidrogel híbrido composto de poloxâmero 407 (PO) e o oligopeptídeo de automontagem EFK8 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Foi mostrado que EFK8-PO mantém propriedades mecânicas aprimoradas e bioatividade em relação aos seus constituintes individuais, apoiando seu uso potencial como um arcabouço de células-tronco na engenharia de tecidos moles.
32.	Um modelo de dinâmica de fluido computacional tridimensional (CFD-) com base em um protótipo de biorreator de fluxo laminar de pressão diferencial foi desenvolvido para examinar melhor o desempenho sob condições de cultura em mudança	A simulação de fluido computacional pode apoiar o projeto de sistemas biorreatores para aplicação de engenharia de tecidos.
33.	Foi desenvolvido uma nova abordagem física para produzir um extrato aquoso livre de células de tecido adiposo humano (extrato de gordura (FE)). O potencial terapêutico da FE foi investigado no modelo isquêmico de membros posteriores de camundongos nus.	Um novo agente terapêutico livre de células, FE, que foi produzido a partir de tecido adiposo humano por meio de métodos físicos simples. FE foi capaz de atenuar a lesão isquêmica em um modelo isquêmico de membro posterior de camundongo por meio de sua capacidade de promover a angiogênese. FE pode ser um novo agente terapêutico livre de células no tratamento de distúrbios isquêmicos. Altos níveis de vários fatores de crescimento foram detectados na FE. A análise proteômica revelou que entre 1767 proteínas detectadas, 56 eram relacionadas à angiogênese. A atividade pró-angiogênica foi ainda demonstrada pela capacidade aumentada de proliferação, migração e formação de tubos de HUVECs <i>in vitro</i> quando tratados com FE. Além disso, a FE aumentou a formação vascular no camundongo <i>in vivo</i> implantado por via subcutânea com Matrigel. Esses resultados indicam que a FE pode ser um novo bioproduto potencialmente usado para o tratamento de distúrbios isquêmicos. O efeito pró-angiogênico da FE na neovascularização terapêutica pode ser explicado pela presença de altos níveis de vários fatores de crescimento angiogênicos, incluindo VEGF, PDGF e bFGF, medidos por ELISA

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Há 70000 anos atrás o *Homo sapiens* eram símios insignificantes que não impactavam o ecossistema quando comparados com outros animais, mas isto foi sendo alterado ao longo do tempo de nossa história (revolução cognitiva, revolução da agricultura e mais recentemente a revolução científica) (HARARI, 2015).

Hoje se vive o começo dessa revolução científica, mas ela já traz um poder nunca visto, que já detém a habilidade de decodificar o seu DNA, recriar plantas, animais, células e tecidos humanos, fazendo assim da revolução científica a maior revolução da nossa era (HARARI, 2015). O grande desafio desse século parece ser a ruptura tecnológica, um dos temas mais visitados atualmente (HARARI, 2015).

Na medicina essa ruptura tecnológica fica por conta da biotecnologia e no processamento digital dos sinais e sintomas convertidos em informação ao Big Data e Machine Learning. A ciência e tecnologia são importantes ferramentas que contribuem para melhorias na área da saúde e para a sociedade (LORENZETTI *et al.*, 2012).

Na Cirurgia Plástica por uma obra fortuita do acaso a manipulação de tecidos sobretudo o tecido adiposo e as CDG atrelaram a especialidade de maneira definitiva a medicina regenerativa e bioengenharia de tecidos trazendo compulsoriamente a inovação e a tecnologia ao dia a dia do cirurgião plástico. Esse por sua vez se viu obrigado a visitar cada vez mais a entender a medicina biomolecular e a manipulação de tecidos ora visitando a bancada do laboratório e a microscopia, ora trazendo o laboratório para dentro do ambiente cirúrgico.

Para melhor compreensão sobre o tema podemos verificar que a inovação é vista não apenas como processo de mudança ou objeto físico, mas também como instrumento de mudança e condição para essa mudança (KOTSEMIR *et al.*, 2013). Assim, os aspectos da inovação podem ser resumidos da seguinte forma:

- a) inovação como algo novo (algum objeto real: produto, serviço ou software);
- b) inovação como processo de fazer;
- c) a inovação como instrumento de fazer;
- d) inovação como condição (ambiente) para fazer algo novo;
- e) inovação como ideia (conceito) de algo novo;
- f) inovação como habilidade humana para fazer algo novo;
- g) inovação como processo de mudança.

A principal característica da inovação é a presença do elemento de novidade que também permite diferentes interpretações (KNIGHT, 1967; GOPALAKRISHNAN & DAMANPOUR, 1997; O’SULLIVAN & DOOLEY, 2009). Foi reconhecido por vários estudiosos que o critério “novidade” não pode ser o único critério de inovação, mas as invenções ou ideias tornam-se inovação no curso de sua transformação em aplicação que é usada na prática (ROBERTSON, 1967; MOHR, 1969; WALKER, 2006).

A inovação é um processo de “acoplamento”, que primeiro ocorre nas mentes de pessoas imaginativas em algum lugar na interface em constante mudança entre ciência, tecnologia e mercado. O acoplamento é muito mais do que um flash intuitivo: é um diálogo criativo contínuo durante um longo

período de pesquisa, design experimental e desenvolvimento (FREEMAN, 1979).

Nesta revisão a tecnologia de inovação mais relatada foi o modelo 3D, seguida de estudos que utilizaram algum tipo de equipamento como inovação (sistema mecânico para separação de células, impressora 3D, biorreator) e outros procedimentos. A inovação se refere tanto a ideias inovadoras que se destinam a ser comercializadas no mercado quanto a ideias que já foram comercializadas com sucesso (DZIALLAS & BLIND, 2019). Entretanto, a invenção é frequentemente medida como a capacidade de patentear uma ideia. A invenção não precisa atender a nenhuma necessidade útil do cliente e não precisa incluir a exploração (O'SULLIVAN & DOOLEY, 2009).

A inovação baseada em tecnologia pode ser inovação tecnológica que é o desenvolvimento de novo design, novos materiais e novos produtos. Além disso, incluem o desenvolvimento de máquinas, equipamentos e novos componentes e inovação de operações que leva a novos processos, melhorias em processos existentes, introdução de técnicas modernas, novos *layouts*, permitindo produzir produtos com qualidade, eficiência, flexibilidade com o menor custo possível (ZAWISLAK *et al.*, 2011).

Inovações tecnológicas estão associadas a mudanças em equipamentos físicos, técnicas e sistemas organizacionais e inclui tecnologia da informação, hardware (equipamento físico) e software (sistemas organizacionais) no sentido amplo da palavra podendo ser correlacionado ao campo da ciência médica, sendo os hardwares as estruturas físicas de órgãos e tecidos e software os sistemas organizacionais para alterar ou melhorar as estruturas físicas (WALKER *et al.*, 2011).

Um nicho de inovação pode se caracterizar em alguns casos, na criação de nicho envolve uma mudança verdadeiramente trivial na

tecnologia, na qual o impacto nos sistemas produtivos e no conhecimento técnico é incremental, tornando a tecnologia disruptiva e criando novas categorias de mercado e aplicabilidade (WALKER *et al.*, 2011).

Assim, se observa que todos os produtos de inovação tecnológica do estudo envolvem diretamente a Cirurgia Plástica e trazem o cirurgião plástico a esse cenário disruptivo e atual da biotecnologia e bioengenharia de células e tecidos. O cirurgião plástico, participa ativamente do processo de obtenção do tecido adiposo em forma de lipoaspirado, lipoaspiração, ou em bloco de tecido, abdominoplastia, e em alguns casos participa do isolamento de células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSC), principalmente quando a dissociação é mecânica e muitas das vezes e ator coadjuvante dos métodos de experimentação *in vitro* e *in vivo*. Sendo assim a inovação e a tecnologia estão cada vez mais presentes no dia a dia da Cirurgia Plástica, grande parte por conta dos procedimentos que envolvem obtenção de gordura e sua aplicabilidade envolvendo estas células.

Um exemplo de inovação na área acadêmica foi o Mestrado Profissional (MP) que evoluiu naturalmente conforme as necessidades e avanços da Ciência e Tecnologia (C&T) e foi a partir da multi, trans e interdisciplinaridade que o MP surgiu (FERREIRA, 2015). Inovação nada mais é que a associação do mundo corporativo com a ciência, por isso é importante a interação entre a universidade, a empresa e o governo. (FERREIRA, 2015).

Um dos objetivos do MP é contribuir com o setor produtivo nacional e seus alunos são estimulados para não apenas acompanhar e incorporar os processos de inovação, mas são capacitados para avaliar o impacto das intervenções (FERREIRA, 2015).

A presente revisão mostrou que o procedimento em cirurgia plástica mais realizado nos artigos foi a lipoaspiração seguido da abdominoplastia. A Lipoaspiração é um dos procedimentos em Cirurgia Plástica amplamente realizado e pode ser combinada com abdominoplastia ou outros procedimentos para fornecer contorno corporal (DE SOUZA *et al.*, 2018). No último senso realizado pela *International Society for Aesthetic Plastic Surgery* (ISAPS) em 2018. O maior aumento nos procedimentos cirúrgicos foi registrado em lipoaspiração e abdominoplastia, ambos com 9% em comparação com o ano anterior. Os dois principais países (EUA e Brasil) são responsáveis por 28,4% do total dos procedimentos estéticos realizados no mundo, seguidos pelos demais oito países (México, Alemanha, Índia, Itália, Argentina, Colômbia, Austrália e Tailândia). O Brasil subiu para o primeiro lugar no mundo em procedimentos de cirurgia estética, ao passo que os EUA são os primeiros no mundo em procedimentos não cirúrgicos (ISAPS, 2018).

A Lipoaspiração e seu produto o lipoaspirado é notadamente a melhor fonte para obtenção das células derivadas de gordura (CDG), já que o processo em si já é uma manobra mecânica que dissocia o estroma adiposo das CDG, quebrando parcialmente a matriz extracelular que une fortemente os adipócitos entre si e mantém essas células na intimidade desse compartimento.

Além de sua utilidade para fins puramente estéticos, a lipoaspiração é um coadjuvante importante na cirurgia reconstrutiva, principalmente de mama e face, quando a gordura coletada é reinjetada (autóloga) nesses tecidos (WU *et al.*, 2020).

Abdominoplastia é utilizada para restaurar o contorno e a forma abdominal, tensionando a pele, corrigindo a diástase do músculo reto abdominal, removendo a adiposidade (DE SOUZA *et al.*, 2018).

A abdominoplastia quando é usada com fonte de obtenção de CDG, por se tratar de um bloco compacto de tecido adiposo, dificulta a dissociação que geralmente tem que passar por um processo enzimático e químico antes mesmo de iniciar as primeiras etapas da dissociação que é a obtenção de um material liquefeito. Sendo assim a lipoaspiração pode ser considerada um método dissociativo mecânico que precede as dissociações química e/ou mecânica propriamente ditas e normalmente executadas.

O tecido adiposo, assim como a medula óssea, deriva-se do mesênquima e contém um estroma que é facilmente isolado, tornando-o, assim, numa fonte potencial de células-tronco mesenquimais (CTM). Por conseguinte, o lipoaspirado humano é, naturalmente, fonte rica de células-tronco adultas e de fácil isolamento, apresentando crescimento estável e proliferação cinética em meios de cultura específicos (ZUK *et al.*, 2001). Tanto as ADSC como as CTM da medula óssea, diferenciam-se, também, *in vitro* em linhagem osteogênica, adipogênica, miogênica e condrogênica, quando submetidas a fatores de linhagem específicos (ZUK *et al.*, 2002). Sendo assim, as ADSC vêm se tornando alvo de promissora fonte de células multipotente autólogas na medicina regenerativa. A combinação da utilização do tecido adiposo fresco, coletado com as ADSC, tem mostrado um incremento na vascularização e na pega do enxerto (YOSHIMURA *et al.*, 2008), oferecendo vasto potencial de aplicação em terapias celulares e engenharia de tecidos, incluindo cicatrização de feridas, reconstrução de defeitos em ossos da calvaria, regeneração de tecidos com efeito anti-inflamatório, de homeostase, tratamento de imunossupressão nas doenças do transplante contra o hospedeiro e de neovascularização (MIZUNO, 2009).

Na presente revisão, a dissociação enzimática foi o método de isolamento de ADSC mais utilizado. A coleta de ADSC requer a digestão

enzimática do tecido adiposo para separar os componentes celulares desse tecido, num processo chamado dissociação química introduzido por (ZUK *et al.*, 2001), a dissociação química é o padrão ouro do método de isolamento das ADSC. No entanto, os métodos para este procedimento utilizam convencionalmente colagenase tipo I, que limita o potencial terapêutico das ADSC.

As ADSC são coletadas em um precipitado após o procedimento de dissociação e são, também, conhecidas como células da fração vascular estromal (FVE). Possuem uma população heterogênea de células que inclui as ADSC, células progenitoras endoteliais, células produtoras de fatores do crescimento, leucócitos, hemácias, macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e células do musculo liso vascular (ZUK *et al.*, 2002).

O método ideal de dissociação das ADSC deve considerar a mínima manipulação dos tecidos e células e a sua aplicabilidade clínica, garantindo, assim, a segurança aos pacientes. Na maioria das vezes, a colagenase do tipo I, é constituída por componentes de tecido de mamíferos (FRESHNEY, 2010) que podem aumentar o risco de contaminação nos pacientes, por carrear agentes patogênicos infecciosos, como príons, oferecendo uma barreira para o uso imediato das ADSC no enxerto autólogo de gordura, seja passando pela questão técnica de sua aplicabilidade que necessita pessoal e equipamento laboratorial especializado seja esbarrando na questão regulatória de seu uso que a classifica como um produto biológico e a seu isolamento não alcança o parâmetro de procedimento minimamente invasivo.

O FDA (*Food and Drug Administration*) que é o órgão regulatório norte americano para alimentos e drogas tem duas seções que tratam do uso

das células humanas, tecidos e produtos baseados em células e tecidos. Podemos ver o que dizem essas seções abaixo:

Seção 351 do FDA-US - HCT / Ps - células humanas, tecidos e produtos celulares e baseados em tecidos (HCT / Ps) que são regulamentados como produtos biológicos na seção 351 da Lei do Serviço de Saúde Pública e na Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, porque eles não atendem aos critérios do 21 CFR 1271.10 (a).

Seção 361 do FDA-US - HCT / Ps - células humanas, tecidos e produtos celulares e baseados em tecidos (HCT / Ps) que são regulados exclusivamente sob a seção 361 da Lei do Serviço de Saúde Pública, porque atendem a todos os critérios do 21 CFR 1271.10 (uma).

Então se o seu produto ou sistema é classificado com 361 você tem sinal verde porque alcança os critérios do artigo 21 do FDA e pode ser usado sem ser considerado droga e sem a interferência direta regulatória do FDA.

Caso você não alcance os critérios do artigo 21 seu produto ou sistema é considerado um produto biológico ou droga e tem o sinal vermelho com ação reguladora direta do FDA, que via de regra proíbe o seu uso. O critério 21 do FDA-US diz o seguinte:

Título 21 - Alimentos e Drogas

Capítulo I - Administração de Alimentos e Drogas - Departamento de Saúde e Serviços Humanos

Subcapítulo L - Regulamentos determinados outros atos administrados pela administração de alimentos e drogas

Parte 1271 - Células humanas, tecidos e produtos celulares e à base de tecidos

Subparte A - Disposições Gerais

Sec. 1271.10 Os meus HCT / Ps são regulados exclusivamente sob a seção 361 da Lei PHS e os regulamentos desta parte e, em caso afirmativo, o que devo fazer?

(1) O HCT / P é minimamente manipulado;

(2) O HCT / P destina-se apenas a uso homólogo, conforme refletido na rotulagem, publicidade ou outras indicações da intenção objetiva do fabricante;

(3) A fabricação do HCT / P não envolve a combinação de células ou tecidos com outro artigo, exceto água, cristaloides ou um agente esterilizante, conservante ou de armazenamento, desde que a adição de água, cristaloides ou o agente esterilizante, de preservação ou de armazenamento não levanta novas preocupações de segurança clínica com relação ao HCT / P; e

(4) Ou:

(i) O HCT / P não tem efeito sistêmico e não depende da atividade metabólica das células vivas para sua função primária; ou

(ii) O HCT / P tem um efeito sistêmico ou depende da atividade metabólica das células vivas para sua função primária e:

(a) Destina-se a uso autólogo;

(b) É para uso alogênico em parente de sangue de primeiro ou segundo grau; ou

(c) É para uso reprodutivo.

(b) Se você é um estabelecimento doméstico ou estrangeiro que fabrica um HCT / P descrito no parágrafo (a) desta seção:

- (1) Você deve se registrar no FDA;
- (2) Você deve enviar ao FDA uma lista de cada HCT / P fabricado; e
- (3) Você deve cumprir os outros requisitos contidos nesta parte.

[66 FR 5466, 19 de janeiro de 2001, conforme alterada em 69 FR 68681, 24 de novembro de 2004] Seções 361 e 351 Do FDA-US

Sendo assim a manipulação de células e tecidos e de produtos oriundos dessa manipulação deve ser minimamente manipulado, destinar-se apenas a uso homólogo, não envolver a combinação de células ou tecidos com outro artigo, exceto água, cristaloides ou um agente esterilizante, conservante ou de armazenamento, desde que a adição de água, cristaloides ou o agente esterilizante, de preservação ou de armazenamento. Dito isso é fácil entender que a dissociação química que usa PBS, colagenase, solução para lise de hemácias e soro fetal bovino e vários equipamentos de laboratório para a sala operatória, tem sua aplicabilidade em confronto direto com a segurança do paciente que receberá essas células.

A possibilidade da dissociação mecânica como método alternativo a dissociação química com temas relacionados ao isolamento de células-tronco mesenquimais tem sido discutido dentro da sala de operação (Lamblet, 2006, 2007, 2008, 2010 e 2011). Nessas apresentações foi utilizada uma força dissociativa disruptiva para liberar os adipócitos e as CDG da forte ligação com sua matriz extra celular sem o uso da colagenase e dentro da sala operatória.

Resumidamente, o volume de 50ml do tecido lipoaspirado, de uma das seringas de 60ml, será submetido à dissociação mecânica. Um transpassador *Luer-Lock™* (*Grams Medical*) provido de um canal de 0,5 polegada, será firmemente conectado à seringa do material coletado à outra seringa vazia

também de 60ml em sua porção término-terminal, permitindo a ligação entre os dois lúmens das seringas. Inicia-se, assim, o processo com a transferência do tecido lipoaspirado de uma seringa para outra, com movimentos contínuos e vigorosos e repetitivos, fazendo com que o estroma tecidual transpasse várias vezes por este gradiente de pressão, liberando as ADSC entremeadas no tecido (Lamblet, 2006, 2007, 2008, 2010 e 2011).

Esse Método mecânico busca meios alternativos, não enzimáticos, para isolamento de CDG e CTM do lipoaspirado humano. A dissociação mecânica, além de manipular minimamente os tecidos e células, dispensa o uso da colagenase, conseqüentemente, viabiliza uma alternativa mais segura comparada ao método tradicional de dissociação química, bem como o insere, de forma definitiva, na sala operatória, minimizando exponencialmente os riscos de contaminação relacionados ao procedimento.

Esse mesmo processo foi posteriormente publicado e ficou conhecido como *Nanofat* e desde então, poucos protocolos foram estabelecidos para a obtenção e isolamento de células usando a dissociação mecânica (TONNARD *et al.*, 2013). Tem se relatado na literatura que os processos mecânicos para isolamento resultam em um número significativamente menor de células nucleada quando comparados ao método químico (CONDÉ-GREEN *et al.*, 2014; ARONOWITZ *et al.*, 2015).

Esses métodos mecânicos anteriormente descritos tendem a concentrar-se em torno de lavagem e agitação/vibração filtragem do lipoaspirado seguido ou de centrifugação, a fim de concentrar as CDG da FVE. A literatura também sugere que composição das populações celulares recuperadas por centrifugação simples e outros métodos não enzimáticos previamente descritos contém uma maior frequência de células mononucleares do sangue periférico e um número substancialmente menor

de células progenitoras (SHAH *et al.*, 2013; CONDÉ-GREEN *et al.*, 2014; RAPOSIO *et al.*, 2014).

A hipótese aventada para esse fenômeno seria que as CTMs estariam concentradas nas estruturas vasculares pequenas e médias do tecido adiposo e que, sem a lise enzimática da matriz extracelular à base de colágeno, muitas células progenitoras permaneceriam presas nas camadas endoteliais vasculares e fragmentos de tecido conjuntivo no lipoaspirado. Foi demonstrado por análises imuno-histoquímicas e imunofluorescentes que a localização das CTMs e pericitos estavam nesses nichos perivasculares (ZIMMERLIN *et al.*, 2010; BAER & GEIGER, 2012).

Por conseguinte, os métodos mecânicos de isolamento até então apresentado não proporcionam a mesma liberação de células dos espaços perivasculares, porque não há a ruptura da matriz extracelular, deixando muitas das células desejadas presas em fragmentos de tecido maiores que são posteriormente descartados.

Consequentemente essas amostras revelavam relativa deficiência de células progenitoras e da expressão de CD34⁺, sugerindo isso como fator contribuinte para tempos de cultura mais longos, necessários para atingir 80-90% de confluência (SHAH *et al.*, 2013).

Todos esses relatos se baseiam em um ou no máximo dois tipos de dissociação mecânica e com aparatos ou dispositivos laboratoriais que são usados separadamente e sem sinergia e que não leva em conta a intimidade do tecido adiposo coletado no lipoaspirado humano (*Human Lipoaspirate - HLA*).

O LAH, vem em pedaços de tecido (*Fat Tissue Cluster- FTC*) ou tecidos em cachos de uva e tecido adiposo dissociado (TAD), liberados pela

manobra de lipoaspiração, que já é uma força dissociativa por si só. O FTC é composto por matriz de tecido adiposo, células adiposas, principalmente adipócitos maduros, vasos sanguíneos, células lisas vasculares e algumas células CDG aprisionadas. As CDG são principalmente ASC, células-tronco adultas, células produtoras de fator de crescimento (GFPC), células progenitoras endoteliais, linfócito, macrófagos, glóbulos vermelhos, fibroblastos, plasma e derivados.

Diferentemente da dissociação química, a beleza da força dissociativa mecânica é que, quando você aplica a força de tensão de cisalhamento no FTC, libera e, ao mesmo tempo, retém e mantém no tecido dissociado, toneladas de citocinas e células de fator de crescimento prontas para serem enxertadas em conjunto com todos os ADCs e FTC. Nada é descarregado e isso é essencial para a pega de enxerto *in vivo*.

Essas células liberadas e enxertadas juntas criarão o ambiente propício para promover o reparo e a regeneração através de múltiplos mecanismos, no que hoje conhecemos como resposta imunomodulatória.

Apenas para mencionar, sabe-se que o TGF-beta estimula a produção de colágeno. B1, B2, B3 estimula a produção de colágeno e glicosaminoglicano de fibroblastos, aumenta a síntese de fibronectina, inibe a degradação da matriz, facilita a quimiotaxia celular (MIZUNO, 2009). O PDGF estimula a produção de fibroblastos colagenase e glicosaminoglicano, estimula a angiogênese, estimula a contração da ferida, facilita a quimiotaxia celular. O GM-CSF melhora a função dos leucócitos. ativa neutrófilos, eosinófilos e monócitos/macrófagos, estimula a proliferação e diferenciação de linhas celulares hematopoiéticas (MIZUNO, 2009).

Interleucinas regula a homeostase celular. IL-3, IL-6 estimula a proliferação e diferenciação de linhas celulares hematopoiéticas. IL-7, IL-8

Aumenta as funções neutrófilas e funciona como agentes anti-inflamatórios e estimula a cicatrização de feridas. Isso é facilmente visto apenas fazendo um hemograma completo, plaquetas e coagulograma uma semana após um enxerto de gordura realizado. Mas após o processo dissociativo, as células não podem ser lavadas ou separadas, como vemos em muitos trabalhos (MIZUNO, 2009).

Outro possível erro observado em todos os métodos que usam decantação e/ou centrifugação é o descarte do líquido infranadante. Esse líquido, independente da fase do processo, tem como constituinte a FVE. Essa fração estromal contém todas as CDG, incluindo todas as células sanguíneas, inclusive hemácias.

As hemácias são erroneamente chamadas de contaminantes, esse termo, contaminante é geralmente atribuído quando do isolamento químico das ADSC em laboratório. Lá, não queremos outras células para além da que estamos isolando, as ADSCs, por isso as hemácias são assim designadas. Mas quando se trata de enxertia, essas células são mais que bem-vindas e, no final da jornada, em grandes volumes de lipoaspiração, a autoenxertia de gordura preservando todas as CDGs pode não apenas propiciar uma recuperação melhor, mas também salvar seu paciente em um evento adverso de perda excessiva de sangue.

Consequentemente se utilizarmos uma manobra mecânica que dê atenção a quebra da matriz extracelular, que é a liberação dessa forte aderência entre adipócitos e CDG, ter-se-á provavelmente uma contagem final de células nucleadas muito parecida ou até superior que a dissociação química. Perspectiva essa que os autores desse estudo visam alcançar, em um futuro próximo com um dispositivo cirúrgico em fase de desenvolvimento.

A maioria dos estudos selecionados para a revisão usaram a dissociação química por serem feitos quase todos realizados em Laboratório com experimentos *in vitro*, *in vivo* ou mistos. Nos casos de experimentos em laboratório, se faz necessário o isolamento único da célula que deve ser caracterizada e expandida em meio de cultura específico. Na dissociação mecânica as células e agregados celulares não precisam ser isolados em uma única célula e, na verdade para ter seu potencial terapêutico otimizado deve ser transferido em um conglomerado de células e agregados.

Dos 23 artigos usando exclusivamente dissociação enzimática a tecnologia de inovação mais observada neste estudo foram os que utilizaram modelo 3D. Após ler os artigos algumas observações, de forma resumida, foram descritas quanto a inovação e sua possível aplicabilidade clínica.

No estudo de LIN *et al.* (2009) foi verificada a hipótese de que as superfícies PES Polyethersulfone modificadas com uma sequência de peptídeo baseada em fibronectina, como Arg-Gly-Asp (RGD), aumentariam a adesão de ASC em comparação com o não modificado. Neste aspecto esse estudo inovou quando avaliaram a fixação e proliferação de ADSC em superfícies PES que foram modificadas com diferentes sequências de peptídeos derivados de fibronectina e usou biotecnologia de ponta para avaliar as superfícies tratadas com RGD para anexar um maior número de ADSCs em um modelo que traz a tecnologia de Biorreatores as culturas de células *in vitro* 3D e para estudos prospectivos de tecidos 3D com mecânica de Fluidos.

No estudo de WANG *et al.* (2010) foi examinada as características de um arcabouço de hidrogel híbrido composto de poloxâmero 407 (PO) e o oligopeptídeo de automontagem EFK8 *in vitro* e *in vivo*. Houve inovação neste estudo em conduzir as ADSC, em hidrogel híbrido, aventando ser uma

grande promessa como um *scaffold* 3D para engenharia de tecidos moles baseada em células-tronco.

GÜVEN *et al.* (2012) utilizaram um procedimento automatizado desenvolvido para isolar (ADSC) derivadas de tecido adiposo de lipoaspirados humanos adultos em um dispositivo fechado de grau clínico, com base na tecnologia Sepax. No entanto, o sistema Sepax não faz todo o processamento em sistema fechado e em um único dispositivo e a digestão é feita anteriormente e fora do dispositivo em um Kit adaptado. Como o valor do dispositivo, apesar de entender que deve ser menor comparado aos já existentes, não foi declarado o seu custo-benefício e, não pode ser mensurado o que é uma falha do estudo, mas não deixa de ser inovador e com tecnologia de ponta aplicada.

Quanto a VINDIGNI *et al.* (2013) que combinaram a grande facilidade das ADSCs em se diferenciar com a aplicação de um estímulo mecânico externo para criar com sucesso uma estrutura semelhante a um tendão reconstruída *in vitro* com uma rede microcapilar. Pode-se verificar que esse estudo é pura tecnologia aplicada a medicina, e, inova mostrando que fatores físicos influenciam a atividade das ADSCs bem como estímulos mecânicos, gerados *in vitro* por biorreatores, podem melhorar a estrutura semelhante a um tendão antes da cirurgia, abrindo uma inesgotável fonte de possibilidades no reparo de tecidos clinicamente.

Foi descrita por PARK *et al.* (2014) uma cultura inovadora 3DCM que é baseada na adesão celular e avaliado o potencial terapêutico de 3DCMs compostos de células estromais derivadas de tecido adiposo humano (ADSC). A cultura 3DCM promoveu a diferenciação vascular eficiente de células-tronco, e o transplante 3DCM resultou na regeneração vascular direta das células injetadas e uma eficácia terapêutica melhorada. A pesquisa inovou

em mostrar que agregados de células tridimensionais (3D) previnem a apoptose celular e promovem a estabilização celular. Os esferoides de células-tronco melhoraram a eficácia terapêutica por meio de viabilidade celular aprimorada e efeitos parácrinos em modelos de isquemia.

Foi desenvolvido por (SCHELLENBERG, ROSS, *et al.*, 2014) *scaffolds* de não tecidos de fluoreto de polivinilideno (PVDF) com seção transversal de fibra redonda, trilobal ou floco de neve e diferentes padrões de crimpagem de fibra (10, 16 ou 28 agulhas por polegada). Este estudo inova em mostrar que a arquitetura de *scaffolds* tridimensional de um biomaterial tem grande impacto no comportamento celular e no destino celular. Os não tecidos representam um novo conceito de biomaterial. Devido à sua complexa conformação 3D, eles podem fornecer perspectivas interessantes para algumas intervenções cirúrgicas. Por exemplo, *scaffolds* não tecidos de PVDF podem ser usados como telas na correção de hérnias. MSCs (mesenchymal stem cells) são conhecidos por mediar o processo de cicatrização de feridas, apoiando a vascularização e diferenciando-se em muitos tipos de células. O estudo *in vitro* das interações entre não tecidos de PVDF e MSCs pode ser usado para estimar a celularização do implante também *in vivo*. A Biotecnologia empregada na fabricação dos *scaffolds* de não tecido com Grânulos de PVDF poliméricos consiste em três etapas principais de processamento: texturização, formação de teia e colagem num método completamente laborial e inovativo.

Foi demonstrado por SCHELLENBERG, JOUSSEN, *et al.* (2014) que as MSCs foram continuamente expandidas em cultura em paralelo em plástico de cultura de tecidos (TCP) ou em géis de polidimetilsiloxano (PDMS) *tissue culture plastic* (TCP) or on polydimethylsiloxane (PDMS) de elasticidade diferente para comparar o impacto na senescência replicativa.

Esse estudo inovou em mostrar que elasticidade de PDMS não tem efeito sustentado na senescência replicativa, comprometimento de linhagem intrínseca de célula ou perfis de DNAm de células que são continuamente cultivadas nesses substratos.

No estudo de HU *et al.* (2015) foi verificado que o IGF1 regula positivamente Axin2 e PPARc, e simultaneamente atenua Wnt / b-catenina sob condições adipogênicas, levando à adipogênese *in vitro* e *in vivo*. Um verdadeiro *task force* de autores foi realizado nesse belo trabalho para obtenção do lipoaspirado isolamento de células, classificação biomolecular e genética e bioengenharia para confecção do *scaffold*, mostrando que quando inovação e tecnologia andam juntos a prática clínica laboratorial promissora resultados são alcançados e dão abertura a futuras pesquisas e podem gerar um enorme benefício a sociedade, até mesmo com importante impacto no controle da obesidade e na regeneração de tecido adiposo IGF1/ eixo Axin2 /PPAR classificação biomolecular e genética e bioengenharia para confecção do *scaffold*.

Foi comparado por ARONOWITZ *et al.* (2015) o desempenho de 4 sistemas de isolamento de células FVE. Apesar da inovação e tecnologia desses dispositivos, a sua aplicabilidade clínica ainda se esbarra na barreira regulatória com o uso da colagenase e no custo dos dispositivos e mesmo o custo dos descartáveis, inviabilizando a sua aplicabilidade clínica em larga escala.

No estudo de Kim *et al.*, (2015) foi verificado o efeito de partículas do dióxido de silício de tamanhos diferentes no crescimento e na sinalização da proteína quinase ativada por mitogênio em ADSCs. Esse estudo foi inovador em mostrar que somente as Nanopartículas NPs em torno de 50-120 nm podem ser úteis, enquanto tamanhos maiores MP, podem até provocar

apoptose. Os *scaffolds* à base de sílica e as placas revestidas têm propriedades hidrófilas. Quando da interação de sílica-NP ou sílica-MP com ADSCs, apenas sílica NPs entraram nas células e alguns foram agrupados nas vesículas, sugerindo que sílica NPs entram nas células em parte por endocitose. Digno de nota, nenhuma partícula foi observada no núcleo. A Biotecnologia foi mais uma vez determinante na confecção das biopartículas nesse estudo partículas do dióxido de silício de tamanhos diferentes, NP e MP / crescimento ADSCs/ fosforilação da quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK) 1/2.

O estudo de MINEDA *et al.* (2015) mostraram o potencial terapêutico de microesferóides de células estromais/tronco derivadas do tecido adiposo humano preparados por cultura tridimensional em gel de ácido hialurônico não reticulado. O Sistema *delivery* de células para órgãos e tecidos tem se mostrado cada vez mais promissor e envolve tecnologia e inovação que vem sendo consecutivamente aprimorado. Para além disso o uso do ácido hialurônico que já vem sendo usado em larga escala na Cirurgia Plástica e outras especialidades como preenchedores tornando o um candidato perfeito para esse propósito.

Foi testado por TAWONSAWATRUK *et al.* (2016) capacidade das células tronco mesenquimais derivadas da medula óssea humana (MSC) e pericitos derivados do tecido adiposo humano administrados por via percutânea à lacuna de fratura óssea para evitar a formação de união não atrófica, pseudoartrose que ocorre em 10% dos casos clínicos e que é de difícil tratamento. Nesse estudo a inovação e a tecnologia se encontraram na forma como foi mensurada a cicatrização óssea e a observação de união não atrófica da fratura Desde métodos matemáticos para mensuramento do calo ósseo, ao uso da Micro-CT para avaliar a densidade óssea e espessura de

trabéculas, avaliações histológicas e testes mecânicos de determinação de carga e tensão final e finalizando com testes de rastreamento celular com radioisótopo para rastrear e mostra a contribuição das células transplantadas para o reparo e remodelação. Mostra assim o preparo e o rigor científico na exata detecção da prova funcional usando tecnologia de ponta e de diferentes setores tecnológicos. Trouxe ainda imensa contribuição a aplicabilidade clínica.

No estudo de RATH *et al.* (2016) foram selecionadas células-tronco do tecido adiposo (ADSCs) ou da medula óssea (MSCs) e estudaram a sua capacidade de diferenciação em estruturas tridimensionais altamente porosas (3D) 45S5 Bioglass®. É interessante notar que os ADSCs da passagem 5 diferenciam-se em vidro bioativo, mesmo sem qualquer meio de diferenciação. A tecnologia no estudo ficou por conta da confecção dos *scaffold* de Biovidro criando uma nova possibilidade para uso na engenharia de tecido ósseo.

Foi avaliado no estudo de KRAWIEC *et al.* (2017) a FVE do tecido adiposo como base para um enxerto vascular desenvolvido com base em células-tronco na fabricação de um *scaffold* de poliéster uretano que já tinha sido usado anteriormente com eficácia com outros tipos de células. Esse estudo foi inovador em mostrar a possibilidade do uso de células da fração vascular estromal obtidas imediatamente para semeadura de *scaffolds* de poliéster uretano comparadas as células tronco derivadas de tecido adiposo que precisavam de 2 a 3 dias de cultura. Trouxe a Inovação juntamente com a Tecnologia da bioengenharia de tecidos para a aplicabilidade clínica e abriu portas para novos estudos na confecção de enxertos vasculares na engenharia de tecido com essas células *scaffold* de poliéster uretano/SVF/Dispositivo com pressão Negativa/ fabricação de TEVGs sem cultura previa.

No estudo de WANG *et al.* (2018) foram combinados *scaffolds* de colágeno e células-tronco adiposas humanas (ADSC) para regeneração óssea da mucosa oral e calvariana usando resveratrol (RSV), que afeta a diferenciação de células-tronco mesenquimais. O experimento se mostra inovador na busca de um princípio ativo como o Resveratrol para ativação do potencial celular das ASC. A tecnologia no experimento ficou por conta da Bioengenharia na confecção de *scaffolds* de colágeno com e sem Resveratrol.

Segundo TONG *et al.* (2018) este foi o primeiro estudo sobre o efeito das células epiteliais mamárias nas ADSC humanas em cultura 3D. Este estudo inova ao constatar que as ADSC formaram estruturas semelhantes às acinares e apresentaram características de diferenciação epitelial quando estimuladas pela linhagem de células epiteliais mamárias HBL-100 em 3D. No contexto clínico, os achados mostram que essas características das ADSC são benéficas para a lipotransferência assistida por células (CAL) para a reconstrução da mama, pois podem promover o crescimento da glândula mamária. No entanto, deve ter cuidado quando as ADSC são culturadas e expandidas *in vitro* e transplantadas porque mais estudos precisam ser realizados entre as ADSC exógenas e o epitélio da mama.

No estudo de HASKETT *et al.* (2018) os modelos de enxerto vascular de engenharia de tecidos TEVG (*tissue-engineered vascular graft*) semeados com SVF após 8 semanas *in vivo*. O modelo mais uma vez mostra que a bioengenharia aliada a cirurgia e aos métodos de obtenção e isolamento de SVF do tecido adiposo permitem sua utilização tardia no laboratório, mas imediata *in vivo*. Inovação e tecnologia não faltaram nesse modelo que já havia sido usado antes e que foi revisitado com sucesso e inovação e que se puder ser levado ao modelo humano trará imensa contribuição a sociedade.

Foi investigado por CHEN, J. *et al.* (2019) o efeito de exossomos derivados de ADSC humanos (ASC - Exos) *Exossomos derived from Adipose Stem Cells* na regeneração de nervos periféricos *in vitro* e *in vivo*. Os autores observaram que ASC - Exos humanos promoveu o crescimento axonal dos neurônios mostrando ser inovadores e dominarem a tecnologia necessária para o isolamento caracterização e aplicabilidade dos exossomos derivados de ADSC.

No estudo de CHEN, L. *et al.* (2019) foi relatado um novo método imobilizado por automontagem de MSC-EVs biotinilados na superfície de polipirrol titânio dopado com biotina (Bio-Ppy-Ti) biotin-doped polypyrrole titanium para melhorar suas biofunções *in vitro* e *in vivo*. A inovação desse experimento foi fundamenta na biotecnologia aplicada a regeneração óssea, onde exossomos derivados de ADSC da gordura humana foram ancorados de forma estável em um *scaffold* produzido pela eletropolimerização de um filme de polipirrol dopado com biotina em titânio EV-Bio-Ppy-Ti e incorporado ao processo de diferenciação de osteoblastos cultivados para avaliar sua osteo-indução que se mostrou 185 vezes maior que o controle (Chen, L. *et al.*, 2019). Se o modelo consegue ser reproduzido *in vivo* em humanos contribuirá de maneira definitiva aos implantes metálicos de titaneo e a sua integração óssea MSC-EVs biotinilados na superfície de polipirrol titânio dopado com biotina (Bio-Ppy-Ti)/ *scaffold* produzido pela eletro polimerização.

No estudo de KIISKINEN *et al.* (2019) foi avaliado o uso potencial de curativo de celulose nanofibrilar derivada de madeira (NFC) *wood-derived nanofibrillar cellulose* (NFC) *wound dressing* como um material de arcabouço celular para ADSC, a fim de desenvolver um método de transplante de células livre de componentes derivados de animais para o

tratamento de feridas. Esse estudo mostrou ser inovador em desenvolver um curativo biotecnológico que permitiu a aderência das células mesenquimais além de não interferir com a sua viabilidade e função celular, desenvolvendo um método de transplante de células livre de componentes derivados de animais para o tratamento de feridas curativo de celulose nanofibrilar derivada de madeira (NFC)/ ADSC.

Foi avaliado no estudo de MOU *et al.* (2019) as vesículas extracelulares derivadas das células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo melhoraram a vascularização dos enxertos de gordura e aumentaram sua taxa de retenção. Os autores inovaram ao usar não só as células mesenquimais do tecido adiposo, bem como o subproduto da cultura dessas células que são as vesículas extracelulares. Para além disso associaram células endoteliais da veia umbilical humana para testar o potencial angiogênico e de retenção do tecido adiposo transplantado e aumentando o potencial regenerativo para futuras aplicações clínicas. A Tecnologia foi brilhante ao usar a engenharia de tecidos onde um *scaffold* (Matrigel) foi colonizado com células endoteliais da veia umbilical suplementadas com vesículas extracelulares e com o controle com solução salina PBS. Complexo, mas ao mesmo tempo simples e inovativo e com grande potencial para a aplicabilidade clínica.

Foi explorado por NYBERG *et al.* (2019) o potencial de formação de osso das células da fração vascular estromal (SVF) clinicamente relevantes obtidas a partir de lipoaspirado humano. Esse estudo inovou ao colher o SVF, combiná-lo com suportes osteoindutivos impressos em 3D e, no mesmo procedimento cirúrgico, implantá-lo no defeito ósseo para estimular a regeneração. Possibilitando assim reduzir o número necessário de operações para o paciente, eliminar o custo e as limitações práticas associadas à

manipulação das células ex-vivo e alavancar a viabilidade regulatória de um procedimento intraoperatório versus multioperatório e viabilizando o Uso da SVF no intraoperatório.

No estudo de TANG *et al.* (2019) foi avaliado o efeito de monócitos/macrófagos na diferenciação osteogênica de células estromais mesenquimais derivadas do tecido adiposo (CTMs) em coculturas tridimensionais (3D). Os autores inovaram em mostraram que monócitos e subtipos de macrófagos inibem a diferenciação osteogênica de ADSCs em estruturas 3D PLGA / PCL. Monócitos / macrófagos co-cultivados diminuíram a expressão dos marcadores osteogênicos ALP, BSP e RUNX2. Esses dados destacam o fato ignorado de que a inflamação pode regular a atividade dos osteoblastos de construções ósseas baseadas em MSC dentro do microambiente ósseo. Isso implica que o controle estrito da inflamação pode ser necessário para criar um ambiente anabólico que melhora o desempenho das construções ósseas baseadas em células.

Apenas seis artigos não relataram como foi o isolamento celular (enzimático ou mecânico) das células e após a leitura algumas observações foram descritas quanto a inovação e possível aplicabilidade clínica (LI *et al.*, 2018; MCMASTER *et al.*, 2019; MEYERS, XU, ZHANG, *et al.*, 2018; MEYERS, XU, ASATRIAN, *et al.*, 2018; PATI *et al.*, 2014; WEYAND *et al.*, 2015).

No estudo de LI *et al.*, (2018) foi mostrado um tecido adiposo descelularizado que foi incorporado, em concentrações variáveis, com uma fração de tiol-acrilato para produzir hidrogéis. Atualmente, a incorporação de moléculas bioativas no sistema de hidrogel é utilizada, o que pode aumentar a taxa de proliferação celular ou melhorar o desempenho de diferenciação adipogênica das células-tronco do estroma, mas muitas vezes

sofre de alto custo ou citotoxicidade devido à cura por luz / térmica usada para polimerização. Esse estudo inova em aplicar a MEC polietilenoglicol (PEG) sem alterá-la e usando o encapsulamento de ADSC em várias concentrações de hidrogel /PEG/MEC, mostrando que 1% é a concentração ideal para adipogênese. Tecnologias de Bioengenharia e biotecnologia foram fundamentais para a execução desse estudo tanto no encapsulamento das hADSC como na fabricação dos *scaffolds* de ECM Fabricação de hidrogel MEC PEG/ encapsulamento das hADSC.

Foi demonstrado por (MCMASTER *et al.*, 2019) que a *MEW Melt electrowriting* é adaptado para a semeadura de esferoides multicelulares, o que permite o fácil manuseio como uma construção única de estrutura de tecido semelhante a uma folha. A inovação e biotecnologia nesse estudo ficou por conta da adaptação desse *scaffold* em forma de folha e na confecção dos esferoides contendo de 1000 a 2000 ADSC agregadas que são adaptados dentro desses poros permitindo assim o fácil manuseio em cultura e a sua transferência para outros sítios para serem usados como como implantes mistos contendo elementos orgânicos vivos e inorgânicos, facilitando assim a pega do implante e sua melhor adaptação, A Tecnologia pura e aplicada ficou por conta das Impressoras 3D com a nova técnica de eletro gravação por fusão.

Foi mostrado por (MEYERS, XU, ZHANG, *et al.*, 2018) o efeito imunomodulatório de células humanas estromais perivasculares purificadas implantadas durante a formação óssea. O estudo é inovador em mostrar que células diferenciadas da região perivascular do estroma adiposo tem uma diferenciação fenotípica diferente do total de células da FVE e que são promissoras na indução e diferenciação óssea abrindo várias linhas de pesquisa nessa área PSC x SVF diferenciação óssea.

No estudo de (MEYERS, XU, ASATRIAN, *et al.*, 2018) foi observado a alta expressão de WISP-1 entre o PSC humano *in vivo*, após a purificação e após o transplante em um defeito ósseo. Esse estudo foi inovador em mostrar um novo papel da sinalização WISP-1 nas células progenitoras do estroma do nicho perivascular do tecido adiposo humano. WISP-1 foi previamente definido por seu papel como uma proteína matricelular óssea e em sua regulação positiva da diferenciação osteoblastogênica em outros tipos de células osteoblásticas. (Meyers, Xu, Asatrian, *et al.*, 2018) verificou que a WISP-1 foi implicado na promoção da angiogênese, especialmente na angiogênese associada a tumor. Esse estudo foi complemento do anterior, mas inovou ao mostrar a relação das células perivasculares do estroma adiposo com a atividade do WISP-1 e do marcador osteogênico codificando definitivamente essas células como progenitoras de atividade osteogênica e abrindo vários caminhos de pesquisa com essas células diferenciadas que não precisam de expansão e cultura PSCs / WISP-1/ BMP regulação positiva da diferenciação osteoblastogênica.

No estudo de PATI *et al.*, 2014) desenvolveram um método de impressão biológica com células laden incorporadas a matriz extracelular descelularizada (dMEC) *bioink decellularized extracellular matrix* capaz de prover um microambiente propicio ao crescimento de um tecido de estrutura tridimensional. A capacidade de imprimir estruturas analógicas de tecido por meio do fornecimento de células vivas com material apropriado de maneira definida e organizada, no local certo, em número suficiente e no ambiente certo é crítica para várias tecnologias emergentes. O conceito de impressão de tecido ou órgão, muitas vezes descrito como bioimpressão, que traz inovação e tecnologia principalmente porque é feito em meio líquido e propicia a utilização para experimentos *in vivo* com engenharia de tecido e

in vitro para experimento com drogas e modelos de tecido e crescimento tumoral.

Foi demonstrado por WEYAND *et al.*, 2015) um modelo de dinâmico de fluido computacional tridimensional com base em um protótipo de biorreator de fluxo laminar de pressão diferencial foi desenvolvido para examinar melhor o desempenho das constantes mudanças no ambiente de cultura. Esse estudo inova trazendo um modelo computacional tridimensional é apresentado para caracterizar a distribuição de fluxo e pressão dentro de um protótipo de biorreator de perfusão e justamente uma de maneira definitiva a biotecnologia ao Big Data computacional trazendo mais precisão e controle aos meios de cultura que eram meramente aleatórios e de pura percepção humana.

Dos 33 artigos encontrados nesta revisão apenas um utilizou somente a dissociação mecânica (YU *et al.*, 2018), sendo que três utilizaram uma associação de técnica de dissociação mecânica e enzimática (BI *et al.*, 2018; SESÉ *et al.*, 2019; VEZZANI *et al.*, 2019).

Foi comparado por (BI *et al.*, 2018) a dissociação mecânica Nanofat com uma leve dissociação química (15min) com Colagenase a tipo I a 0.2 mg/ml para o que chamaram Nanofat Vivo NFV. O Tamanho do enxerto Nanofat transplantado foi menor que o tamanho do Vivo nanofat assim como o número de adipócitos viáveis no Vivo Nanofat foi maior bem como a formação de colônias e a expressão de MSCs. Nesse estudo não identificamos nenhuma inovação ou tecnologia no experimento. Apenas na dissociação química a concentração da colagenase foi reduzida bem como o período de incubação (0.2mg/ml por 15 min) do método standard para isolamento de MSCs do tecido adiposo (0.075% por 30 min). O experimento deveria ter se limitado ao estudo no modelo animal e não ter sido usado em

humanos já que mesmo em concentrações pequenas é de notório saber que a colagenase não deve ser usada em humanos muito menos em experimentos. Para além disso no método encontramos falhas na dissociação onde somente o sobrenadante é coletado após a digestão e o infranadante é aparentemente descartado e todo o experimento seguinte foi baseado nisso. Como já descrevemos anteriormente as ADSC se concentram na FVE que é justamente o infranadante após a digestão enzimática.

Foi avaliado por SESÉ *et al.*, 2019) o rendimento celular obtido a partir da geração de partículas de nanogorduras em comparação aos métodos tradicionais de dissociação enzimática. No método enzimático o lipoaspirado foi lavado com solução ringer com lactato mantido a 37°C por 40 minutos sob agitação com igual volume de tampão de digestão (200 unidades de digestão de colágeno/ml de enzima de dissociação). A atividade enzimática foi interrompida com albumina humana, e o dispositivo GID SVF-1 foi centrifugado (800 g por 10 minutos). O sobrenadante foi descartado e a FVE foi ressuspensa em um volume adequado de solução ringer com lactato. No método mecânico foi coletado 40ml de lipoaspirado e passado no *Fat press Tulip Medical*, o produto foi lavado com igual volume de solução salina e o sobrenadante foi coletado e líquido, infranadante, descartado. A gordura do sobrenadante foi passada 30 vezes num conector *Luer-to-Luer*, 2,4 e 1,2 mm respectivamente. O Lipoaspirado preemulsificado foi transferido para um dispositivo *Nano transfer Tulip* em uma única passada pela rede de 0.4mm para uma seringa de 20 cc. A desagregação mecânica ofereceu um inóculo celular melhor do que os métodos convencionais de dissociação enzimática, usando 10 vezes menos tecido adiposo como material de partida e proporcionando um maior rendimento celular. A tecnologia recente desenvolvida pela *Tulip Medical Products* desenvolvida no estudo permitiu

aos autores desagregar mecanicamente o tecido adiposo em pequenas partículas de gordura conhecidas como nanogorduras.

O estudo comparou a dissociação química com a mecânica e no meu entender tem duas grandes falhas. Primeira falha seria na fase de coleta do material para dissociação química e mecânica. Para que fosse uma comparação de amostras, mas fidedigna e aceitável deveria ter usado o mesmo processo de coleta do lipoaspirado e depois da coleta no *Fat press Tulip* aí sim usar essa amostra para ser submetida aos dois tipos de dissociação química e mecânica. A segunda falha é que se falando em digestão mecânica sabemos que o processo inicia na lipoaspiração e todo e qualquer fluido que for descartado após esse processo já é parte consistente da digestão mecânica e se for descartado já está eliminando do processo um percentual do precipitado de células, fato esse que ocorreu no estudo ao descartar o líquido após a primeira lavagem com PBS.

Foi avaliado (VEZZANI *et al.*, 2019) a fenotipagem celular e caracterização do secretome do lipoaspirado humano fragmentado mecanicamente. A dissociação mecânica de lipoaspirados manuais resultou na produção de tecido adiposo micro-fragmentado (MAT), consistindo de agregado de adipócitos envolvendo uma rede microvascular. O processo de micro-fragmentação mecânica não afetou o compartimento celular perivascular, pela presença de células perivasculares, tanto pericitos quanto adventícias, foram confirmados por citometria de fluxo. Além disso, citocinas e fatores angiogênicos produzidos por ambos MAT e FVE foram mais abundantes nos sobrenadantes de MAT. Conseqüentemente, a MAT digerida com colagenase e colocada em cultura produziu um secretoma semelhante ao observado em FVE convencional. Globalmente, todos esses dados demonstram que o tecido adiposo micro-fragmentado não é apenas

terapeuticamente vantajoso, mas também passível de investigações fenotípicas e funcionais. Em particular, o pequeno tamanho dos clusters MAT permite testar a atividade secretora em cultura, o que seria mais difícil com grandes pedaços de tecido adiposo. A inovação ficou por conta da identificação das células presentes no Lipoaspirado fragmentado com tecnologia já conhecida.

Foi utilizado (YU *et al.*, 2018) uma nova abordagem física para produzir um extrato aquoso livre de células de tecido adiposo humano (FE). O potencial terapêutico da FE foi investigado no modelo isquêmico de membros posteriores de camundongos nude. O experimento é inovador e usa uma dissociação mecânica diferente das demonstradas anteriormente e a tecnologia fica por conta dos experimentos *in vitro* e *in vivo* com formação tubular a partir de células endoteliais e o uso de biotecnologia com matrizel na indução de *scaffolds* com e sem FE. Teoricamente, nenhuma rejeição imunológica ocorreria ao usar FE livre de células, sugerindo que o FE poderia ser um potencial produto “de prateleira” para o tratamento de distúrbios isquêmicos.

Para nós, esse estudo mostra definitivamente a nossa teoria apresentada na discussão de que nenhum fluido pode ser descartado do processo de dissociação química ou mecânica em detrimento de estarmos desprezando material de alta qualidade e com potencial regenerativo. As várias técnicas de tratamento da gordura poderiam anteriormente negligenciar o desperdício de células e derivados, mas hoje em dia com tanta informação disponível isso é praticamente proibitivo ao cirurgião plástico que manipule o tecido adiposo e o utilize com propriedades regenerativas. A era da Biotecnologia, do Big Data e da ruptura tecnológica entrou

definitivamente no nosso mundo e veio para mudar o nosso modo de pensar e nos nortear a um horizonte de novas ideias e inovação.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

O método mais utilizado para o isolamento das ADSC foi a dissociação enzimática, a lipoaspiração o procedimento em cirurgia plástica mais praticado e os modelos 3D a tecnologia de inovação mais encontrada.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

Aronowitz JA, Lockhart RA, Hakakian CS. Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue.

SpringerPlus. 2015;4(1):713.

Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, Musilkova J, Pajorova J, Slepicka P, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells - a review.

Biotechnology advances. 2018;36(4):1111-26.

Baer PC, Geiger H. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: tissue localization, characterization, and heterogeneity. Stem cells international. 2012;2012:812693.

Baptista LS, do Amaral RJFC, Carias RBV, Aniceto M, Claudio-da-Silva C, Borojevic R. An alternative method for the isolation of mesenchymal stromal cells derived from lipoaspirate samples. Cytotherapy.

2009;11(6):706-15.

Bi HS, Zhang C, Nie FF, Pan BL, Xiao E. Basic and Clinical Evidence of an Alternative Method to Produce Vivo Nanofat. Chinese medical journal. 2018;131(5):588-93.

Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and

Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytherapy*. 2013;15(6):641-8.

Brown JC, Shang H, Li Y, Yang N, Patel N, Katz AJ. Isolation of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells Using a Novel Point-of-Care Device: Cell Characterization and Review of the Literature. *Tissue engineering Part C, Methods*. 2017;23(3):125-35.

Chen J, Ren S, Duscher D, Kang Y, Liu Y, Wang C, et al. Exosomes from human adipose-derived stem cells promote sciatic nerve regeneration via optimizing Schwann cell function. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(12):23097-110.

Chen L, Mou S, Li F, Zeng Y, Sun Y, Horch RE, et al. Self-Assembled Human Adipose-Derived Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle-Functionalized Biotin-Doped Polypyrrole Titanium with Long-Term Stability and Potential Osteoinductive Ability. *ACS applied materials & interfaces*. 2019;11(49):46183-96.

Condé-Green A, Rodriguez R, Slezak S, Singh D, Goldberg N, McLenithan J. Comparison between Stromal Vascular Cells' Isolation with Enzymatic Digestion and Mechanical Processing of Aspirated Adipose Tissue. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;134:54-?.

De Souza MM, Jewell AD, Grief SN, Vail BA. *Plastic Surgery for Women. Primary care*. 2018;45(4):705-17.

Doi K, Tanaka S, Iida H, Eto H, Kato H, Aoi N, et al. Stromal vascular fraction isolated from lipo-aspirates using an automated processing system: bench and bed analysis. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2013;7(11):864-70.

Dziallas M, Blind K. Innovation indicators throughout the innovation process: An extensive literature analysis. *Technovation*. 2019;80-81:3-29.

Ferreira LM. Professional master and its challenges. *Rev Col Bras Cir*. 2015;42:9-13.

Freeman C. The determinants of innovation: Market demand, technology, and the response to social problems. *Futures*. 1979;11(3):206-15.

Freshney RI. *Culture of animal cells: a manual of basic technique and specialized applications*: John Wiley & Sons; 2010.

Gopalakrishnan S, Damanpour F. A review of innovation research in economics, sociology and technology management. *Omega*. 1997;25(1):15-28.

Gurtner GC, Rohrich RJ, Longaker MT. From bedside to bench and back again: technology innovation in plastic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(4):1355-6.

Güven S, Karagianni M, Schwalbe M, Schreiner S, Farhadi J, Bula S, et al. Validation of an automated procedure to isolate human adipose tissue-derived cells by using the Sepax® technology. *Tissue engineering Part C, Methods*. 2012;18(8):575-82.

Harari YN. *Sapiens: uma breve história da humanidade*. Porto Alegre: L&PM; 2015.

Haskett DG, Saleh KS, Lorentz KL, Josowitz AD, Luketich SK, Weinbaum JS, et al. An exploratory study on the preparation and evaluation of a "same-day" adipose stem cell-based tissue-engineered vascular graft. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;156(5):1814-22.e3.

Hu L, Yang G, Hägg D, Sun G, Ahn JM, Jiang N, et al. IGF1 Promotes Adipogenesis by a Lineage Bias of Endogenous Adipose Stem/Progenitor Cells. *Stem Cells*. 2015;33(8):2483-95.

ISAPS. International Survey On Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2018. 2018.

Kakudo N, Tanaka Y, Morimoto N, Ogawa T, Kushida S, Hara T, et al. Adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting: optimal cell concentration and effects on grafted fat characteristics. *Journal of translational medicine*. 2013;11(1):254-?.

Kiiskinen J, Merivaara A, Hakkarainen T, Kääriäinen M, Miettinen S, Yliperttula M, et al. Nanofibrillar cellulose wound dressing supports the growth and characteristics of human mesenchymal stem/stromal cells without cell adhesion coatings. *Stem cell research & therapy*. 2019;10(1):292.

Kim KJ, Joe YA, Kim MK, Lee SJ, Ryu YH, Cho DW, et al. Silica nanoparticles increase human adipose tissue-derived stem cell proliferation through ERK1/2 activation. *International journal of nanomedicine*. 2015;10:2261-72.

Knight KE. A Descriptive Model of the Intra-Firm Innovation Process. *The Journal of Business*. 1967;40(4):478-96.

Kotsemir M, Abroskin A, Meissner D. Innovation concepts and typology—an evolutionary discussion. *Higher School of Economics Research Paper No WP BRP*. 2013;5.

Krawiec JT, Liao HT, Kwan LL, D'Amore A, Weinbaum JS, Rubin JP, et al. Evaluation of the stromal vascular fraction of adipose tissue as the basis for a stem cell-based tissue-engineered vascular graft. *Journal of vascular surgery*. 2017;66(3):883-90.e1.

Lamblet H. Adipose derived cells. 15th Congress of Pitanguy. Rio de Janeiro. Brazil. 2006.

Lamblet H. Adipose derived stem cells. Argentine Medical Association. August 2007

Lamblet H. Isolation and transplantation of mesenchymal stem cells in conjunction with fat grafting. Brazilian Congress of Tissue Engineering. São Paulo. Brazil. November 2008.

Lamblet H. Optimized fat grafting with adipose derived stem cells within the operating room. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. San Francisco. USA. August 2010.

Lamblet H. Bed Side Isolation of Adipose derived stem cells within the Operation Room, Collagenase Free, for Autologous Fat Tissue Transplant: 2 years experience. International Federation for Adipose Therapeutics and Science IFATS. Miami. USA. November 2011

Li S, Poche JN, Liu Y, Scherr T, McCann J, Forghani A, et al. Hybrid Synthetic-Biological Hydrogel System for Adipose Tissue Regeneration. *Macromolecular bioscience*. 2018;18(11):e1800122.

Lin YC, Brayfield CA, Gerlach JC, Rubin JP, Marra KG. Peptide modification of polyethersulfone surfaces to improve adipose-derived stem cell adhesion. *Acta biomaterialia*. 2009;5(5):1416-24.

Lorenzetti J, de Lima Trindade L, Pires de Pires DE, Souza Ramos FR. Tecnologia, inovação tecnológica e saúde: uma reflexão necessária. *Texto & Contexto Enfermagem*. 2012;21(2):432-9.

Marra KG, Rubin JP. The potential of adipose-derived stem cells in craniofacial repair and regeneration. *Birth defects research Part C, Embryo today : reviews*. 2012;96(1):95-7.

McMaster R, Hoefner C, Hrynevich A, Blum C, Wiesner M, Wittmann K, et al. Tailored Melt Electrowritten Scaffolds for the Generation of Sheet-Like Tissue Constructs from Multicellular Spheroids. *Advanced healthcare materials*. 2019;8(7):e1801326.

Meyers CA, Xu J, Asatrian G, Ding C, Shen J, Broderick K, et al. WISP-1 drives bone formation at the expense of fat formation in human perivascular stem cells. *Scientific reports*. 2018;8(1):15618.

Meyers CA, Xu J, Zhang L, Asatrian G, Ding C, Yan N, et al. Early Immunomodulatory Effects of Implanted Human Perivascular Stromal Cells During Bone Formation. *Tissue engineering Part A*. 2018;24(5-6):448-57.

Mineda K, Feng J, Ishimine H, Takada H, Doi K, Kuno S, et al. Therapeutic Potential of Human Adipose-Derived Stem/Stromal Cell Microspheroids Prepared by Three-Dimensional Culture in Non-Cross-Linked Hyaluronic Acid Gel. *Stem cells translational medicine*. 2015;4(12):1511-22.

Mizuno H. Adipose-derived Stem Cells for Tissue Repair and Regeneration: Ten Years of Research and a Literature Review. *Journal of Nippon Medical School*. 2009;76(2):56-66.

Mohr LB. Determinants of Innovation in Organizations. *The American Political Science Review*. 1969;63(1):111-26.

Mou S, Zhou M, Li Y, Wang J, Yuan Q, Xiao P, et al. Extracellular Vesicles from Human Adipose-Derived Stem Cells for the Improvement of Angiogenesis and Fat-Grafting Application. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019;144(4):869-80.

Nyberg E, Farris A, O'Sullivan A, Rodriguez R, Grayson W. Comparison of Stromal Vascular Fraction and Passaged Adipose-Derived Stromal/Stem Cells as Point-of-Care Agents for Bone Regeneration. *Tissue engineering Part A*. 2019;25(21-22):1459-69.

O'Sullivan D, Dooley L. *Applying Innovation*.(I. SAGE Publications, Ed.). United Kingdom. 2009.

Park IS, Rhie JW, Kim SH. A novel three-dimensional adipose-derived stem cell cluster for vascular regeneration in ischemic tissue. *Cytherapy*. 2014;16(4):508-22.

Pati F, Jang J, Ha DH, Won Kim S, Rhie JW, Shim JH, et al. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink. *Nature communications*. 2014;5:3935.

Raposo E, Caruana G, Bonomini S, Libondi G. A Novel and Effective Strategy for the Isolation of Adipose-Derived Stem Cells: Minimally Manipulated Adipose-Derived Stem Cells for More Rapid and Safe Stem Cell Therapy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(6).

Rath SN, Nooeaid P, Arkudas A, Beier JP, Strobel LA, Brandl A, et al. Adipose- and bone marrow-derived mesenchymal stem cells display

different osteogenic differentiation patterns in 3D bioactive glass-based scaffolds. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2016;10(10):E497-e509.

Robertson TS. The Process of Innovation and the Diffusion of Innovation. *Journal of Marketing*. 1967;31(1):14-9.

Schellenberg A, Joussem S, Moser K, Hampe N, Hersch N, Hemedda H, et al. Matrix elasticity, replicative senescence and DNA methylation patterns of mesenchymal stem cells. *Biomaterials*. 2014;35(24):6351-8.

Schellenberg A, Ross R, Abagnale G, Joussem S, Schuster P, Arshi A, et al. 3D non-woven polyvinylidene fluoride scaffolds: fibre cross section and texturizing patterns have impact on growth of mesenchymal stromal cells. *PloS one*. 2014;9(4):e94353.

Sesé B, Sanmartín JM, Ortega B, Matas-Palau A, Llull R. Nanofat Cell Aggregates: A Nearly Constitutive Stromal Cell Inoculum for Regenerative Site-Specific Therapies. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019;144(5):1079-88.

Shah FS, Wu X, Dietrich M, Rood J, Gimble JM. A non-enzymatic method for isolating human adipose tissue-derived stromal stem cells. *Cytherapy*. 2013;15(8):979-85.

Tang H, Husch JFA, Zhang Y, Jansen JA, Yang F, van den Beucken J. Coculture with monocytes/macrophages modulates osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stromal cells on poly(lactic-co-glycolic) acid/polycaprolactone scaffolds. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2019;13(5):785-98.

Tawonsawatruk T, West CC, Murray IR, Soo C, Péault B, Simpson AH. Adipose derived pericytes rescue fractures from a failure of healing--non-union. *Scientific reports*. 2016;6:22779.

Tong J, Mou S, Xiong L, Wang Z, Wang R, Weigand A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells formed acinar-like structure when stimulated with breast epithelial cells in three-dimensional culture. *PloS one*. 2018;13(10):e0204077.

Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(4):1017-26.

Vezzani B, Gomez-Salazar M, Casamitjana J, Tremolada C, Péault B. Human Adipose Tissue Micro-fragmentation for Cell Phenotyping and Secretome Characterization. *Journal of visualized experiments: JoVE*. 2019;152:1-8.

Vindigni V, Tonello C, Lancerotto L, Abatangelo G, Cortivo R, Zavan B, et al. Preliminary report of in vitro reconstruction of a vascularized tendonlike structure: a novel application for adipose-derived stem cells. *Annals of plastic surgery*. 2013;71(6):664-70.

Walker RM, Avellaneda CN, Berry FS. Exploring The Diffusion Of Innovation Among High And Low Innovative Localities. *Public Management Review*. 2011;13(1):95-125.

Walker RM. Innovation type and diffusion: an empirical analysis of local government. *Public Administration*. 2006;84(2):311-35.

Wang CC, Wang CH, Chen HC, Cherng JH, Chang SJ, Wang YW, et al. Combination of resveratrol-containing collagen with adipose stem cells for craniofacial tissue-engineering applications. *Int Wound J*. 2018;15(4):660-72.

Wang Y, Kotsis SV, Chung KC. Applying the concepts of innovation strategies to plastic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(2):483-90.

Wang Y, Zhao L, Hantash BM. Support of human adipose-derived mesenchymal stem cell multipotency by a poloxamer-octapeptide hybrid hydrogel. *Biomaterials*. 2010;31(19):5122-30.

Weyand B, Israelowitz M, Kramer J, Bodmer C, Noehre M, Strauss S, et al. Three-Dimensional Modelling inside a Differential Pressure Laminar Flow Bioreactor Filled with Porous Media. *BioMed research international*. 2015;2015:320280.

Wu S, Coombs DM, Gurunian R. Liposuction: Concepts, safety, and techniques in body-contouring surgery. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(6):367-75.

Yarak S, Okamoto OK. Células-tronco derivadas de tecido adiposo humano: desafios atuais e perspectivas clínicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85:647-56.

Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Inoue K, Suga H, et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2008;34(9):1178-85.

Yu Z, Cai Y, Deng M, Li D, Wang X, Zheng H, et al. Fat extract promotes angiogenesis in a murine model of limb ischemia: a novel cell-free therapeutic strategy. *Stem cell research & therapy*. 2018;9(1):294-?.

Zawislak PAa, Alves AC, Gamarra JET, Barbieux D, Reichert FM, editors. Innovation capabilities of the firm: The Brazilian experience. 9th Globelics International Conference (GLOBELICS); 2011.

Zimmerlin L, Donnenberg VS, Pfeifer ME, Meyer EM, Péault B, Rubin JP, et al. Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue. *Cytometry Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology*. 2010;77(1):22-30.

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. *Molecular Biology of the Cell*. 2002;13(12):4279-95.

Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue engineering*. 2001;7(2):211-28.

NORMAS ADOTADAS

NORMAS ADOTADAS

DeCS Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. São Paulo: BIREME; [cited 2019 Sep 9]. Available from: <http://decs.bvs.br/>.

Ferreira LM, organizadora. Projetos, dissertações e teses: orientação normativa: guia prático. São Paulo: Red Publicações; 2017.




Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010;1(1):42-58.

Harari YN. *Sapiens: uma breve história da humanidade*. Trad. Janaína Marcoantonio. Porto Alegre: L&PM; 2015.464p. ISBN 978-85-254-3218-6.

APÊNDICES

APÊNDICES

Apêndice 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp

 <p>UNIFESP UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO</p>	<h1>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</h1> <p>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</p>	
<p>São Paulo, 13 de setembro de 2020 CEP N 5512270820</p>		
<p>Ilmo(a). Sr(a). Pesquisador(a): Antonio Carlos Aloise Depto/Disc: Cirurgia Pesquisadores associados: Hebert Teixeira Lamblet (unifeso); Antonio Carlos Aloise (orientador)</p>		
<p>Título do projeto: "GORDURA OBTIDA DE PROCEDIMENTOS EM CIRURGIA PLÁSTICA, CÉLULAS-TRONCO DERIVADAS DO TECIDO ADIPOSEO E SEU POTENCIAL EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA: REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA."</p>		
<p>Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa UNIFESP/HSP</p>		
<p>Trata-se de projeto de MESTRADO de HEBERT TEIXEIRA LAMBLET (Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas a Regeneração Tecidual – UNIFESP). Orientação: Prof. Dr. Antonio Carlos Aloise.</p>		
<p>Introdução: Na prática clínica, as células mesenquimais derivadas do adiposo, geralmente, não são administradas isoladamente, mas como um constituinte da Fração Vascular Estromal (FVE), uma mistura heterogênea de células resultantes do processamento mecânico ou enzimático do tecido adiposo aspirado. Apesar da cirurgia plástica ter uma história ilustre de inovação, a busca recente por novas terapias e métodos nesta especialidade e mais recentemente em medicina regenerativa aqueceu o mercado para uma busca contínua de inovações e tecnologias para o uso destas células da FVE de maneira ética, eficiente e de fácil reprodução. Objetivo: Realizar uma revisão narrativa de literatura sobre os procedimentos em cirurgia plástica que tenham como produto a gordura, que envolvam a obtenção de células-tronco derivadas do tecido adiposo e seu potencial de inovação tecnológica neste processamento. Método: Este estudo será constituído de uma revisão narrativa de literatura. A coleta de dados será realizada utilizando os trabalhos publicados no período de janeiro de 1993 a agosto de 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol, nas bases de dados Embase, Pubmed/Medline, Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e a Scopus. Após a seleção dos artigos conforme os critérios de elegibilidade previamente definidos, serão seguidos os seguintes passos: leitura exploratória, leitura seletiva dos artigos e escolha do material que contemplar os objetivos deste estudo, análise dos textos e a realização de leitura interpretativa e redação.</p>		
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo, na reunião de 04/09/2020, ANALISOU e APROVOU o protocolo de estudo acima referenciado. A partir desta data, é dever do pesquisador:</p>		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Comunicar toda e qualquer alteração do protocolo. 2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do protocolo. 3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 4. Relatórios parciais de andamento deverão ser enviados anualmente ao CEP até a conclusão do protocolo. 		
<p>Atenciosamente,</p>		
		
<p>Prof. Dr. Miguel Roberto Jorge</p>		
<p>Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo</p>		
<hr/> <p>Rua Botucatu, 572, 1º andar conjunto 14 CEP 04023-061 São Paulo - tel: 55 (11) 5571-1062 / fax: 55 (11) 5539-7162 Horário de atendimento: Segundas, Terças, Quintas e Sextas, das 9:00 as 13:00hs : e-mail: cep@unifesp.edu.br CEP Nº 5512270820</p>		