
BRUNO BUTTURI VARONE

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado da infiltração articular do tecido adiposo microfragmentado versus corticoide em pacientes com indicação de artroplastia total de joelho por osteoartrite de joelho

**SÃO PAULO
2025**

BRUNO BUTTURI VARONE

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado da infiltração articular do tecido adiposo microfragmentado versus corticoide em pacientes com indicação de artroplastia total de joelho por osteoartrite de joelho

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientador: Prof. Dr. Marco Kawamura Demange.

SÃO PAULO

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Varone, Bruno Butturi

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado da infiltração articular do tecido adiposo microfragmentado versus corticoide em pacientes com indicação de artroplastia total de joelho por osteoartrite de joelho / Bruno Butturi Varone; Marco Kawamura Demange, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1. Tecido adiposo 2. Injeções intra-articulares 3. Manejo da dor
4. Osteoartrite do joelho I. Demange, Marco Kawamura, orient. II. Título

USP/FM/DBD-472/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Varone B. Estudo randomizado, duplo-cego e controlado da infiltração articular do tecido adiposo microfragmentado versus corticoide em pacientes com indicação de artroplastia total de joelho por osteoartrite de joelho [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Riccardo Gomes Gobbi

Instituição: Universidade de São Paulo

Julgamento: _____

Prof. Dr. Carlos Eduardo Da Silveira Franciozi

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Julgamento: _____

Prof. Dr. Moisés Cohen

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Silas Paulo Varone** e **Nilbe Salete Butturi Varone**, que dedicaram suas vidas para que eu pudesse ter uma formação moral, ética e profissional sólida. Que, com amor e sacrifício, abdicaram de tanto para que eu pudesse sonhar mais alto e alcançar meus objetivos.

Aos meus avôs, **Pietro Varone** e **José Butturi** pelo carinho despendido em vida, exemplos de caráter e que pelo convívio próximo me estimularam a amar atividades manuais, e culminou pela minha paixão pela Ortopedia.

Às minhas avós, **Altiva Provasi** e **Genny Silveira**, pelo carinho materno e exemplos de dedicação à família.

À minha irmã **Natália Butturi Varone** pela sinergia, união e carinho fraterno.

À **Laura Goldfarb Cyrino**, minha futura esposa, pelo carinho e dedicação a nós dois. Por me apoiar e estimular no mundo da pesquisa, deixar meu dia mais alegre com seu sorriso. Tenho muita sorte de ter você ao meu lado.

Aos meus sogros **Eliana Goldfarb Cyrino** e **Antônio de Pádua Pithon Cyrino**, exemplos de dedicação à vida acadêmica e à família.

AGRADECIMENTOS

À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, pela oportunidade de realização do curso de doutorado.

Aos Professores Doutores **Olavo Pires de Camargo**, **Tarcísio E. P. de Barros Filho** e **Alexandre Fogaça Cristante** pela oportunidade de realizar pós-graduação no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Marco Kawamura Demange**, por ser uma referência profissional e acadêmica. Pela confiança, oportunidades, incentivo no desenvolvimento desta tese.

Aos Prof. Dr. **Riccardo Gomes Gobbi**, Dr. **Pedro Nogueira Giglio**, Dr. **Luis Eduardo Passarelli Tirico**, Dr. **Marcel Faraco Sobrado** e Dr. **Marcelo Bonadio** pelo convívio no grupo do joelho, apoio e inúmeras sugestões para esta tese.

Ao Dr. **Álvaro Baik Cho**, pelas críticas e sugestões construtivas na ocasião da qualificação desta tese.

Ao meu amigo, Dr. **Vitor Penteado Figueiredo Pagotto**, pela coautoria do trabalho, pelo auxílio criativo no desenho da tese, pela disponibilidade na captação de gordura e amizade diária dentro e fora do Hospital das Clínicas.

Ao Dr. **Emmanouil Papakostas**, do Aspetar, por ouvir e sugerir as devidas melhorias no trabalho apresentado durante meu travelling fellowship no Qatar.

À **Dra. Laura de Girolamo**, maior pesquisadora da área de tecido adiposo e ortobiológicos. Pacientemente se dispôs a discutir e esclarecer conceitos de ciência básica, contribuindo para um trabalho mais aprofundado sobre o tema.

Ao Dr. **Robert Westermann** da Universidade de Iowa, sempre rodeado de pessoas, devido ao seu exemplo como coordenador de pesquisas.

Aos amigos Dr. **André Giardino Moreira da Silva**, Dr. **Lucas da Ponte Melo** e Dr. **Chilan Bou Ghosson** pelo convívio nas disciplinas de pós-graduação, exemplos na área acadêmica, críticas e sugestões que certamente engrandeceram o trabalho.

Ao Dr. **Murilo Dório**, reumatologista, sempre presente nas dúvidas sobre os desafios da condução de um ensaio clínico.

Aos amigos, que contribuíram na avaliação dos pacientes durante seu ano de especialização em joelho: **Livia Dau Videira**, **Lucas de Faria**, **Henrique Fuller**, **Daniel Peixoto Leal**, **Bruno Seiki Kubota**, **Matheus Merino** e **Muhammad Mustafa Atieh**.

Ao **Daniel Perini**, na ocasião residente, pela longa parceria e ajuda na coleta de dados.

Aos meus amigos, que me apoiaram desde o início do projeto **Gustavo Noboru Cavallari Inoue**, **Alex Jahn Schmidt**, **Lucas Verissimo Ranzoni**, **Eric Curi Silveira**, **Marcelo Puppo Bigarella**, **André Marangoni Asperti** e **Vitor Salviato Nespoli**.

Ao instrumentador **Guilherme Lacerda**, presente na realização da quase totalidade dos casos. Às Enfermeiras **Silvinha**, **Bárbara**, **Patrícia**, do centro cirúrgico por tornarem tudo isso possível e ainda contribuírem por um ambiente agradável de trabalho.

Aos secretários **Rafael** e **Rogerinho** e às assistentes sociais **Olga** e **Ana Flávia** do ambulatório do grupo de joelho por recepcionar os pacientes e tornar a logística deste trabalho viável.

À empresa **Geistlich** Brasil pelo apoio e doações de materiais para a realização deste estudo.

À **Débora Levy** pela ajuda na ciência básica e discussões relevantes a esse trabalho.

Ao **Hélio Rubens de Carvalho** que se dedicou para explorar os resultados e estatísticas do trabalho.

Às secretárias **Tânia Borges** e **Rosana Moreno** do Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético pelo apoio técnico.

À bibliotecária **Camila Gomes da Rocha D'Ágostino**, pelo apoio e suporte.

Por último, e mais importante, a **todos os participantes do estudo** desta tese, pela confiança e disponibilidade em se doar pelo avanço da ciência.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Nomes das estruturas anatômicas baseados na Terminologia Anatômica: Terminologia Anatômica Internacional, Editora Manole, 1a ed. São Paulo, 2001.

Vocabulário ortográfico da língua portuguesa, 5a edição, 2009, elaborado pela Academia Brasileira de Letras, em consonância com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, promulgado pelo decreto nº 6583/2008.

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: Parte IV (VANCOUVER). Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso. 3a ed. São Paulo: Sistema Integrado de Bibliotecas; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

Listas de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	21
2	OBJETIVOS.....	25
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	27
3.1	Os ortobiológicos.....	27
3.2	Tecido adiposo.....	28
3.3	Propriedades do tecido adiposo.....	29
3.3.1	Diferenciação celular e efeito trófico.....	29
3.3.2	Ativação celular e controle inflamatório.....	31
3.3.3	Pericitos e o nicho estromal.....	32
3.3.4	Efeito mecânico.....	33
3.4	Ortobiológicos extraídos do tecido adiposo.....	34
3.5	Tecido adiposo microfragmentado (MFAT).....	36
3.5.1	Características.....	36
3.5.2	Segurança.....	37
3.5.3	Eficácia do produto.....	38
3.5.4	Associado a desbridamento artroscópico.....	39
3.5.5	Avaliação por imagem.....	41

3.5.6	Associação com outros procedimentos cirúrgicos.....	42
3.5.7	Outros dispositivos para obtenção do MFAT.....	43
3.5.8	Outros usos do MFAT.....	43
3.6	Efeito do corticoide e a importância do efeito placebo na osteoartrite de joelho.....	45
4	MÉTODOS.....	47
4.1	Desenho do estudo.....	47
4.2	Local do estudo e amostra.....	49
4.2.1	Critérios de inclusão.....	49
4.2.2	Critérios de exclusão.....	50
4.3	Intervenções.....	50
4.3.1	Seguimento.....	51
4.3.2	Preparo do paciente.....	52
4.3.3	A infiltração de anestésico local no abdome.....	52
4.3.4	A captação de tecido adiposo microfragmentado.....	54
4.3.5	A microfragmentação do tecido adiposo.....	55
4.3.6	Cegamento dos pacientes.....	56
4.3.7	A infiltração intra-articular guiada por ultrassonografia.....	57
4.3.8	Cuidados pós-operatórios.....	58
4.4	Formato do estudo.....	59
4.5	Coleta, gerenciamento e análise de dados.....	60
4.6	Monitoramento.....	60
4.7	Desfechos.....	61
4.7.1	Desfecho primário.....	61

4.7.2	Desfechos secundários.....	61
4.8	Tamanho da amostra e randomização.....	63
4.9	Metodologia de análise de dados.....	64
5	RESULTADOS.....	66
5.1	Características demográficas.....	66
5.1.1	Semelhança inicial entre grupos.....	66
5.1.2	Classificação de Kellgren-Lawrence.....	67
5.1.3	Uso de medicações e tratamentos anteriores.....	67
5.1.4	Histórico de cirurgias nos joelhos.....	67
5.1.5	Comorbidades.....	68
5.2	Procedimento e perioperatório.....	69
5.2.1	Processamento do tecido adiposo.....	69
5.2.2	Eventos adversos.....	69
5.2.3	Intercorrências leves e graves.....	69
5.3	Comparação direta entre os desfechos.....	71
5.3.1	WOMAC dor.....	71
5.3.1.1	WOMAC rigidez.....	71
5.3.1.2	WOMAC função.....	72
5.3.1.3	WOMAC.....	72
5.3.2	KOOS e subescalas.....	73
5.3.2.1	KOOS sintomas.....	73
5.3.2.2	KOOS dor.....	73
5.3.2.3	KOOS Atividades de vida diária.....	74
5.3.2.4	KOOS Esportes e recreação.....	74

5.3.2.5	KOOS Qualidade de vida.....	74
5.3.2.6	KOOS total.....	75
5.3.3	Escala visual álgica (EVA).....	76
5.3.4	EQ-5D.....	76
5.3.5	Amplitude de movimento (ADM).....	78
5.3.6	Questionários de satisfação cirúrgica (SSQ8).....	81
5.3.6.1	Comparação direta entre os grupos.....	81
5.3.6.2	Percentual de satisfação.....	83
5.3.6.3	SSQ-6 Satisfação com os resultados da cirurgia.....	83
5.3.6.4	SSQ-7 Disposição em repetir a cirurgia.....	83
5.3.6.5	SSQ-8 Recomendaria a cirurgia a outra pessoa.....	84
5.4	Avaliação clinicamente relevante dos desfechos.....	84
5.5	Avaliação dos deltas após 1 ano de tratamento.....	86
5.6	Avaliação estratificadas.....	88
5.6.1	Avaliação por sexo.....	89
5.6.2	Avaliação por idade.....	89
5.6.3	Avaliação por IMC.....	90
5.6.4	Avaliação por gravidade da osteoartrite.....	91
6	DISCUSSÃO.....	93
7	CONCLUSÃO.....	105
8	ANEXOS.....	107
9	REFERÊNCIAS.....	134

ABREVIATURAS, SIMBOLOS E SIGLAS

AAOS	Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos (American Academy of Orthopaedic Surgeons)
ACS	Soro condicionado autólogo (Autologous Conditioned Serum)
ADSC / ADSCs	Células-tronco derivadas do tecido adiposo (Adipose-Derived Stem Cells)
ADM	Amplitude de movimento (Range of Motion)
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides (Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs – NSAIDs)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOFAS	Escore da Sociedade Americana de Pé e Tornozelo (American Orthopaedic Foot & Ankle Society Score)
ATJ	Artroplastia total de joelho (Total Knee Arthroplasty – TKA)
BMA	Aspirado de medula óssea (Bone Marrow Aspirate)
BMAC	Concentrado do aspirado de medula óssea (Bone Marrow Aspirate Concentrate)
BMSC / BMSCs	Células mesenquimais derivadas da medula óssea (Bone Marrow–Derived Mesenchymal Stem Cells)
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (Ethical Appraisal Certificate – Brazil)
CD	Marcadores celulares (clusters de diferenciação) (Cluster of Differentiation)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa (Research Ethics Committee)
CONSORT	Padrões consolidados para relatos de ensaios clínicos (Consolidated Standards of Reporting Trials)
CTE	Células-tronco embrionárias (Embryonic Stem Cells)
CTM	Células-tronco mesenquimais (Mesenchymal Stem Cells)
DA	Desbridamento artroscópico (Arthroscopic Debridement)
dGEMRIC	Ressonância magnética com realce tardio por gadolínio da cartilagem (Delayed Gadolinium-Enhanced MRI of Cartilage)
DMC	Diferença mínima clinicamente importante (— ver MCID)
EVA	Escala visual analógica (dor) (Visual Analog Scale – VAS)

EQ-5D / EQ5D	Questionário de qualidade de vida em 5 dimensões (EuroQol 5 Dimensions)
GE	Fabricante do aparelho de ultrassom Logiq E (General Electric – GE Healthcare)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica (Systemic Arterial Hypertension)
HLA	Antígeno leucocitário humano (Human Leukocyte Antigen)
IDO	Indoleamina 2,3-dioxigenase (enzima imunorregulatória) (Indoleamine 2,3-dioxygenase)
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (Insulin-like Growth Factor 1)
IKDC	Escore do Comitê Internacional de Documentação do Joelho (International Knee Documentation Committee Score)
IKS	Escore da Sociedade Internacional do Joelho (International Knee Society Score)
IMC	Índice de massa corporal (Body Mass Index – BMI)
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível (Inducible Nitric Oxide Synthase)
IOTHCFMUSP	Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (Institute of Orthopedics and Traumatology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo Medical School)
ISCT	Sociedade Internacional de Terapia Celular (International Society for Cellular Therapy)
KL	Classificação radiográfica de Kellgren-Lawrence (Kellgren–Lawrence grading)
KOOS	Escore de lesão e osteoartrite do joelho (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome)
LCA	Ligamento cruzado anterior (Anterior Cruciate Ligament – ACL)
MCID	Diferença clinicamente importante mínima (Minimal Clinically Important Difference)
MFAT	Tecido adiposo microfragmentado (Micro-fragmented Adipose Tissue)
MSC / MSCs	Células-tronco mesenquimais (Mesenchymal Stem Cells)
OA	Osteoartrite (Osteoarthritis)
OKS	Escore de Oxford para joelho (Oxford Knee Score)

PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas (Platelet-Derived Growth Factor)
PGE	Prostaglandina E (Prostaglandin E)
PRF	Plasma rico em fibrina (Platelet-Rich Fibrin)
PRP	Plasma rico em plaquetas (Platelet-Rich Plasma)
RCT	Ensaio clínico randomizado e controlado (Randomized Controlled Trial)
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Brazilian Clinical Trials Registry)
REDCap	Plataforma de coleta/gestão eletrônica de dados de pesquisa (Research Electronic Data Capture)
SST	Simple Shoulder Test (ombro)
SSQ	Questionário de satisfação cirúrgica (Surgical Satisfaction Questionnaire)
SSQ-8	Questionário de satisfação cirúrgica – 8 itens (Surgical Satisfaction Questionnaire – 8 items)
SVF	Fração estromal vascular (Stromal Vascular Fraction)
TA	Tecido adiposo (Adipose Tissue)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Informed Consent Form)
TGF-β1	Fator de crescimento transformador beta 1 (Transforming Growth Factor beta 1)
USP	Universidade de São Paulo (University of São Paulo)
VAS	Escala visual analógica (dor) (Visual Analog Scale)
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (Vascular Endothelial Growth Factor)
WOMAC	Índice de osteoartrite de Western Ontario e McMaster (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)
WOMAC-A	Subescala de dor do WOMAC (WOMAC pain subscale)
WORMS	Escore de ressonância magnética do joelho como órgão inteiro (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score)
G*Power	Software para cálculo de tamanho amostral/poder estatístico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas, clínicas e antropométricas.....	68
Tabela 2 -	Procedimentos e eventos adversos.....	70
Tabela 3 -	Comparação entre grupos para desfechos.....	78
Tabela 4 -	Comparação entre grupos para SSQ-8.....	82
Tabela 5 -	Comparação das diferenças de respostas após 1 ano.....	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Diagrama de fluxo do estudo utilizando as diretrizes CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).....	48
Figura 2 -	Infiltração da solução anestésica pelos portais.....	53
Figura 3 -	Obtenção do tecido adiposo com cânula de captação e seringa Vacklock.....	55
Figura 4 -	Microfragmentação do tecido adiposo.....	56
Figura 5 -	Infiltração de tecido adiposo guiado por ultrassonografia.....	58
Figura 6 -	Curva dos escores de WOMAC dor e função ao longo de 12 meses.....	72
Figura 7 -	Curva dos escores de KOOS atividade e total ao longo de 12 meses.....	75
Figura 8 -	Curva dos escores de EVA ao longo de 12 meses.....	76
Figura 9 -	Curva dos escores de EQ-5D escala numérica ao longo de 12 meses.....	77
Figura 10 -	Percentual de satisfação ou insatisfação após 1 ano do procedimento.....	84
Figura 11 -	Percentual de pacientes superiores ao MCID após 1 ano.....	85
Figura 12 -	Comparação das diferenças de melhora após 1 ano de seguimento.....	88
Figura 13 -	Curva dos escores de EVA ao longo de 12 meses - estratificado conforme sexo.....	89
Figura 14 -	Curva dos escores de EVA ao longo de 12 meses - estratificado conforme idade.....	90
Figura 15 -	Curva dos escores de EVA ao longo de 12 meses - estratificado conforme IMC.....	91
Figura 16 -	Curva dos escores de EVA ao longo de 12 meses - estratificado conforme grau de Osteoartrite.....	91

RESUMO

Varone B. Estudo randomizado, duplo-cego e controlado da infiltração articular do tecido adiposo microfragmentado versus corticoide em pacientes com indicação de artroplastia total de joelho por osteoartrite de joelho [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução: As infiltrações intra-articulares de corticoide são amplamente utilizadas no manejo da osteoartrite (OA) do joelho, oferecendo alívio sintomático de curto prazo. No entanto, seus benefícios diminuem em poucos meses. O uso de tecido adiposo microfragmentado (MFAT) por meio de infiltrações intra-articulares surgiu como uma alternativa biológica com potencial para eficácia mais duradoura, mas as evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados ainda são limitadas. **Objetivo:** Comparar a efetividade clínica e a segurança da infiltração intra-articular de MFAT versus triancinolona hexacetonida em pacientes com OA avançada do joelho aguardando artroplastia total. Tipo de Estudo: Ensaio clínico randomizado; Nível de evidência 1. **Métodos:** Sessenta pacientes com OA sintomática do joelho (Kellgren-Lawrence grau 2–4), com indicação de artroplastia total, foram randomizados para receber uma infiltração única intra-articular guiada por ultrassom com MFAT ou triancinolona. Para garantir o cegamento, a coleta de tecido adiposo foi realizada em ambos os grupos. Os desfechos foram avaliados no basal e aos 7 dias, 3, 6 e 12 meses por meio do WOMAC, KOOS, EQ-5D, escala visual analógica (VAS) e do Questionário de Satisfação Cirúrgica (SSQ-8). O desfecho primário foi o subescore de dor do WOMAC (WOMAC-A). **Resultados:** Ambos os grupos apresentaram melhora inicial em dor e função aos 7 dias e 3 meses. Aos 12 meses, o grupo MFAT manteve redução sustentada da dor no WOMAC ($\Delta -15$ vs 5; $p = 0,032$) e melhora da função ($\Delta -5,9$ vs 4,4; $p = 0,015$). Os subescores do KOOS também favoreceram o MFAT, com diferenças significativas em sintomas ($\Delta 10,7$ vs $-5,4$; $p = 0,014$), dor ($\Delta 8,3$ vs $-6,9$; $p = 0,004$), atividades de vida diária ($\Delta 11,8$ vs $-8,1$; $p = 0,009$) e qualidade de vida ($\Delta 12,5$ vs 0; $p = 0,009$). Os escores VAS melhoraram significativamente no grupo MFAT em comparação aos controles ($\Delta -3$ vs 0; $p < 0,001$). O EQ-5D mostrou melhora no grupo MFAT (60 para 70), enquanto os controles permaneceram estáveis (50; $p < 0,05$). Nos domínios do EQ-5D, o MFAT também apresentou resultados superiores em autocuidado ($p = 0,043$) e ansiedade/depressão ($p = 0,027$). A satisfação autorreferida foi maior com MFAT no SSQ-8. Não foram relatados eventos adversos graves em nenhum dos grupos. **Conclusão:** O MFAT proporcionou melhorias sustentadas em dor, função e qualidade de vida por até 12 meses, superando a infiltração com corticoide em pacientes com OA avançada do joelho aguardando artroplastia. O MFAT representa uma opção segura, minimamente invasiva e eficaz para o manejo prolongado dos sintomas nessa população desafiadora. Registro do Ensaio: O estudo foi registrado na plataforma REBEC de ensaios clínicos com o identificador RBR-9bsf32r.

Palavras-chave: Tecido adiposo. Injeções intra-articulares. Manejo da dor. Osteoartrite do joelho.

ABSTRACT

Varone B. Randomized, double-blind, controlled clinical trial comparing intra-articular injection of microfragmented adipose tissue versus corticosteroid in patients with knee osteoarthritis indicated for total knee arthroplasty [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

Background: Intra-articular corticosteroid injections are widely used for the management of knee osteoarthritis (OA), providing short-term symptom relief. However, their benefits diminish after a few months. Microfragmented adipose tissue (MFAT) has emerged as a biological alternative with potential for longer-lasting efficacy; however, evidence from randomized controlled trials remains limited.

Purpose: To compare the clinical effectiveness and safety of intra-articular injection of MFAT versus triamcinolone hexacetonide in patients with advanced knee OA awaiting total knee arthroplasty. **Study Design:** Randomized controlled trial; Level of evidence, 1. **Methods:** Sixty patients with symptomatic knee OA (Kellgren-Lawrence grade 2–4) indicated for total knee arthroplasty were randomized to receive either a single ultrasound-guided intra-articular injection of MFAT or triamcinolone. To ensure blinding, adipose tissue harvesting was performed in both groups. Outcomes were assessed at baseline and 7 days, 3, 6, and 12 months using WOMAC, KOOS, EQ-5D, visual analog scale (VAS), and Surgical Satisfaction Questionnaire (SSQ-8). The primary outcome was WOMAC pain subscore (WOMAC-A). **Results:** Both groups showed early improvements in pain and function at 7 days and 3 months. At 12 months, patients in the MFAT group experienced sustained reductions in WOMAC pain ($\Delta -15$ vs 5; $p = 0.032$) and improvements in function ($\Delta -5.9$ vs 4.4; $p = 0.015$). KOOS outcomes similarly favored MFAT, with significant differences in symptoms ($\Delta 10.7$ vs -5.4 ; $p = 0.014$), pain ($\Delta 8.3$ vs -6.9 ; $p = 0.004$), ADL ($\Delta 11.8$ vs -8.1 ; $p = 0.009$), and quality of life ($\Delta 12.5$ vs 0; $p = 0.009$). VAS scores improved significantly in the MFAT group compared with controls ($\Delta -3$ vs 0; $p < 0.001$). The quality of life, as measured by the EQ-5D, improved in the MFAT group from 60 to 70, while the control group remained stable at 50 ($p < 0.05$). The EQ-5D also revealed superior outcomes in self-care ($p = 0.043$) and anxiety/depression ($p = 0.027$) for MFAT. Patient-reported satisfaction was higher with MFAT, as measured by SSQ-8. No severe adverse events were reported in either group. **Conclusion:** MFAT provided sustained improvements in pain, function, and quality of life for up to 12 months, outperforming corticosteroid injection in patients with advanced knee OA awaiting arthroplasty. MFAT represents a safe, minimally invasive option for long-term symptom management in this challenging population.

Trial registration: RBR-9bsf32r ReBEC - Registration Date (First Posted): April 27, 2022.

Keywords: Adipose tissue. Injections, intra-articular. Pain management. Osteoarthritis, knee.

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é a doença de toda a articulação, envolvendo não somente a degeneração da cartilagem hialina e do osso subcondral mas também dos ligamentos, cápsula articular, sinóvia e músculos periarticulares^{1,2}.

Com a combinação do envelhecimento da população mundial e o aumento da obesidade no mundo, a osteoartrite se torna cada vez mais prevalente. Atualmente, estima-se que 600 milhões de pessoas são afetadas pela doença e na maior parte das vezes seu tratamento é negligenciado³.

A artroplastia total de joelho (ATJ) é considerada o padrão-ouro para o tratamento da osteoartrite em estágio final, proporcionando consistentemente alívio substancial da dor e ganhos funcionais. No entanto, seu uso é limitado por riscos perioperatórios, longos períodos de reabilitação, longevidade finita do implante e altos custos^{4,5}.

Além disso, em muitos sistemas de saúde, o acesso cirúrgico é limitado por longas filas de espera e, em alguns pacientes, comorbidades impedem a realização da cirurgia^{6,7}. Isso cria a necessidade de intervenções não cirúrgicas eficazes, capazes de preencher a lacuna até o tratamento definitivo⁸.

Os consensos internacionais mais atuais reforçam com pilares centrais do tratamento a correta orientação ao paciente e a estruturação de exercícios físicos para a reabilitação muscular⁹. O uso de anti-inflamatório tópico é estimulado como tratamento de primeira linha, associado a analgésicos simples conforme demanda¹⁰. Nos casos refratários às medidas iniciais, o uso com parcimônia de antiinflamatórios e opióides leves é indicado.

O uso de condroprotetores, como a associação de condroitina e glucosamina ou o colágeno não hidrolisado, permanece controverso. Embora alguns estudos sugiram benefícios sintomáticos, meta-análises recentes demonstram apenas pequeno tamanho de efeito. Além disso, ainda não há consenso entre as diretrizes internacionais quanto à sua indicação rotineira¹¹⁻¹³.

As infiltrações com corticosteroides estão entre os tratamentos injetáveis mais utilizados devido a fácil adesão do paciente, rápido início de ação e aos potentes efeitos anti-inflamatórios⁹. No entanto, o benefício clínico geralmente é de curta duração — frequentemente desaparecendo em 4 a 6 semanas — e o uso repetido

tem sido associado a potenciais efeitos deletérios sobre a cartilagem e o osso subcondral¹⁴.

As vantagens das terapias infiltrativas de modo geral incluem a alta biodisponibilidade do produto, menor exposição aos efeitos sistêmicos e menos efeitos colaterais¹⁵. Na última década, as terapias ortobiológicas têm despertado crescente interesse como potenciais adjuvantes no manejo da osteoartrite (OA) de joelho, com o objetivo de modular a homeostase articular e prolongar o controle dos sintomas¹⁶.

Entre elas, o tecido adiposo microfragmentado (MFAT) tem se destacado como um produto autólogo minimamente manipulado, obtido por meio do processamento mecânico do lipoaspirado. Essa técnica preserva o nicho vascular estromal, um microambiente rico em pericitos e células-tronco mesenquimais (MSCs), capazes de secretar citocinas anti-inflamatórias, fatores de crescimento e outras moléculas bioativas¹⁷⁻¹⁹.

Evidências pré-clínicas sugerem que o MFAT é capaz de reduzir mediadores inflamatórios e estimular a síntese da matriz cartilaginosa, enquanto estudos clínicos iniciais demonstram alívio sustentado da dor, melhora funcional e excelente perfil de segurança em pacientes com OA^{16,20-23}.

Evidências recentes indicam que grande parte do efeito terapêutico do tecido adiposo microfragmentado (MFAT) decorre da modulação parácrina do ambiente inflamatório intra-articular^{24,17,19,25}.

Por meio da liberação de mediadores anti-inflamatórios, o MFAT é capaz de atenuar vias catabólicas, reduzir a ativação de macrófagos pró-inflamatórios e contribuir para a manutenção de um microambiente bioquímico favorável à homeostase tecidual. Essa atividade imunomodulatória sustentada — em vez de um reparo estrutural direto da cartilagem — é considerada o principal mecanismo subjacente aos benefícios clínicos de longo prazo observados na osteoartrite^{18,26,27}.

Apesar dos efeitos promissores, há uma escassez de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade que comparem diretamente o MFAT com tratamentos intra-articulares estabelecidos, como os corticosteroides, em pacientes com osteoartrite avançada aguardando artroplastia total do joelho. Para esse subgrupo de pacientes, os objetivos terapêuticos concentram-se na redução significativa da dor, na preservação funcional e na menor dependência de analgésicos sistêmicos durante o período pré-operatório^{23,28-30}.

O presente ensaio clínico randomizado foi desenvolvido com o objetivo de suprir a lacuna existente na literatura, ao comparar a efetividade clínica e a segurança de uma única infiltração intra-articular, guiada por ultrassom, de tecido adiposo microfragmentado (MFAT) em relação à triancinolona hexacetonida, em pacientes portadores de osteoartrite avançada de joelho com indicação para artroplastia total. Partiu-se da hipótese de que o uso do MFAT seria capaz de promover alívio da dor e melhora funcional superiores e mais duradouros quando comparado ao corticoide, sem aumento no risco de eventos adversos.

2. OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Avaliar a efetividade clínica e a segurança da infiltração intra-articular de tecido adiposo microfragmentado (MFAT), em comparação à triancinolona hexacetonida, em pacientes com osteoartrite avançada de joelho com indicação para artroplastia total.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Os ortobiológicos

Consensos atuais ainda apresentam dificuldades em definir o termo "ortobiológicos". A academia americana de cirurgiões ortopédicos (AAOS) define o termo como "Substâncias biológicas encontradas naturalmente no corpo que ajudam as lesões a se recuperarem mais rapidamente"³¹.

Cole et al. em 2021 descrevem que os elementos atuantes podem ser células autólogas ou alogênicas, proteínas, citocinas ou fatores de crescimento³².

Lattermann et al. em 2022 listam alguns dos ortobiológicos mais estudados: plasma rico em plaquetas (PRP), soro condicionado autólogo (ACS), Concentrado do aspirado de medula óssea (BMAC), Células mesenquimais derivadas de medula óssea (BMSC), Fração estromal vascular (SVF), Tecido adiposo microfragmentado (MFAT), Células mesenquimais derivadas de tecido adiposo (ADSC), células mesenquimais do cordão umbilical, líquido amniótico criopreservado, geléia de Wharton e produtos exossomais³³.

Além dos ortobiológicos mencionados acima, **Miron et al. (2021)** apresentam a utilização de plasma rico em fibrina (PRF) no tratamento da falha óssea na odontologia³⁴. E **Colberg et al. (2020)** descrevem a utilização de aspirado de medula óssea (BMA) puro em pacientes com osteoartrite³⁵.

Associações dedicadas ao estudo desse amplo conjunto de produtos têm sido criadas com o objetivo de promover padronização e esforços coordenados para o desenvolvimento de diretrizes de tratamento, bem como métodos consistentes de avaliação da eficácia e da segurança das intervenções biológicas³⁶.

3.2 Tecido adiposo

Dentre os inúmeros produtos considerados como ortobiológicos, o tecido adiposo parece apresentar algumas vantagens e foi o foco do presente estudo, algumas considerações sobre o tecido em discussão.

Omran e Christian em 2020, descrevem o tecido adiposo como um tecido conectivo presente em várias regiões do corpo, que por muito tempo foi considerado como um mero reservatório de energia. Dividido primariamente em dois tipos, o branco e o marrom. Apresentam funções diferentes, tendo apenas o nome em comum devido ao seu depósito celular repleto de conteúdo lipídico³⁷.

Cinti em 2009, pontuam que tecido adiposo marrom é primariamente envolvido na geração de calor pelo corpo, enquanto que o branco está envolvido em diversas funções, como: Isolamento térmico, armazenamento de energia, proteção mecânica, tecido conectivo preenchedor de espaços, ação mecânica auxiliando na lubrificação de estruturas mecânicas próximas, participação na caracterização sexual secundária principalmente nas mulheres e, por último, apresenta uma função endocrinológica que ainda é substrato de extensa investigação³⁸.

Karastergiou e Mohamed-Ali em 2010, pontuam que o tecido adiposo não é somente alvo, mas também agente regulador do sistema endócrino, evidenciando a complexidade da participação desse tecido em diversos mecanismos fisiológicos como o controle do balanço energético, regulação do metabolismo ósseo, hematopoiese e da resposta inflamatória³⁹.

Argentati et al. (2018) descrevem o tecido adiposo como um tecido conectivo altamente vascularizado, composto por diversas populações de células, mas também fatores de crescimento, citocinas e hormônios. Os adipócitos são as células predominantes e apresentam capacidade secretória, produzindo uma variedade de hormônios, exossomos, lipídios e citocinas inflamatórias que impactam local e sistemicamente nas respostas metabólicas⁴⁰.

Gentile et al. (2019) acrescentam que o tecido adiposo é rico em células mesenquimais, que apresentam plasticidade e potencial teórico em diferenciação celular, e que recentemente têm se destacado também pela sua atividade secretória e de resposta a um ambiente inflamatório presente na osteoartrite⁴¹.

Chun et al. (2019) pontuam que diversos fatores de crescimento são encontrados no tecido adiposo, dentre eles TGF- β 1, IGF-1, VEGF, PDGF e por isso apresentam o potencial teórico de promover a diferenciação celular em diversas linhas celulares. Além disso, descrevem que a matriz extracelular é composta por colágeno, laminina, fibronectina e glicosaminoglicanos que apresentam características típicas para atuar como um suporte para a proliferação celular. Evocando também uma possível vantagem mecânica e estrutural do tecido adiposo⁴².

Por fim, **Bianchi et al. (2013)** pontuam em seu artigo que o tecido adiposo reúne algumas vantagens essenciais, dentre elas: fácil obtenção através de um procedimento pouco invasivo, grande quantidade de células com boa viabilidade, além da qualidade da amostra ser pouco afetada pela idade do paciente⁴³.

3.3 Propriedades do tecido adiposo

3.3.1 Diferenciação celular e efeito trófico

Friedenstein et al. em 1974, são pioneiros em publicar sobre células oriundas da medular óssea, com aparência de fibroblastos, auto sustentável e com capacidade de gerar outras linhagens como adipócitos, condrócitos e osteócitos⁴⁴.

Caplan em 1991, cria o termo mesenchymal stem cell (MSC), termo em inglês para células tronco mesenquimais (CTM). Apesar do foco do trabalho em mostrar capacidade de diferenciação em células tronco embrionárias (CTE), ele identifica a presença de células semelhantes em tecidos adultos, como o periósteo, tecidos conectivos e medula óssea, estes tecidos servem como estoques para reposição de células tronco mesenquimais na vida adulta. Ressalta também a importância de fatores de sinalização parácrina para a ativação celular. Por fim, sugere como perspectiva futura o uso autólogo destas células para regeneração tecidual⁴⁵.

Dominici et al. em 2006, em busca de padronização das definições já pontuam que o termo recomendado pela International Society for Cellular Therapy (ISCT) é célula estromal mesenquimal multipotente (MSC). Padronizam também os critérios mínimos de definição destas células. Para serem consideradas MSC's, três critérios

devem ser seguidos: aderência plástica, expressão de antígenos de superfície específicos e diferenciação multipotente. Primeiramente, as MSC devem apresentar aderência plástica ao frasco quando mantidas em condição padrão de cultura. Além disso, a citometria de fluxo deve apresentar expressão maior que 95% de cluster of differentiation (CD) CD105, CD73 e CD90, associado a expressão menor que 5% de CD45, CD34, CD14 ou CD11b, CD79α ou CD19 e HLA classe II. Para completar, as MSC devem diferenciar-se em osteoblastos, adipócitos e condroblastos quando em condições padrão de diferenciação in vitro. O objetivo dos autores é incentivar que, através destes critérios mínimos, os cientistas envolvidos com pesquisa na área possam padronizar os estudos, permitindo comparação entre a produção científica de diferentes laboratórios⁴⁶.

Riveiro e Brickman (2020) pontuam que células-tronco podem ser classificadas de acordo com seu potencial de diferenciação. As células totipotentes são capazes de originar todos os tecidos embrionários e extraembrionários, incluindo um organismo completo; as pluripotentes podem se diferenciar em derivados dos três folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma), mas não originam tecidos extraembrionários; e as multipotentes, como as células-tronco mesenquimais, apresentam potencial restrito a linhagens específicas, como condrogênese, osteogênese e adipogênese⁴⁷.

Zuk et al. em 2004, pontuam que nas células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs), a multipotência tem sido amplamente demonstrada em modelos in vitro, com diferenciação em condrócitos, osteoblastos e adipócitos, além de potenciais em tenogênese e miogênese em menor escala. Ressaltam que o potencial teórico dessa diferenciação direta in vivo existe, mas ainda bastante preliminar⁴⁸.

Hammer et al. em 2024, em estudo in vitro, demonstram que a capacidade de diferenciação das células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs) não sofre impacto significativo com o avanço da idade⁴⁹.

Esse achado contrasta com as células mesenquimais derivadas da medula óssea (BMSCs), nas quais, conforme relatam **Cavallo et al. (2023)**, tanto o potencial de diferenciação quanto a frequência celular apresentam declínio associado ao envelhecimento⁵⁰.

Caplan, em 2010, propõe uma revisão do nome de células-tronco mesenquimais (do inglês, mesenchymal stem cell, MSC) para células sinalizadoras medicinais (do inglês, medicinal signaling cells, MSC). A mudança da mentalidade do próprio criador

do termo "MSC" é devida ao entendimento do mecanismo de ação das MSC muito mais relacionado à secreção de agente bioativos com potencial imunomodulatório, trófico e anti-inflamatório do que, de fato, à sua capacidade de diferenciação celular e substituição do tecido danificado⁵¹.

Fu et al. em 2017, em consonância com o estudo prévio de **Caplan (2010)**, reiteram a quebra do paradigma clássico de que a diferenciação celular das células-tronco mesenquimais (MSCs) atuam predominantemente por meio da diferenciação e substituição celular direta. Reforçam que seus efeitos terapêuticos decorrem, em grande parte, da secreção de fatores bioativos com ações polivalentes, incluindo a modulação da resposta imune local, a promoção da angiogênese, a inibição da apoptose, proliferação e diferenciação de células residentes específicas do tecido⁵².

3.3.2 Ativação celular e controle inflamatório

Caplan em 2016, introduz o conceito de que quando há lesão tecidual por algum insulto físico, os pericitos ou células mesenquimais saem do seu estado quiescente e assumem um fenótipo ativado⁵³.

Finalmente em 2017, **Caplan** reforça sua postura ao publicar que in vivo, os benefícios apresentados por estas células estão relacionados a fatores tróficos e imunomodulação. As células mesenquimais estromais são células sinalizadoras que funcionam como "farmácias ambulantes" pelo fato de serem capazes de entregar estes fatores bioativos e assim intervir nos processos de reparo e regeneração tecidual²⁰.

Nava et al. em 2019, demonstram a atividade anti-inflamatória do MFAT e associam o efeito prolongado da terapêutica à liberação controlada e contínua de citocinas anti-inflamatórias como iNOS, IDO e PGE, através de exossomos²⁶.

Ceserani et al. em 2016, pontuam que as propriedades anti-inflamatórias e angiogênicas das células mesenquimais estão atribuídas a supressão de diversas funções dos macrófagos relacionadas à inflamação⁵⁴.

3.3.3 Pericitos e o nicho estromal

Em 2008, **Crisan et al.** publicam sobre os marcadores específicos celulares de duas importantes células, os pericitos e as MSCs. Os resultados do estudo claramente chamam a atenção para o fato de que os marcadores celulares das células mesenquimais estromais também se encontram expressos nos pericitos⁵⁵.

Com base neste estudo, **Caplan et al.** também em 2008, de maneira provocativa chama a atenção da comunidade científica sobre o possível fato de que todas as MSCs podem ter origem nos pericitos⁵⁶.

Caplan em 2016 reiteram que as células mesenquimais são derivadas de células perivasculars chamadas de “pericitos”, que são células encontradas próximas a vasos sanguíneos. Pertencem ao chamado nicho perivascular, onde permanecem quiescentes. Os autores as descrevem como células sentinelas por estarem dispostas em diversas regiões do corpo e se ativarem na ocasião do dano tecidual⁵³.

O conceito de nicho havia sido apresentado previamente por **Schofield e Weightman** em 1978. O autor é pioneiro ao propor que as células mesenquimais residem em compartimentos anatômicos que modulam a atividade desta célula conforme a necessidade⁵⁷.

Jones e Wagers, já em 2008, descrevem os nichos como estruturas anatômicas compostas por elementos celulares e acelulares, capazes de integrar fatores locais e sistêmicos para regular a proliferação, diferenciação, sobrevivência e localização das células mesenquimais. A proximidade com os capilares sanguíneos expõe as células perivasculars às demandas do microambiente, favorecendo a comunicação celular e a mediação de respostas parácrinas⁵⁸.

Kean et al. (2013) também concluem que quando há lesão tecidual por algum insulto físico, estes pericitos são liberados e podem assumir o fenótipo de uma célula mesenquimal⁵⁹.

Xia et al. em 2019, descrevem que o comportamento das células mesenquimais ativadas, resulta em fatores de crescimento sendo liberados através de exossomos. Esta reação celular visa estabelecer um microambiente regenerativo, com inibição de morte celular, promoção de angiogênese e estimulando células progenitoras específicas para o tecido²⁷.

Kuroda et al. 2015 atribuem à ação parácrina destas células, por meio de diferentes tipos de fatores de crescimento e citocinas, o potencial de controlar o estado pró-inflamatório e catabólico presente na osteoartrite. Promovendo a modulação e controle da doença⁶⁰.

3.3.4 Efeito mecânico

Outra propriedade estudada do tecido adiposo microfragmentado (MFAT) é seu efeito mecânico e estrutural. Diversos estudos vinculam sua estrutura rica em elastina, colágeno e outras proteínas a um efeito estrutural de suporte para proliferação tecidual e possivelmente preenchedor de falhas, fissuras e erosões.

Xu et al. (2019) em estudo animal, pontuam a capacidade do MFAT em promover a migração do condrócito e com isso, melhorar a aparência macroscópica e histológica do tecido⁶¹.

Bosetti et al. (2016) em estudo in vitro, reportam a produção de glicosaminoglicanos a partir do tecido adiposo, e ainda pontuam que a infiltração intra-articular do lipoaspirado pode gerar tecido fibrótico que poderia prover suporte mecânico para a cartilagem danificada⁶².

Além do efeito de suporte ativo descrito acima, o próprio efeito reológico do tecido adiposo de seu conteúdo lipídico é alvo de investigação.

Kochhar et al. (2014) comparam em estudo biomecânico, os efeitos viscoelásticos do tecido adiposo ao ácido hialurônico cross-linked. Identificam que o módulo de armazenamento (característica que descreve a rigidez do tecido) e a viscosidade (resistência ao escoamento ou à deformação) do tecido são aproximadamente 6 vezes maiores do que o ácido hialurônico cross-linked. Isso destaca seu potencial na absorção de impacto e potencialmente na contribuição de dispersão de energia em um joelho com lesões condrais ou osteoartrite⁶³.

3.4 Ortobiológicos extraídos do tecido adiposo

Três dos principais tipos de ortobiológicos obtidos a partir do tecido adiposo – e, portanto, os mais estudados – são: as culturas de células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs), a fração estromal vascular (SVF) e o tecido adiposo microfragmentado (MFAT).

Carelli et al. (2015) descrevem as ADSCs como células mesenquimais derivadas do tecido adiposo. São consideradas células mesenquimais adultas, podendo ser isoladas de maneira eficiente por meio de digestão enzimática, com posterior expansão celular em laboratório. Pontuam que para serem consideradas células mesenquimais estromais, estas devem preencher os critérios da ISCT (International Society for Cellular Therapy) conforme mencionado previamente nesta tese⁶⁴.

Polancec et al. em 2019 apresentam que os três produtos apresentam vantagens e desvantagens. Descrevem no seu estudo, que a cultura das ADSC, obtidas com a digestão enzimática e expansão celular, tem a vantagem de obter uma população de células mais homogêneas comparadas ao SVF e ao MFAT. Estes últimos incluem células endoteliais, células progenitoras e leucócitos⁶⁵.

Na prática clínica, porém, o uso da cultura de ADSC ainda permanece distante da realidade. Os altos custos inerentes ao processo, a logística laboratorial do isolamento celular para a posterior cultura e expansão, associados ao fato do procedimento necessitar de dois tempos cirúrgicos são uma barreira para a aplicabilidade prática da cultura de ADSC. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também restringe o uso da cultura de ADSC, considerando como produto de terapia celular avançada, sendo assim sujeito a barreiras regulatórias mais restritivas⁶⁶. A resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº214 publicada em 2018, (ANEXO A) estabelece normas sanitárias e de segurança para o processamento, armazenamento, transporte, controle de qualidade e uso clínico de células humanas.

Por outro lado, o SVF e MFAT apresentam as vantagens de serem de baixo custo e de processamento em tempo único, tornando na prática produtos muito mais acessíveis^{67,68}.

Esses produtos, no entanto, estão sujeitos a restrições pelas agências reguladoras, segundo a resolução Nº508, publicada pela ANVISA, que dispõe sobre

as boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica. Esta normativa traz o conceito de manipulação mínima, correspondendo ao processamento das células ou tecidos que não alteram de forma significativa as suas características biológicas, dentre as quais se incluem o estado de diferenciação e ativação, o potencial de proliferação e a atividade metabólica. São considerados manipulação mínima os atos de cortar, separar, centrifugar, imergir ou preservar em soluções antibióticas, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, criopreservar ou vitrificar, entre outros que atenderem a esta definição. Atividades que fujam destes atos supracitados se enquadram na categoria de manipulação avançada, segundo a ANVISA, sendo, portanto, sujeitas a restrições maiores na sua aplicação clínica⁶⁹.

Cremona et al. (2025) pontuam que muitos dos métodos para obtenção do SVF envolvem uma etapa de digestão enzimática, algo que muitos países consideram extrapolar as diretrizes de manipulação mínima⁷⁰.

Tremolada et al. (2016) e **Trivisonno et al. (2019)** enfatizam as vantagens do MFAT, que além de ser obtido em tempo único, não ter necessidade de cultivo ou expansão in vitro, ainda se caracteriza como produto de manipulação mínima. Reiteram também uma característica exclusiva deste produto que é a preservação do nicho estromal intacto, repleto de células mesenquimais e pericitos^{21,71}.

Outra limitação do SVF em relação ao MFAT é pontuada por **Schipper et al.** em 2023, quando afirmam que a fração estromal vascular é composta apenas por uma suspensão celular composta por células não adipocitárias e sem a matriz extracelular original⁷².

Ragni et al. em 2022, além de ressaltarem as características benéficas dos nichos estromais intactos, publicam que a lavagem realizada no preparo do tecido adiposo microfragmentado elimina tecidos e substâncias pró-inflamatórias como sangue e lipídios⁷³.

Além disso, o tecido microfragmentado parece ter outras vantagens, **Vezzani et al.** em 2018 concluem em seu estudo que o tecido adiposo microfragmentado apresenta maior concentração de pericitos e maior atividade secretória comparada ao tecido stromal vascular¹⁸.

Veronesi et al. (2023) em uma revisão sistemática, identifica que o sistema Lipogems® é o mais pesquisado dos tecidos adiposos microfragmentado, por isso é o sistema de microfragmentação mais discutido nesta revisão de literatura e também

o sistema utilizado para a realização do trabalho desta tese⁷⁴. Ao final do capítulo, discutiremos outros sistemas de preparo do MFAT.

3.5 Tecido adiposo microfragmentado (MFAT)

3.5.1 Características

Tremolada et al. em 2016 expõem em sua publicação que o tecido adiposo é a fonte ideal para extrair MSCs porque pode ser acessado e colhido facilmente através de um procedimento cirúrgico minimamente invasivo. Além disso, pontuam que é um tecido que pode ser encontrado na maior parte das pessoas e garante uma adequada quantidade de células mesenquimais e pericitos com boa viabilidade. Sobre o dispositivo Lipogems®, escrevem que é um dispositivo de uso único, utilizado no ato operatório, que respeita o conceito de manipulação mínima e no qual o tecido adiposo é mecanicamente microfragmentado e lavado até ficar livre de agentes pró-inflamatórios e resíduos de sangue. O produto resultante é composto de pequenos aglomerados de tecido adiposo intacto (250-650 microns) contendo pericitos retidos em um nicho vascular estromal intacto⁷⁵.

Paolella et al. (2019) investigam os efeitos imunomodulatórios do MFAT em macrófagos isolados de joelhos com osteoartrite. Os autores demonstraram que o contato com MFAT levou à redução da expressão de marcadores pró-inflamatórios nesses macrófagos, associada à diminuição da atividade de metaloproteinases de matriz (MMPs) no microambiente articular. Esses achados reforçam o papel do MFAT em modular a resposta inflamatória local, favorecendo um equilíbrio bioquímico mais protetor da cartilagem²⁵.

Liu et al. em 2022, realizam uma revisão sistemática de diferentes métodos de obtenção de terapias celulares em tempo único extraídas do tecido adiposo.

Concluem que com relação à concentração celular, viabilidade celular e análise imunofenotípica de MSC, os sistemas manuais que foram mais eficazes, foram os que usavam métodos mecânicos de filtração e trituração⁷⁶.

3.5.2 Segurança

Panchal et al. ainda em 2018, apresentam um dos primeiros estudos de segurança da técnica, tanto em termos de captação do tecido quanto em termos de infiltração articular. 17 pacientes candidatos ao procedimento de artroplastia total de joelho foram tratados com tecido adiposo microfragmentado e seguidos por 12 meses.

Reportam a ausência de eventos adversos graves, sendo apenas presentes eventos menores como edema e dor articular e abdominal que se resolveu com 72 horas do procedimento⁷⁷.

Barfod e Blønd em sua publicação em 2019, apresentam um estudo piloto com 20 pacientes com osteoartrite de joelho submetidos a infiltração articular com MFAT pela técnica lipogems®. Evidenciaram melhora de escores objetivos e subjetivos durante 12 meses de seguimento. Além disso, relatam um caso de alteração cosmética que necessitou de nova abordagem para correção do defeito. Tal fato foi atribuído a coleta de tecido adiposo em apenas um local do abdômen, ao invés de ter realizado a coleta de maneira simétrica e em diversos pontos no abdome. Apesar do fato, a paciente teve seu problema estético resolvido, sem repercussões a longo prazo⁷⁸.

Varone et al. em 2025, sugerem uma sistematização da captação do tecido adiposo, a fim de evitar defeitos estéticos mesmo com captações realizadas com anestesia local⁷⁹.

Cattaneo et al. em 2018, publicam a primeira série de casos do tecido adiposo associado a desbridamento artroscópico. Evidenciam ausência de efeitos colaterais e melhora funcional em escores subjetivos de qualidade de vida durante o seguimento de até 12 meses⁸⁰.

Russo et al. (2018) avaliam a segurança da técnica associada a procedimentos como: Osteotomia tibial, reconstrução ligamentar e meniscectomia. Concluindo que é um adjuvante seguro nestes procedimentos, principalmente no contexto de lesão condral difusa⁸¹. Os mesmos autores, três anos após, reiteram que não houve complicações a médio prazo deste produto como adjuvante cirúrgico⁸².

Varone et al. em 2024, publicam uma série de 34 casos de pacientes que foram submetidos a infiltração articular com MFAT com anestesia local, reportam efeitos colaterais leves e transientes, como equimose abdominal no sítio doador e edema

articular após a infiltração. Não evidenciam nenhuma complicação maior, como infecção, hematoma ou complicações clínicas⁸³.

Por fim, **Arthurs et al. (2018)** relatam um caso de paciente com osteoartrite com necessidade de drenagem recorrente do cisto de baker que realizou o procedimento com MFAT. Este paciente após uma semana do procedimento, foi novamente avaliado, sendo identificado através da ultrassonografia o tecido adiposo no cisto poplíteo. O caso foi novamente submetido a drenagem guiada e evolui sem intercorrências após⁸⁴.

3.5.3 Eficácia do produto

Van Genechten et al. em 2021, reportam uma série de 64 pacientes com osteoartrite de joelho. Reportam uma resposta terapêutica de 64% em 3 meses e 45% em 12 meses, segundo o questionário KOOS. Em um subgrupo de osteoartrite leve, identificou ainda melhor resposta terapêutica com 77% em 6 meses e 69% em 12 meses. Notam também que uma reação inflamatória pode ser vista após a infiltração de 2 a 4 semanas, sem impactar o resultado final da terapêutica⁸⁵.

Screpis et al. em 2022, publicam um estudo prospectivo com 202 pacientes com seguimento de até 24 meses. Questionários KOSS e VAS evidenciam uma melhora sustentada em até 12 meses, com posterior declínio dos escores com 24 meses de seguimento em pacientes com osteoartrite avançada KL 3 e 4⁸⁶.

Hudetz et al. em 2019 descrevem uma série de casos com a melhora no padrão das escalas de KOOS e WOMAC em 85% dos pacientes submetidos a infiltração articular de tecido adiposo microfragmentado em joelhos com osteoartrite, além de melhora na escala de VAS. Na análise laboratorial do produto, identificaram que o tecido microfragmentado continha células progenitoras endoteliais, pericitos e células mesenquimais estromais⁸⁷.

Heidari et al. em 2021, publicam um estudo prospectivo com 220 pacientes com osteoartrite de joelho que receberam uma aplicação de tecido adiposo microfragmentado. Questionários de qualidade de vida (EuroQol-5) e de funcionalidade, acessado pelo questionário de joelho de Oxford (OKS) mostram melhoras significativas comparadas ao início do estudo por até 24 meses⁶⁸.

Gobbi et al. em 2021, publicam um estudo multicêntrico internacional com 75 pacientes com osteoartrite de joelho tratados com tecido adiposo microfragmentado. Concluem que seu desfecho primário, o KOOS, foi significativamente menor por 24 meses em pacientes com Kellgren Lawrence grau 2. Enquanto, que pacientes com KL 3 ou 4 apresentam melhoras funcionais em 88.3% também em 24 meses⁸⁸.

Interessantemente, **Borg et al.** em 2021, chamam a atenção para possíveis diferenças nas respostas ao MFAT em joelhos com osteoartrite. Reportam no estudo uma melhora de 90% nas escalas de VAS para mulheres versus 60% para homens. Levantando em questão a possibilidade de diferença de respostas entre os sexos⁸⁹.

Yu et al. em 2023, publicam um estudo com 20 pacientes com osteoartrite de joelho submetidos a infiltração de tecido adiposo microfragmentado, as escalas de WOMAC, VAS, evidenciam uma melhora significativa dos pacientes nos segmentos de 9 a 12 meses, mas a melhora não se manteve no seguimento de 18 meses. Indicando uma possível limitação da melhora ao término de 12 meses⁹⁰.

Zaffagnini et al. em 2022, publicam em ensaio clínico randomizado no qual a infiltração de MFAT foi comparada ao de PRP em pacientes com OA. Com o seguimento de 24 meses, foi evidenciado melhora semelhante entre as terapias ao longo do seguimento final, mas com 6 meses o MFAT foi superior ao PRP tendo mais pacientes atingido a diferença clínica minimamente importante⁹¹.

Richter et al. (2025) é o único ensaio clínico randomizado com infiltração de MFAT isolada (sem procedimentos associados) até o momento da revisão da literatura desta tese. Contando com 75 pacientes, os autores demonstram uma melhora clinicamente significativa nos desfechos primários comparados ao controle (salina). Relatam melhora de 18,1 pontos com 2 semanas e 27,8 pontos após um ano na escala de KOOS para dor. Sugerindo uma melhora inicial rápida e efetiva, mas que perduram e aumenta ao longo do seguimento²⁹.

3.5.4 Associado a desbridamento artroscópico

Vasso et al. em 2022, apresentam um estudo retrospectivo com 23 pacientes com osteoartrite patelofemoral. Pacientes foram tratados com artroscopia de joelho associada a infiltração de tecido adiposo microfragmentado pela técnica de

lipogems®. Concluem que o escore International Knee Society (IKS) e EVA foram significativamente melhores que o inicial pré-operatório. Interessantemente, os resultados não foram afetados por idade, índice de massa corpórea ou grau da doença⁹².

Onorato et al. em 2024, em estudo prospectivo com 46 pacientes, identificaram melhora no ângulo de flexão naqueles submetidos à infiltração com MFAT mesmo após um ano de seguimento. Além disso, identificam melhora sustentada por 4 anos nos escores de WOMAC e EVA. Idade ou IMC não demonstram correlação com os resultados finais²².

Ferracini et al. em 2023, em estudo prospectivo com 91 indivíduos, identificam melhora nos escores de VAS, WOMAC, Lysholm e ângulo de flexão. Em análise secundária, evidenciam que idade e presença de sinovite afetam negativamente os resultados. O IMC não demonstrou influenciar no resultado dos pacientes⁹³.

Bisicchia et al. (2020) mostram em um ensaio clínico com 40 pacientes com lesões condrais focais sintomáticas, que os pacientes do grupo intervenção que foram submetidos a microfratura associada a MFAT tiveram melhor escore de WOMAC do que os grupo controle (microfratura isolada) nos segmentos de 6 e 12 meses²⁸.

Giorgini et al. em 2022, em um estudo retrospectivo com 49 pacientes identificam uma melhora nos escores de KOOS e IKDC com 1 e 2 anos. Diferença Clinicamente Importante Mínima (MCID) para KOOS e IKDC foi alcançada por 84% e 74% de todos os casos em 1 ano e por 80 e 76% em 2 anos, respectivamente. Com o seguimento prolongado de 2 anos, 4 pacientes foram submetidos a artroplastia total de joelho⁹⁴.

Bruno et al. em 2025, também em um estudo retrospectivo de longo seguimento de MFAT associado a desbridamento artroscópico identificam melhora funcional nas escalas de Tegner e KOOS nos segmentos de 3, 6, 12, 24 e 48 meses. Além disso, pontuam em análise de variável estratificada pela idade, que apenas as pacientes do grupo acima de 60 anos atingiram resultado significativo em todas as escalas clínicas avaliadas, exceto a subescala KOOS sintomas. Quando estratificado por graduação KL, o grupo de menor gravidade (KL 1 e 2) apresentou melhora significativa em todos os escores, exceto pela escala de Tegner⁹⁵.

Schiavone Panni et al. em 2019, publicam excelentes resultados em 52 pacientes com osteoartrite inicial, KL de 0 a 2, que receberam desbridamento artroscópico associado a infiltração de MFAT. O autor questiona no trabalho, devido

às melhorias evidenciadas em escores funcionais e clínicos em um seguimento de 2 anos se os pacientes com osteoartrite leve não seria uma subpopulação com melhor resposta ao tratamento com MFAT⁹⁶.

Ulivì et al. em 2023, reportam um ensaio clínico randomizado e controlado com 78 pacientes. Foi comparado artroscopia para desbridamento articular isolada ou em associação com MFAT no tratamento da osteoartrite de joelho, reportando uma melhora nos desfechos com 6 e 24 meses, de acordo com o questionário KOOS, principalmente no quesito função²³.

Por fim, em 2023, **Wu et al.** em um ensaio clínico multicêntrico randomizado controlado, com 302 pacientes, identificam que as mudanças nos escores de WOMAC, EVA e Lequesne em um seguimento de 24 meses foram estatisticamente diferentes entre grupo MFAT (artroscopia associada a MFAT e grupo controle (artroscopia associada a ácido hialurônico). O grupo intervenção consistentemente demonstrou diminuição significativa nos escores de WOMAC dor e EVA em todos os retornos preconizados ($P < 0.05$). Além disso, a diferença nos escores de WOMAC rigidez e função e Lequesne, foram diferentes entre grupos com 12 e 24 meses ($P < 0.05$)³⁰.

3.5.5 Avaliação por imagem

Hudetz et al., em 2017, publicam o primeiro trabalho que utilizou a ressonância magnética realizada com a técnica dGEMRIC em pacientes tratados com tecido adiposo microfragmentado. Após um ano do procedimento, 53,7% das superfícies articulares avaliadas aumentaram a expressão de glicosaminoglicanos, sugerindo um efeito teórico de estímulo dos condrócitos à produção deste polissacarídeos⁹⁷.

Borić et al. em 2019, publicam o seguimento destes mesmos pacientes ao longo de 24 meses. Identificam que mesmo após o término do seguimento prolongado, houve uma melhora sustentada na quantidade de glicosaminoglicanos de 64,2% das superfícies articulares comparadas ao baseline⁹⁸.

Wu et al. em 2023, em um ensaio clínico randomizado multicêntrico controlado, avaliam escores de imagem de ressonância magnética. O WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score) foi avaliado antes e depois de 24 meses da

intervenção. Na comparação dos escores de imagem entre grupos, não houve diferença entre o intervenção (MFAT) e o controle (ácido hialurônico). No entanto, é observado uma maior proporção de pacientes com redução nas lesões da medula óssea e que melhoraram o aspecto do defeito osteocondral³⁰.

Ulivi et al. em 2023, em ensaio clínico randomizado e controlado, avaliam a qualidade da cartilagem através da ponderação Mapa T2 da Ressonância magnética. Identificam que após 6 meses da intervenção (artroscopia associada ao MFAT), os escores do mapeamento dos côndilos medial e lateral, tanto nas regiões anteriores como posteriores eram melhores no grupo intervenção do que no grupo controle (artroscopia isolada)²³. O aumento dos escores no Mapa T2 está associado a um aumento na quantidade de glicosaminoglicanos na cartilagem evidenciado em estudos prévios com ressonância realizada com a técnica dGEMRIC⁹⁷.

3.5.6 Associação com outros procedimentos cirúrgicos

Magnanelli et al. em 2020, publicam um estudo retrospectivo com 85 pacientes com osteoartrite medial de joelho e alinhamento em varo que foram submetidos a osteotomia valgzante de tíbia associada ou não a infiltração de MFAT. Os autores identificam melhora significativa na qualidade de vida, acessada pelo questionário KOOS, no grupo que recebe o tratamento combinado com MFAT⁹⁹.

Malanga et al. em 2021 publicam, em estudo piloto com 20 pacientes que apresentavam lesões horizontais de meniscos e osteoartrite associada, que pode haver benefício do tratamento combinado de infiltração articular associada a trefinação do menisco guiada por ultrassonografia. Pontuam que é uma opção segura e evidenciam melhora nos escores funcionais de dor e função (KOOS). Ressaltam, porém, o caráter preliminar do estudo com a necessidade de outros estudos controlados e randomizados e também com controle de imagem por ressonância magnética pré e pós procedimento¹⁰⁰.

3.5.7 Outros dispositivos para obtenção do MFAT

Aletto et al. (2022) avaliam os resultados a curto prazo, entre 1 e 6 meses do dispositivo Lipocell® em pacientes com osteoartrite de joelho e evidenciam melhoras nos escores de dor e função, VAS e KOOS respectivamente¹⁰¹.

Greenwood et al. em 2022, comparam o Lipogems® com outro dispositivo de fragmentação de tecido adiposo, o Autopose® da Arthrex. Evidenciam no trabalho que o tipo de fragmentação pode interferir na quantidade final de células de cada produto e também no perfil de secreção de citocinas¹⁰².

Fang et al. em 2020, publicam um estudo avaliando as propriedades físicas, bioquímicas e biológicas de dois tipos de dispositivos. O Puregraft® e o Revolve® foram comparados com centrifugação ou decantação isolados. Segundo os autores, o Revolve® preservou mais células viáveis comparado a outros métodos¹⁰³.

O Autopose®, Puregraft® e o Revolve®, porém, não apresentam estudos para o uso intra-articular em joelhos com osteoartrite.

Veronese et al. (2020) publicam uma análise técnica com diversos outros dispositivos de processamento de gordura, muitos deles focados em feridas crônica, reconstrução de mama e fístula anal¹⁰⁴.

3.5.8 Outros usos do MFAT

Leal et al. (2024) publicam sobre o uso do MFAT como adjuvância à membrana de colágeno para tratamento de lesões focais de cartilagem na tróclea¹⁰⁵.

De maneira semelhante, **Debieux et al. (2024)** utilizam a combinação MFAT e membrana de colágeno em associação à osteotomia tibial de abertura para tratamento de lesão condral no côndilo femoral medial¹⁰⁶.

Natali et al. (2023), avaliam a eficácia do MFAT na osteoartrite de quadril em um estudo prospectivo com seguimento de 3 anos. Identificam uma melhora dos sintomas mais pronunciada em pacientes com OA leve a moderada¹⁰⁷.

Entessari et al. em 2023, em uma revisão narrativa, analisam os seis estudos com o tratamento em pacientes com osteoartrite de quadril. Apesar dos estudos serem

com número de amostra pequeno e ausência de controles, a revisão identificou 5 dos 6 artigos evidenciando melhora nos desfechos dos pacientes com infiltração articular com MFAT¹⁰⁸.

Natali et al. em 2023, em um estudo retrospectivo focado na osteoartrite glenoumeral, além das melhorias dos escores VAS e SST (simple shoulder test), identificaram que 83% dos pacientes estavam completamente satisfeitos após o procedimento após 36 meses¹⁰⁹.

Iacono et al., em 2023, avaliam em um estudo retrospectivo o uso de MFAT para a osteoartrite de tornozelo. Identificam uma melhora nos escores AOFAS até 24 meses, com declínio ao chegar na marca dos 36 meses¹¹⁰.

Randelli et al. (2022) avaliam, através de um ensaio clínico randomizado, a eficácia do reparo do manguito rotador associado ou não da infiltração intra-articular de MFAT, identificam uma diferença em apenas um desfecho funcional (constante-murley score), não identificando vantagens nos demais quesitos¹¹¹.

Meyer-Marcotty et al. (2022) tratam 28 pacientes com tecido adiposo, sem processamento pacientes com osteoartrite das interfalangeanas. Com um seguimento médio de 44 meses e identificam melhora na força de pinçamento e melhora na EVA¹¹².

De maneira semelhante, **Herold et al. (2017)**, em estudo prospectivo de um ano, com 50 pacientes portadores de rizartrose identificam melhora nos escores de dor e na força de oponência. Segundo os autores, pacientes com estágio 2 da doença, tiveram resposta superior do que os estágios 3 ou 4¹¹³.

Ferracini et al. (2022) avaliam a adjuvância do MFAT no reparo aberto do tendão aquileu, não identificam diferenças nos escores avaliados em ambos os grupos¹¹⁴.

Por último, há um relato de caso no uso de tendinite crônica do tendão patelar, reportado por **Russo et al.** em 2021, o caso segundo os autores foi refratário às medidas iniciais e melhorou os sintomas completamente após terapia infiltrativa peritendínea¹¹⁵.

Além do universo ortopédico, o tecido adiposo microfragmentado tem sido estudado no tratamento das fístulas anais crônicas relacionadas a doenças de Crohn. De acordo com os autores **Laureti et al. (2020)** o potencial proliferativo associado à ausência de risco de lesão ao esfínter anal, faz do MFAT uma boa opção em casos refratários¹¹⁶. **Dige et al. (2019)** também reportam taxas altas de sucesso no manejo

de fístulas secundárias da doença de Crohn após infiltração local com tecido adiposo microfragmentado¹¹⁷.

3.6 Efeito do corticoide e a importância do efeito placebo na osteoartrite de joelho

Saltzman et al. em 2017 publicam uma metanálise sobre o tamanho do efeito de solução salina atribuída ao efeito placebo na infiltração articular de joelho. Os autores identificam que a injeção com solução salina produz uma melhora estatística e clinicamente significativa por até 6 meses. Suportando a noção de que o efeito placebo pode ser significativo quando fornecido durante estudos de comparação com outros grupos de tratamento ativo (ácido hialurônico ou corticosteróides). O que atribuímos ao fator placebo pode ser interpretado com dois conceitos. Primeiro, é preciso saber que a osteoartrite é uma doença cíclica que apresenta períodos de melhora e piora, sendo assim sua avaliação após qualquer tipo de intervenção está sujeita ao viés de regressão à média. Segundo fatores contextuais contribuem para a melhora do paciente após qualquer intervenção, seja a expectativa do paciente ou mudança de hábitos inerentes ao processo da melhora, como prática de exercícios ou mudanças do estilo de vida¹¹⁸.

De forma complementar, **Zhang et al.** em 2019 realizam uma metanálise abrangendo 198 estudos e identificam que placebos envolvendo procedimentos invasivos (como infiltrações com agulhas) apresentavam maior efeito terapêutico do que placebos não invasivos¹¹⁹.

Dessa forma, o conceito de efeito placebo assume relevância particular em estudos de osteoartrite, uma vez que a maioria dos ensaios não consegue isolar adequadamente sua influência. Além disso, há dificuldade metodológica em desenvolver protocolos duplo-cegos que ofereçam intervenções de magnitude semelhante entre os grupos¹²⁰.

4. MÉTODOS

4 MÉTODOS

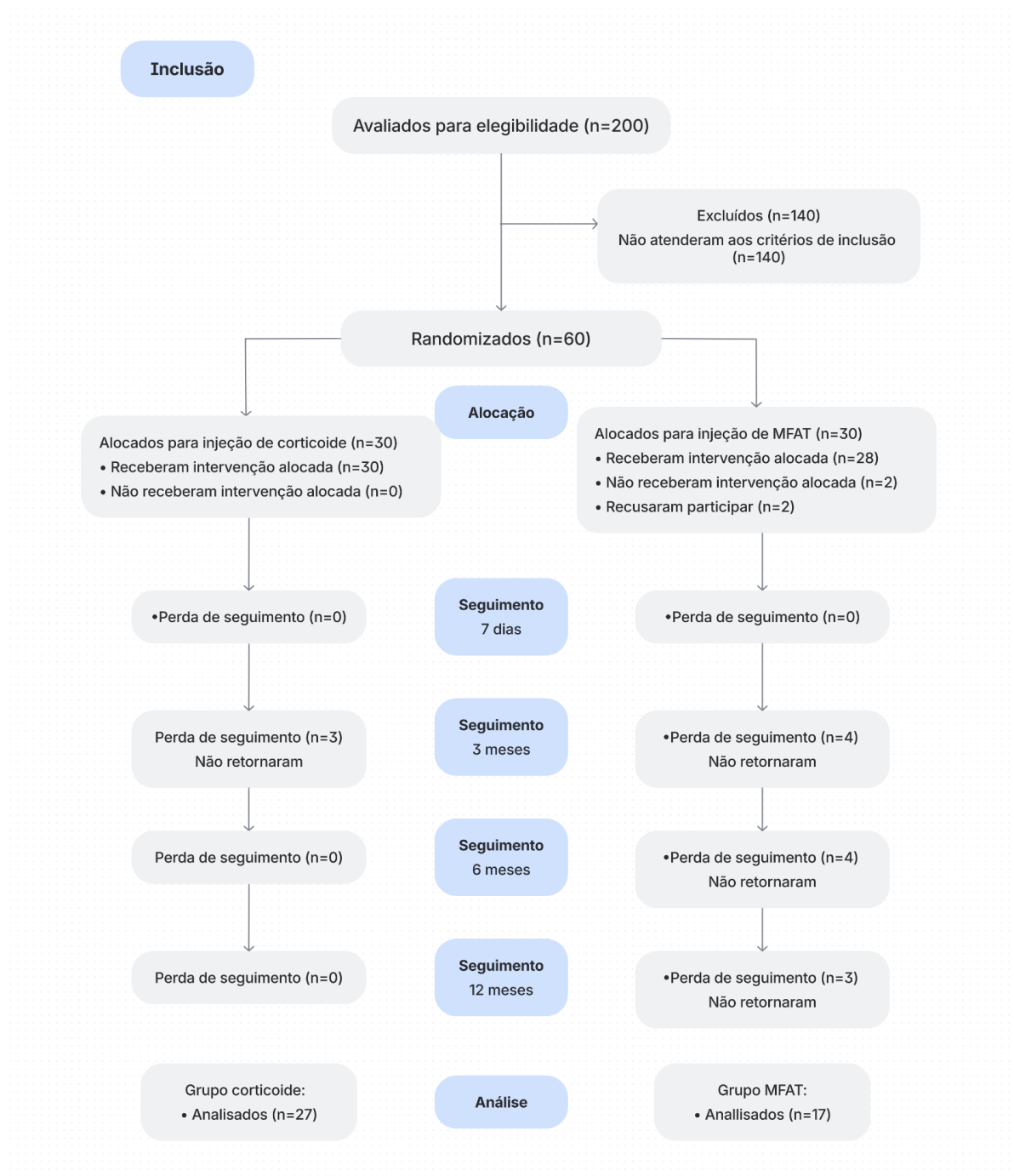
4.1 Desenho do estudo

Este foi um ensaio clínico randomizado, prospectivo, de centro único, duplo-cego, com grupos paralelos, desenhado para comparar a eficácia da infiltração intra-articular de MFAT versus hexacetonida de triancinolona em pacientes com osteoartrite sintomática avançada de joelho, com randomização dos participantes na proporção de 1:1. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional e registrado no ReBEC (ID: RBR-9bsf32r)¹²¹.

As diretrizes da declaração CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) foram seguidas para a apresentação dos resultados¹²². Um diagrama de fluxo, elaborado de acordo com essas diretrizes, ilustra a alocação e o acompanhamento dos pacientes incluídos no estudo clínico (Figura 1).

Foi obtida aprovação pela comissão científica do IOTHCFMUSP e pela comissão de ética para análise de projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – (CAAE 52440821.5.0000.0068). O parecer consubstanciado do CEP pode ser visualizado no ANEXO B deste documento.

Figura 1 - Diagrama de fluxo do estudo utilizando as diretrizes CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.2 Local do estudo e amostra

Todas as atividades relacionadas ao estudo foram conduzidas no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, incluindo a identificação e seleção dos pacientes, a randomização e alocação dos grupos, a realização das intervenções e avaliação dos desfechos clínicos.

A amostra foi composta por participantes com diagnóstico de OA de joelhos em acompanhamento ambulatorial já com indicação de artroplastia total de joelho, bem como por participantes externos inicialmente triados por contato telefônico e posteriormente avaliados em consulta presencial no ambulatório. Os pacientes com suspeita clínica de osteoartrite de joelho foram submetidos a radiografias em incidências anteroposterior e lateral do joelho para confirmação diagnóstica. Todos os participantes receberam informações detalhadas sobre os procedimentos e a metodologia do estudo, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da inclusão (ANEXO C).

4.2.1 Critérios de inclusão

1. Pacientes de ambos os sexos, com idades entre 40 e 80 anos;
2. Diagnóstico de osteoartrite de joelho de acordo com os critérios do American College of Rheumatology¹²¹;
3. Classificação radiográfica de osteoartrite até grau 4 pela escala de Kellgren-Lawrence (KL) em pelo menos um joelho¹²²;
4. Ausência de infecção local ou sistêmica;
5. Ausência de deformidades clínicas relevantes (varo, valgo, flexo ou recurvato) ou radiográficas maiores que 10°;
6. Capacidade de compreender a natureza e os procedimentos do estudo;
7. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
8. Ausência de procedimentos intra-articulares realizados nos 3 meses anteriores ao início do estudo;
9. Ausência de contraindicações clínicas à participação;

10. Não estar grávida;
11. Índice de massa corporal (IMC) < 40 kg/m² (exclusão de obesidade grau III).

4.2.2 Critérios de exclusão

1. Perda de seguimento, se ausência em dois ou mais retornos consecutivos;
2. Presença de condição clínica grave ou incapacitante;
3. Desenvolvimento de novas lesões ortopédicas relevantes durante o estudo (como trauma articular grave do joelho, fraturas em membros inferiores ou novas lesões ligamentares);
4. Óbito.

4.3 Intervenções

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes selecionados foram randomizados e alocados para receber uma única injeção intra-articular guiada por ultrassonografia de tecido adiposo microfragmentado (10 ml) ou uma única injeção intra-articular guiada por ultrassonografia de corticosteroide (2 ml de triancinolona hexacetonida, 20 mg/ml)^{80,123,124}.

Para garantir o cegamento do estudo, todos os participantes foram submetidos ao procedimento de captação de gordura abdominal. Nos pacientes do grupo intervenção, a gordura coletada foi processada utilizando o sistema Lipogems® para obtenção do tecido adiposo microfragmentado, que foi então infiltrado no(s) joelho(s) acometido(s).

4.3.1 Seguimento

Todos os pacientes foram acompanhados por meio de contato via aplicativo WhatsApp®, utilizando um número exclusivo destinado ao estudo. O contato era realizado diretamente com o pesquisador principal, responsável pela condução do ensaio. Por meio de um link, os participantes receberam orientações em vídeo contendo um protocolo de exercícios físicos básicos voltados para a manutenção da massa muscular, com ênfase em mobilidade articular, fortalecimento do core e fortalecimento dos membros inferiores.

Ao término do estudo, os pacientes alocados no grupo controle receberam a opção de serem submetidos ao tratamento com infiltração de tecido adiposo microfragmentado. Ressalta-se que a lipoaspiração prévia, realizada para fins de cegamento, não compromete a realização de um segundo procedimento, caso o paciente optasse posteriormente pela infiltração com tecido adiposo microfragmentado¹²⁵.

Nos casos de osteoartrite bilateral, ambos os joelhos foram tratados de forma simétrica, com infiltração do mesmo produto no mesmo tempo cirúrgico.

Em todas as visitas de acompanhamento, os participantes de ambos os grupos foram avaliados por meio dos questionários WOMAC, EVA, KOOS, EQ-5D e SSQ-8, além da aferição da amplitude de movimento¹²⁶. Os questionários foram compilados no ANEXO D para facilitar a aplicação pelos examinadores cegos.

Todos os kits necessários para a fragmentação do tecido adiposo, incluindo o sistema Lipogems®, foram doados ao Instituto de Ortopedia e Traumatologia exclusivamente para fins de pesquisa. Os autores declaram não possuir qualquer vínculo financeiro ou institucional com a empresa fabricante (ANEXO E).

A empresa não teve participação no desenho, condução, análise ou publicação do estudo.

Embora o desenho inicial do estudo previsse um formato triplo-cego, optou-se pela condução em modelo duplo-cego, uma vez que o terceiro cegamento se aplicaria apenas ao estatístico. Consideramos que essa etapa adicional poderia dificultar a logística de manejo e análise dos dados, sem acrescentar robustez significativa aos achados.

4.3.2 Preparo do paciente

Para a obtenção do volume necessário de tecido adiposo destinado ao uso ortopédico, a anestesia local é considerada suficiente e segura⁸³. A sedação não foi prevista, uma vez que aumentaria o risco do procedimento de forma desnecessária.

A coleta do tecido adiposo foi realizada em condições estéreis, em centro cirúrgico, sob anestesia local e sem sedação. A equipe utilizou paramentação completa, incluindo gorro, luvas estéreis, roupas privativas e máscaras faciais. O participante foi posicionado em decúbito dorsal em mesa cirúrgica para a execução do procedimento.

Um acesso venoso periférico foi obtido e mantido durante todo o período de internação. No intraoperatório, foram administrados 2 g de cefazolina como antibioticoprofilaxia, 1 g de dipirona sódica e 50 mg de dimenidrato.

4.3.3 A infiltração de anestésico local no abdome

O sítio de captação do tecido adiposo foi padronizado no abdome inferior. Os portais de acesso eram planejados de modo a evitar áreas com cicatrizes cirúrgicas ou hérnias palpáveis. Preferencialmente, realizavam-se dois portais na região suprapúbica, ao longo da linha do biquíni, um em cada hemiabdomen. Como alternativa, podia ser utilizado um único portal na cicatriz umbilical.

No local escolhido para o portal, era realizada a infiltração de um botão anestésico com 1 ml de lidocaína a 2%. Após o tempo de latência, procedia-se a uma incisão de aproximadamente 4 mm com bisturi de lâmina 11.

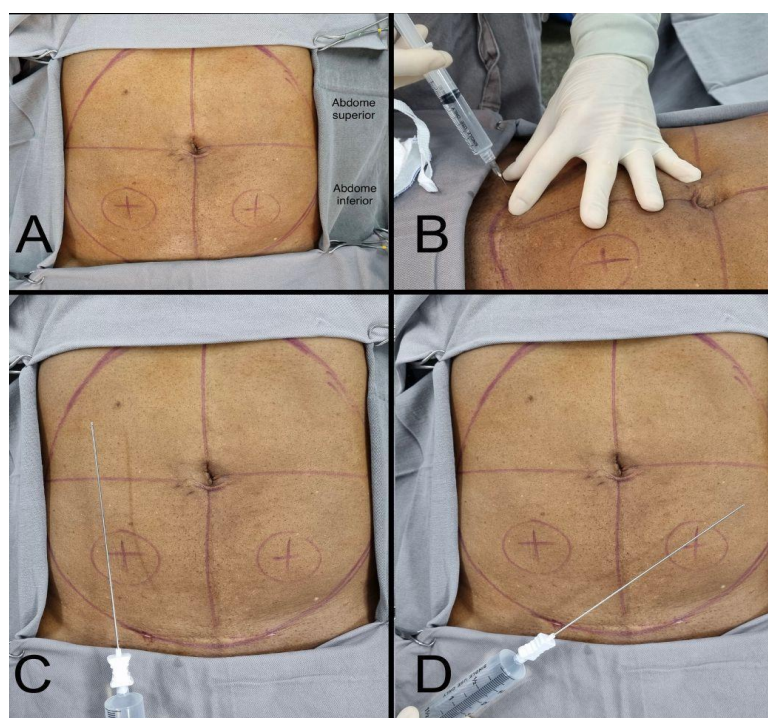
A coleta do tecido adiposo foi conduzida pela técnica de intumescência. O tecido subcutâneo foi infiltrado por meio de uma cânula de infiltração 19G, utilizando-se a solução de Klein. Tanto a cânula de infiltração quanto a cânula de captação faziam parte do kit do sistema de microfragmentação Lipogems®¹²⁵.

A solução de Klein foi preparada com 20 ml de lidocaína 2%, 20 ml de bupivacaína 0,5%, 1 ml de adrenalina (1 mg/ml) e 250 ml de soro fisiológico 0,9%,

totalizando 291 ml. A técnica consistia na inserção da cânula de 19G através do portal cutâneo, com dispersão da solução em toda a área de captação do tecido adiposo subcutâneo (Figura 2). Para evitar desconforto ao paciente, utilizava-se seringa de 20 ml, permitindo infusão lenta e homogênea da solução⁷⁹.

Em cada hemiabdomene foram infiltrados 120 ml da solução, totalizando 240 ml, enquanto os 51 ml restantes eram reservados para infiltrações adicionais, caso houvesse necessidade de reforço anestésico durante a captação. Após a infusão completa, aguardava-se um intervalo de 5 minutos para o início do efeito anestésico antes do início da coleta do tecido adiposo.

Figura 2 - Infiltração da solução anestésica pelos portais



Fonte: Acervo pessoal do autor.

Legenda: A - Identificação da área de coleta; B - Infiltração da pele com lidocaína 2%; C e D – Demonstração do trajeto da cânula para infiltração da solução no tecido adiposo subcutâneo

4.3.4 A captação de tecido adiposo microfragmentado

A coleta do tecido adiposo foi realizada utilizando-se uma cânula de calibre 13G acoplada a uma seringa VacLok®, que permite a geração de baixa pressão negativa e, conseqüentemente, facilita a aspiração do tecido. Tanto a cânula quanto a seringa faziam parte do kit do sistema Lipogems®.

O procedimento de captação foi conduzido de maneira sistemática, em formato de leque, garantindo distribuição homogênea da coleta e evitando assimetrias que pudessem resultar em alterações estéticas perceptíveis.

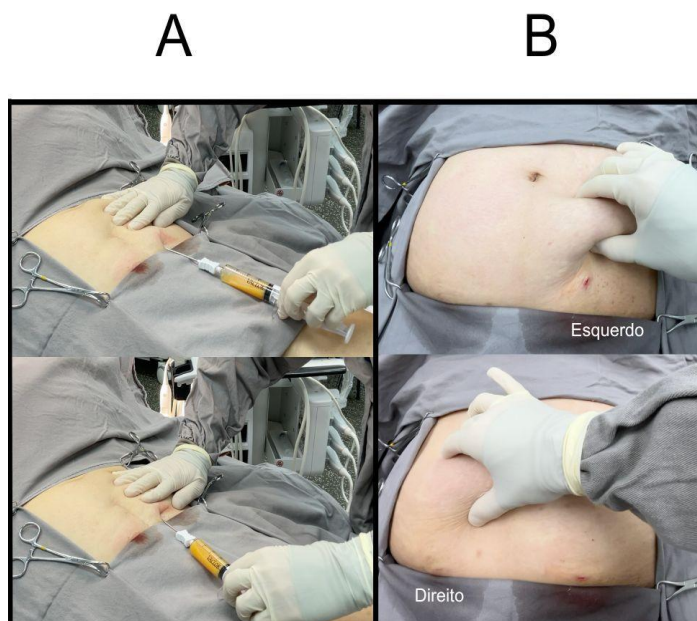
Após a captação, o portal era suturado com 1 ponto simples de nylon 5.0 e um curativo de pequeno porte era aplicado, sendo orientado sua manutenção por um período de 7 dias¹²⁷.

A técnica sob anestesia local foi padronizada e uniformemente aplicada a todos os participantes, assegurando reprodutibilidade e padronização metodológica do procedimento⁷⁹.

O aprendizado e a padronização da técnica de captação do tecido adiposo foram supervisionados por um cirurgião plástico com experiência prévia nesse tipo de procedimento, garantindo segurança e reprodutibilidade.

Nos casos de intervenção bilateral, foram coletados 120 ml de tecido adiposo, enquanto nos casos unilaterais o volume alvo foi de 60 ml. Esses parâmetros foram definidos com base em recomendações da literatura prévia e visam assegurar a quantidade adequada de material para processamento e posterior infiltração. (80,96) Nos pacientes do grupo controle, foi realizada a coleta de um volume reduzido de tecido adiposo, uma vez que não há relação direta entre o volume aspirado e a intensidade de equimose no pós-operatório. Esse aspecto não comprometeu o cegamento do estudo, visto que a ocorrência de equimose está mais associada a fatores individuais do paciente — como tabagismo, uso de anticoagulantes — ou a eventuais lesões de veias superficiais do tecido subcutâneo abdominal durante o procedimento¹²⁶.

Figura 3 - Obtenção do tecido adiposo com cânula de captação e seringa Vacklock



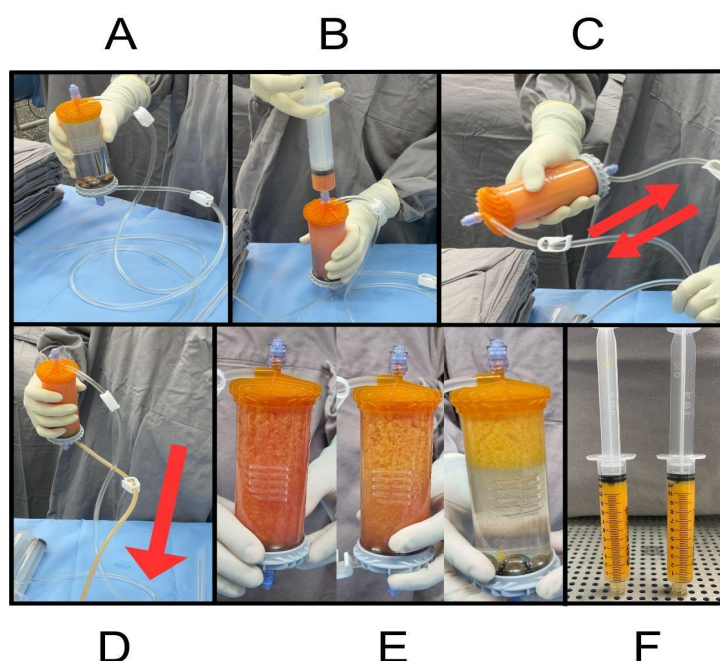
Fonte: Acervo pessoal do autor.

Legenda: A- Captação em leque; B- Avaliação de simetria de subcutâneo após captação. Lado esquerdo já captado e lado direito ainda sem captação.

4.3.5 A microfragmentação do tecido adiposo

Após a obtenção do tecido adiposo, o material foi submetido à microfragmentação por meio de manipulação mínima utilizando o sistema Lipogems®. Trata-se de um sistema fechado que emprega forças mecânicas leves e filtros de redução, permitindo o processamento do lipoaspirado sem a utilização de enzimas ou quaisquer aditivos químicos.

O produto final consiste em aglomerados de tecido adiposo de aproximadamente 500 micrômetros, com preservação do nicho estromal vascular. Todo o processamento foi realizado na mesma sala cirúrgica, imediatamente após a captação da gordura. A Figura 4 ilustra a sequência de preparação do Lipogems®⁷⁵.

Figura 4 - Microfragmentação do tecido adiposo

Fonte: Acervo pessoal do autor.

Legenda: A - Sistema repleto de soro fisiológico; B - Colocação da gordura no sistema (filtro inicial); C - Microfragmentação do tecido através de esfera localizadas no interior do cilindro; D - Eliminação das impurezas (sangue, lipídios e fatores pró-inflamatórios) para o saco coletor por meio da lavagem com soro fisiológico; E - Mudança progressiva do aspecto do tecido adiposo após fragmentação e lavagens sucessivas; F - Produto final - MFAT.

4.3.6 Cegamento dos pacientes

Nos casos do grupo controle, os procedimentos seguiram etapas semelhantes às do grupo intervenção. Além da captação do tecido adiposo, foram adotados cuidados específicos por toda a equipe a fim de garantir o adequado cegamento. Termos como “triancil”, “corticoide”, “Lipogems®” ou “gordura microfragmentada” eram terminantemente proibidos dentro da sala cirúrgica.

Os tempos cirúrgicos comuns a ambos os grupos incluíam infiltração da pele, infiltração da gordura subcutânea, aguardo do tempo de latência anestésica e captação de gordura. Após essa etapa, nos casos controle, foi realizada uma simulação do preparo da gordura. Para isso, ruídos e manobras características do

processo de microfragmentação foram reproduzidos de forma a mimetizar a experiência e manter o cegamento dos pacientes.

Em seguida, retomavam-se as etapas comuns às duas intervenções, incluindo a anestesia local do joelho e a infiltração do produto designado conforme a randomização.

Adicionalmente, durante o seguimento ambulatorial, os médicos responsáveis pela aplicação dos questionários e pelas avaliações clínicas iniciais e subsequentes não tinham acesso à informação sobre a alocação dos pacientes, permanecendo cegados quanto ao grupo de intervenção.

4.3.7 A infiltração intra-articular guiada por ultrassonografia

Para garantir que o produto fosse adequadamente depositado no ambiente intra-articular, todas as infiltrações foram realizadas sob orientação ultrassonográfica. O mesmo protocolo de injeção foi aplicado a ambos os grupos (controle e intervenção).

Com o paciente em posição supina, os joelhos foram preparados inicialmente com gluconato de clorexidina degermante a 2%, seguido de limpeza com solução alcoólica de clorexidina e colocação de campos estéreis. Para a orientação do procedimento, utilizou-se aparelho de ultrassonografia Logiq E (GE Healthcare®) com transdutor linear de 12 MHz, devidamente protegido por capa estéril.

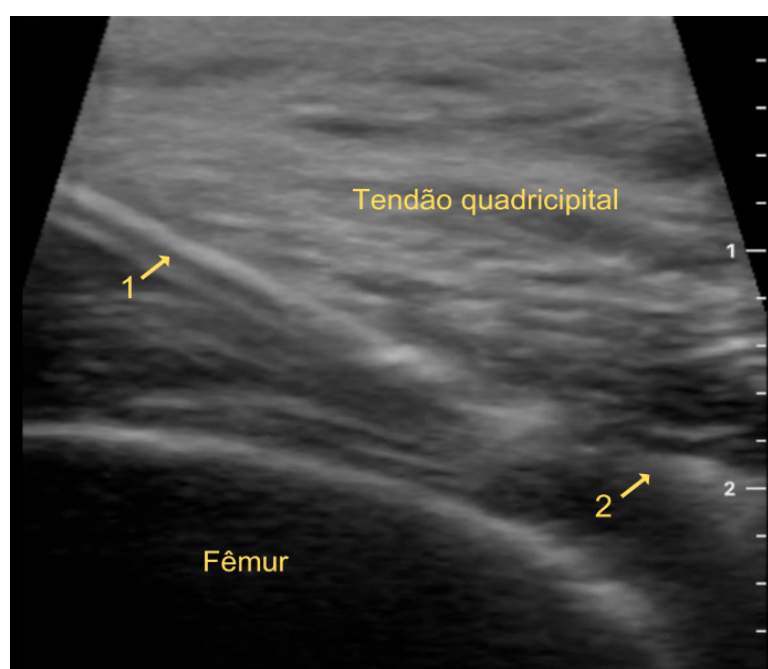
A região suprapatelar foi inicialmente escaneada no plano longitudinal, permitindo a identificação das camadas de pele, tecido subcutâneo, tendão quadricipital e espaço intra-articular. Em seguida, o transdutor foi posicionado de modo que sua extremidade inferior tocasse o polo superior da patela, sendo então girado 90° no sentido horário (joelho direito) ou anti-horário (joelho esquerdo), obtendo-se a orientação transversa, na qual as mesmas estruturas puderam ser visualizadas.

Na região suprapatelar lateral, realizou-se anestesia local com 1 ml de lidocaína a 2% em botão anestésico e infiltração de tecidos profundos com mais 1 ml da mesma solução, utilizando agulha de calibre 22G. Posteriormente, uma agulha Jelco® 14G foi introduzida paralela ao transdutor até atingir a bolsa suprapatelar. A dispersão do

produto pôde ser visualizada em tempo real na imagem ultrassonográfica, assegurando o correto posicionamento intra-articular (Figura 5).

Nos casos em que se identificou derrame articular, o líquido excedente foi drenado previamente à infiltração. Ao término do procedimento, foi aplicado um curativo de pequeno porte no local da punção.

Figura 5 - Infiltração de tecido adiposo guiado por ultrassonografia



Fonte: Acervo pessoal do autor.

Legenda: 1- Agulha; 2- Dispersão do tecido adiposo na cavidade articular.

4.3.8 Cuidados pós-operatórios

A internação foi realizada em regime de hospital-dia, com alta preconizada no mesmo dia do procedimento. Os participantes foram orientados a remover os curativos dos joelhos após 12 horas, enquanto o curativo abdominal deveria ser mantido até o primeiro retorno ambulatorial.

As orientações de higiene foram fornecidas no dia da alta e reforçadas no retorno após 7 dias, ocasião em que o curativo abdominal era inspecionado e os pontos removidos.

Todos os pacientes foram instruídos a evitar atividades físicas ou esforços intensos por 1 semana, sendo, contudo, incentivados à deambulação precoce e à mobilização articular.

A prescrição domiciliar incluiu dipirona sódica para dor leve e tramadol para casos de dor mais intensa. Além disso, foi recomendado o uso tópico de Hirudoid® (polissulfato de mucopolissacarídeo) em gel para auxiliar na redução de equimoses. A crioterapia também foi incentivada como medida adjuvante para controle da dor, do edema e das equimoses.

4.4 Formato do estudo

Na visita inicial (M0), os pacientes responderam aos questionários padronizados e foram submetidos a exame clínico para avaliação da amplitude de movimento. A subescala de dor do *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC-A) foi considerada como desfecho primário do estudo. As demais escalas — WOMAC total, KOOS, EQ-5D, SSQ-8, escala visual analógica (EVA) de dor —, bem como a mensuração da amplitude de movimento, foram utilizadas como desfechos clínicos secundários.

Após essa avaliação basal, os participantes foram submetidos aos procedimentos de intervenção ou controle, conforme a randomização.

Na visita de 7 dias (M1), os pacientes foram avaliados quanto à ocorrência de efeitos colaterais ou intercorrências relacionadas ao procedimento, além de responderem novamente aos questionários padronizados e terem a amplitude de movimento mensurada.

Nas visitas subsequentes, com 3 meses (M2), 6 meses (M3) e 12 meses (M4) após o procedimento, os pacientes preencheram os questionários previamente estabelecidos e realizaram a avaliação clínica. Todas as avaliações foram conduzidas

por examinador cego em relação à intervenção recebida. A Figura 1 ilustra o fluxograma do protocolo de seguimento.

4.5 Coleta, gerenciamento e análise de dados

Antes da randomização, foram coletados dados antropométricos dos participantes, incluindo peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), presença de comorbidades, histórico de infiltrações intra-articulares recentes e registro de lesões prévias nos joelhos.

Durante as visitas de seguimento estabelecidas pelo protocolo, os questionários de avaliação funcional foram aplicados em formato impresso por examinadores independentes, que não participavam do estudo e não tinham conhecimento sobre a alocação do paciente quanto ao procedimento realizado.

Após a coleta, os resultados foram transcritos para um banco de dados online REDCap®, desenvolvido especificamente para este estudo. A inserção dos dados na plataforma foi realizada por pesquisador independente, sem acesso às demais informações clínicas dos pacientes.

A plataforma REDCap® apresenta diversos recursos de segurança e controle de qualidade, incluindo backups externos regulares, trilha de auditoria, logins seguros, exportação de dados anonimizados e métodos de filtragem integrados, assegurando a integridade e a confiabilidade do banco de dados¹²⁸.

4.6 Monitoramento

O investigador principal foi responsável pela captação e inclusão dos pacientes no estudo, pela realização das intervenções e pelo monitoramento do seguimento clínico. Também coube a ele a avaliação de possíveis efeitos adversos e intercorrências, tanto leves quanto graves.

A alocação aleatória foi conduzida por um segundo investigador, sem contato direto com os participantes, utilizando informações restritas a idade e peso para garantir a randomização adequada.

Os médicos responsáveis pelo atendimento ambulatorial e pela aplicação dos questionários funcionais não participaram do estudo e permaneceram cegos em relação à intervenção recebida por cada paciente. Nos prontuários clínicos, constava apenas a informação de que o paciente era participante da pesquisa e havia sido submetido a uma das opções terapêuticas por meio de infiltração intra-articular no joelho, sem especificação do grupo alocado.

4.7 Desfechos

4.7.1 Desfecho primário

O desfecho primário do estudo foi a subescala de dor do *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC-A). Essa subdivisão é composta por cinco itens relacionados exclusivamente à dor, com pontuação variando de 0 a 100, sendo 100 a pior condição possível.

4.7.2 Desfechos secundários

- 1) Os desfechos secundários incluíram o *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC total), composto por 24 itens distribuídos entre dor, rigidez e capacidade funcional, também com pontuação variando de 0 a 100, em que valores mais altos representam maior gravidade. Para interpretação clínica, foram considerados como valores de diferença minimamente importante (MCID – *Minimal Clinically Important Difference*): 11 pontos para a subescala de dor, 9 pontos para função, 8 pontos para rigidez e 10 pontos para o WOMAC total, com base em estudo prévio conduzido em

pacientes submetidos à artroplastia total de joelho após um ano de seguimento¹²⁹.

2) KOOS

O *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) foi utilizado como um dos desfechos secundários. Trata-se de um questionário composto por 42 itens, distribuídos em cinco subescalas: sintomas, dor, atividades de vida diária, atividades esportivas/recreacionais e qualidade de vida. A pontuação varia de 0 a 100, sendo “0” o pior cenário e “100” a ausência de sintomas¹³⁰. Para interpretação clínica, foram considerados como valores de diferença minimamente importante (MCID – *Minimal Clinically Important Difference*): 11,1 pontos para o KOOS total, 9 pontos para a subescala de sintomas, 13 pontos para dor, 10 pontos para atividades de vida diária, 9 pontos para esportes e 16 pontos para qualidade de vida. Todos os valores de MCID foram obtidos com base em estudos prévios conduzidos em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho após 6 a 12 meses de seguimento^{131,132}.

3) Escala visual analógica (EVA)

A intensidade da dor foi avaliada por meio da Escala Visual Analógica (EVA), variando de 0 a 10 pontos, em que “0” representa ausência de dor e “10” corresponde à maior intensidade de dor possível¹³³. Com base em estudos prévios, considerou-se clinicamente relevante a melhora mínima de 2,5 pontos na escala de dor¹³⁴.

4) EQ-5D:

O *EuroQol 5-Dimensions* (EQ-5D) foi utilizado para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. O instrumento contempla cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, cada uma com pontuação de 1 a 5, em que valores mais altos indicam maior gravidade¹³⁵.

Além das dimensões de saúde, o questionário inclui uma escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 pontos, em que “0” representa o pior estado de saúde possível imaginado pelo paciente e “100” representa o melhor estado de

saúde possível. As dimensões de saúde e a escala visual analógica foram analisadas de forma independente.

- 5) A amplitude de movimento do joelho foi aferida com auxílio de goniômetro.
- 6) Questionário de satisfação com o procedimento SSQ-8^{136,137}: O questionário SSQ-8 foi utilizado para avaliar a satisfação subjetiva dos pacientes em diferentes aspectos, incluindo controle da dor, retorno às atividades de vida diária, retorno ao trabalho e retorno às atividades físicas. Além disso, o instrumento contempla a percepção do paciente quanto à possibilidade de repetir o procedimento ou recomendá-lo a outras pessoas. A pontuação varia de 0 a 32, em que valores mais baixos indicam baixa satisfação com o procedimento e valores mais altos correspondem a elevada satisfação.

Atualmente, não há consenso na literatura quanto aos valores de diferença mínima clinicamente importante (DMC) para o EQ-5D, SSQ-8 e amplitude de movimento do joelho em pacientes com osteoartrite. Dessa forma, para esses desfechos, foi considerada apenas a significância estatística das diferenças observadas.

4.8 Tamanho da amostra e randomização

Com base em estudos prévios da literatura, foi calculado que, para atingir um poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%, seria necessária uma amostra de 54 participantes (27 por grupo) para demonstrar uma diferença clinicamente importante de 10 pontos no questionário WOMAC¹³⁸. Para maior segurança, acrescentou-se 10% ao total da amostra, resultando em 60 pacientes incluídos (30 por grupo). Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o software G*Power 3.1.9.3^{139,140}.

Para a randomização dos grupos, foi criada uma lista de alocação por meio de ferramenta online¹⁴¹.

Foram utilizados blocos de 6 pacientes, com estratificação por idade e índice de massa corporal considerando a classificação de peso normal e/ou graus de obesidade. Apenas um pesquisador, sem envolvimento direto no recrutamento, teve acesso à lista de alocação. A designação de cada paciente foi revelada individualmente ao pesquisador principal no dia anterior ao procedimento, a fim de permitir a solicitação dos materiais e a execução do protocolo.

Tanto os pacientes quanto os pesquisadores responsáveis pela avaliação dos desfechos permaneceram cegos quanto à alocação até a conclusão do seguimento.

Para fins de estratificação, os pacientes foram categorizados como idosos (≥ 60 anos) ou não idosos (< 60 anos). Quanto ao índice de massa corporal (IMC), foram considerados obesos os pacientes com obesidade grau I ou II (IMC entre 30 e 39,9) e não obesos aqueles com IMC normal ou sobrepeso (IMC até 29,9). Pacientes com obesidade grau III (IMC ≥ 40) não preenchiam os critérios de inclusão e, portanto, foram excluídos do estudo.

4.9 Metodologia de análise de dados

A comparação entre os grupos controle e intervenção em relação as características demográficas, clínicas e antropométricas (Tabela 1) foi realizada por meio do Mann-Whitney para as variáveis numéricas após verificação de ausência de normalidade, e por meio do teste de Shapiro-Wilk e testes de Qui-quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas. O mesmo processo analítico foi realizado para a comparação dos grupos controle e intervenção em relação aos procedimentos e eventos adversos (Tabela 2), em relação aos desfechos (Tabela 3) (considerando somente o teste Mann-Whitney pois todas as variáveis são numéricas), em relação aos itens do instrumento SSQ-8 (Tabela 4) (cujos itens foram tratados como variáveis numéricas e, portanto, empregou-se o teste de Mann-Whitney) e em relação as diferenças de resposta após 1 ano (Tabela 5) (também foi empregado somente o teste de Mann-Whitney). Diferenças estatisticamente significativas foram consideradas se $p < 0,05$. Análises feitas com o software SPSS versão 21^{142,143}.

5. RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas

Dos 60 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e foram randomizados, 58 realizaram o procedimento, sendo 30 no grupo controle (corticosteroide) e 28 no grupo intervenção (tecido adiposo microfragmentado). Dois pacientes alocados no grupo intervenção optaram por não prosseguir com o procedimento após a randomização. Todos os procedimentos foram realizados entre fevereiro e dezembro de 2022.

Dos 60 pacientes inicialmente recrutados, 44 completaram o seguimento de um ano. Observou-se diferença na taxa de retenção entre os grupos ao longo do acompanhamento. No grupo controle, 19 dos 30 pacientes compareceram à avaliação de 6 meses, e 27 mantiveram o seguimento até 12 meses. Já no grupo intervenção, composto por 28 pacientes, 25 realizaram a avaliação de 6 meses, mas apenas 17 completaram o seguimento de 12 meses.

5.1.1 Semelhança inicial entre grupos

Ambos os grupos eram comparáveis no início do estudo em termos de características demográficas, antropométricas e clínicas. A proporção de participantes do sexo masculino foi semelhante entre os grupos (26,7% no controle vs. 21,4% na intervenção; $p = 0,762$). A média de idade foi de 62,3 anos no grupo controle e 61,7 anos no grupo intervenção ($p = 0,828$). Não foram observadas diferenças significativas em relação ao peso ($p = 0,981$), altura ($p = 0,743$) ou índice de massa corporal ($p = 0,895$). A prevalência de obesidade (grau I ou II) também foi semelhante ($p = 0,768$). A osteoartrite bilateral estava presente em 66,7% dos pacientes no grupo controle e 75,0% no grupo intervenção ($p = 0,570$).

5.1.2 Classificação de Kellgren-Lawrence

A gravidade da osteoartrite do joelho, avaliada pela classificação de Kellgren-Lawrence, não apresentou diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos joelhos. No joelho direito, a distribuição dos graus 1 a 4 foi semelhante, sendo o grau 3 o mais frequente (36,7% no controle vs. 41,4% na intervenção), seguido do grau 4 (26,7% vs. 20,7%; $p = 0,776$). Distribuições semelhantes foram encontradas no joelho esquerdo, com o grau 3 sendo o mais comum (37,9% vs. 48,2%; $p = 0,857$).

5.1.3 Uso de medicações e tratamentos anteriores

O uso de medicações analgésicas, incluindo opioides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e analgésicos simples, foi semelhante entre os grupos. No grupo intervenção, 35,7% usavam analgésicos simples em comparação com 20,0% no grupo controle e essa diferença não foi estatisticamente significativa ($*p^* = 0,243$). A proporção de pacientes que realizavam fisioterapia para tratamento do joelho também foi semelhante (6,7% vs. 14,3%; $p = 0,415$).

5.1.4 Histórico de cirurgias nos joelhos

O histórico de cirurgias prévias nos joelhos foi semelhante entre os grupos. No grupo controle, 13,8% dos pacientes (4/30) relataram ter realizado algum procedimento cirúrgico nos joelhos, sendo duas reconstruções do ligamento cruzado anterior (LCA), uma meniscectomia medial parcial e uma reconstrução do ligamento patelofemoral medial). Enquanto no grupo intervenção essa proporção foi de 10,7% (3/28), sendo duas reconstruções do LCA e uma meniscectomia parcial medial. A diferença não foi estatisticamente significativa ($p=1,000$), indicando que os grupos estavam equilibrados quanto a essa variável.

5.1.5. Comorbidades

A prevalência de comorbidades, incluindo hipertensão arterial (40,0% vs. 46,4%; *p* = 0,791), diabetes sem complicações (13,3% vs. 21,4%; *p* = 0,499) e outras condições crônicas, foi semelhante entre os grupos. Todos os dados demográficos estão na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e antropométricas

Variável	Controle		Intervenção		p
	n/Total	%	n/Total	%	
Sexo masculino	8/30	26,7	6/28	21,4	0,762
Idade	62,3 (54,1 ; 68,5)		61,7 (52,3 ; 68,8)		0,828
Peso (Kg)	75,5 (68 ; 84,3)		796,0 (67,0 ; 89,3)		0,981
Altura (m)	1,65 (1,58 ; 1,7)		1,70 (1,60 ; 1,70)		0,743
IMC	28,4 (24,9 ; 21,5)		26,8 (25,6 ; 32,3)		0,895
Obesid. I ou II	12/22	54,5	11/23	47,8	0,768
Bilateralidade	20/30	66,7	21/28	75	0,57
KL j. direito					
Grau 2	7/30	23,3	9/28	31	0,561
Grau 3	11/30	36,7	11/28	41,4	1
Grau 4	8/30	26,7	6/28	20,7	0,762
KL j. esquerdo					
Grau 2	7/30	24,1	6/28	20,6	1
Grau 3	11/30	37,9	14/28	48,2	0,429
Grau 4	6/30	20,6	3/28	13,7	0,47
Analgésicos	10/30	33,3	10/28	35,7	1
Fisioterapia	2/30	6,7	4/28	14,3	0,415
Cirurgia prévia	4/30	13,8	3/28	10,7	1
HAS	12/30	40	13/28	46,4	0,791
Diabetes		13,3	6/28	21,4	0,299
Hipotireoidismo	4/30	10	2/28	7,1	1

5.2 Procedimento e perioperatório

5.2.1 Processamento do tecido adiposo

O volume mediano de tecido adiposo coletado para o processamento foi de 120 mL (105–150) no grupo intervenção, comparado a 40 mL (20–60) no grupo controle ($p < 0,001$). Após o processamento do MFAT no grupo intervenção, o volume mediano obtido foi de 30 mL (26–30) e de acordo com o previsto não foi obtido MFAT no grupo controle ($p < 0,001$).

5.2.2 Eventos adversos

A frequência de eventos adversos até 7 dias após a intervenção foi semelhante entre os grupos MFAT e corticoide. Equimose abdominal foi o evento mais comum, ocorrendo em 26 pacientes do grupo MFAT e 25 do grupo corticoide ($p = 0,425$). O desconforto abdominal foi reportado por 24 pacientes no grupo MFAT e 21 no grupo corticoide ($p = 0,21$), enquanto o desconforto no joelho foi relatado por 21 pacientes do grupo MFAT e 18 do grupo corticoide ($p = 0,27$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para nenhum dos eventos adversos avaliados.

5.2.3 Intercorrências leves e graves

A análise dos dados mostrou uma baixa incidência de intercorrências leves e a ausência de intercorrências graves em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles.

A incidência de desconforto durante o procedimento foi similar entre os grupos, sendo relatada por 3,3% (1/30) dos pacientes no grupo controle e por 3,6% (1/28) no grupo intervenção, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 1,000$). Houve uma incidência semelhante de dois casos em ambos os grupos, relacionada a dor na infiltração articular ($p = 1,000$), e um caso de dor no sítio de captação do tecido adiposo no grupo intervenção ($p = 0,483$).

Não foram observadas dificuldades na captação, tampouco no processo de microfragmentação do tecido adiposo no grupo intervenção. Não houve relatos de perfuração abdominal, sangramento anormal, tecido adiposo insuficiente ou dificuldade na infiltração do MFAT.

Tabela 2 - Procedimentos e eventos adversos

Procedimento e perioperatório		Controle		Intervenção		p
		N = 30	%	N = 28	%	
Processamento	Vol. mFAT obtido (mL)	0 (0;0)		30 (26;30)		< 0,001
	Vol. captado de tecido adiposo (mL)	40(20;60)		120(105;150)		< 0,001
Eventos adversos	Equimose abdominal	25	83,3	26	92,9	0,425
	Desconforto abdominal	21	70	24	85,7	0,211
	Desconforto Joelho	18	60	21	75	0,271
Intercorrências	Desconforto durante o procedimento	1	3,3	1	3,6	1
	Dor na infiltração articular	2	6,6	2	7,1	1
	Dor no sítio de captação do tecido adiposo	0	0	1	3,6	0,483
	Dificuldade na captação de TA	0	0	0	0	1
	Dificuldade microfragmentação do TA	0	0	0	0	1
	Perfuração abdominal	0	0	0	0	1
	Sangramento anormal	0	0	0	0	1
	Tecido adiposo insuficiente	0	0	0	0	1
	Dificuldade na infiltração do mFAT	0	0	0	0	1
	Nenhuma	26	86,7	26	92,8	0,671

5.3 Comparação direta entre os desfechos

Todas as comparações diretas entre os grupos estão dispostas na tabela 3.

5.3.1 WOMAC dor

A análise dos escores de WOMAC, varia de 0 (melhor cenário possível) a 100 (pior cenário possível).

Com relação ao nosso desfecho primário Womac-A, no início do estudo (Basal), os escores médios de dor foram semelhantes entre os grupos controle e intervenção, com valores medianos de 55,00 e 65,00, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre eles ($p = 0,122$). Após a intervenção, observou-se uma redução significativa dos escores de dor em ambos os grupos, com uma melhora mais acentuada no grupo que recebeu o corticóide com 7 dias de seguimento, de 55 para 25 pontos. Essa tendência de melhora, porém, foi sustentada apenas no grupo intervenção, que manteve escores de dor inferiores ao grupo controle ao longo de um ano de seguimento. A diferença entre os grupos após um ano, no entanto, não evidencia diferença estatísticas ($p = 0,158$).

5.3.1.1 WOMAC rigidez

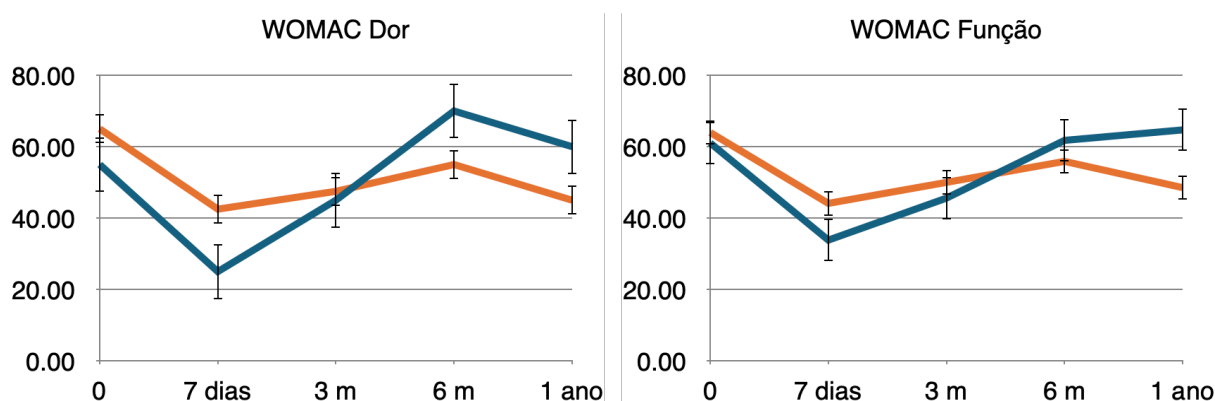
A avaliação da rigidez articular apresentou um padrão semelhante ao observado em outros domínios do WOMAC, com redução inicial dos escores em ambos os grupos. Os valores iniciais foram de 68,75 em ambos os grupos, reduzindo para 37,50 no grupo controle e 50,00 no grupo intervenção após 7 dias. No entanto, ao longo do seguimento, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

5.3.1.2 WOMAC função

No que se refere à função articular, os escores WOMAC indicaram uma melhora progressiva ao longo do estudo no grupo intervenção. A melhora nos escores foi vista inicialmente em ambos os grupos de 61,02 para 33,82 no grupo controle e 62,97 para 44,12 no grupo intervenção.

Ao longo do seguimento, os pacientes tratados com MFAT apresentaram uma tendência a melhores escores funcionais em comparação ao grupo controle, embora a análise estatística com um ano de seguimento ($p = 0,091$) tenha demonstrado uma diferença não significativa (figura 6).

Figura 6 - Curva dos escores de WOMAC dor e função ao longo de 12 meses



5.3.1.3 WOMAC

Com relação a análise global dos escores WOMAC totais, que englobam dor, rigidez e função, o grupo controle apresentou escores inferiores ao grupo intervenção com 7 dias de seguimento, sendo 32,81 no grupo controle versus 43,74 no grupo intervenção. Já com seguimento mais prolongado, o grupo intervenção apresentou

valores inferiores em todas as avaliações pós-procedimento, com destaque para o seguimento de 6 meses e 1 ano.

5.3.2 Koos e subescalas

A análise dos escores do *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) foi conduzida de forma que a pontuação variou de 0 (pior cenário possível) a 100 (melhor cenário possível).

Os resultados evidenciaram melhora geral dos escores KOOS em ambos os grupos ao longo do tempo. No entanto, foi observada diferença estatisticamente significativa no domínio de atividades de vida diária no Momento 4 ($p = 0,043$), sugerindo benefício da intervenção nesse aspecto específico.

Nos demais domínios, identificaram-se tendências de melhora no grupo intervenção, embora sem atingir significância estatística, com destaque para o domínio de dor, que apresentou valor limítrofe ($p = 0,078$). Tabela 3.

As subescalas estão especificadas abaixo.

5.3.2.1 KOOS sintomas

De acordo com a subescala de sintomas, os escores médios demonstraram melhora progressiva de ambos os grupos para seguimentos de 7 dias a 3 meses. O grupo intervenção partiu de um basal de 33,93 pontos, atingindo o valor de 44,64 com 7 dias de seguimento e mantendo a melhora sustentada em até 1 ano, com o valor de 46,43 pontos.

5.3.2.2 KOOS dor

De maneira semelhante à subescala de sintomas, o domínio de dor apresentou uma melhora inicial em ambos os grupos, mas o seguimento prolongado favorece o

grupo intervenção. Partindo de um basal de 36,11 no grupo controle e 38,89 no grupo intervenção, após um ano de seguimento, os valores médios foram 52,78 para o grupo intervenção e 33,33 para o grupo controle, sem diferença estatística ($p = 0,078$).

5.3.2.3 KOOS Atividades de vida diária

Com relação aos escores médios de atividades diárias, houve uma resposta inicial importante no grupo corticoide, com valores basais desse grupo de 36.76 que subiram para 61.03 com 7 dias do procedimento. sugere uma resposta mais rápida ao tratamento convencional com corticosteroide nos primeiros sete dias. O aumento, porém, também foi visto no grupo intervenção de uma maneira mais gradativa e consistente ao longo do seguimento de até 1 ano, de 38,24 para 50,00 ao término do seguimento. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,043$), sugerindo que a intervenção proporcionou uma melhora superior nas atividades diárias em comparação ao grupo controle (Figura 7).

5.3.2.4 KOOS Esportes e recreação

O domínio de esportes e recreação não apresentou diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados ($p > 0,05$). Com um ano de seguimento, os valores médios foram 20,00 para o grupo intervenção e 5,00 para o grupo controle ($p = 0,558$), indicando que ambos os grupos tiveram escores baixos.

5.3.2.5 KOOS Qualidade de vida

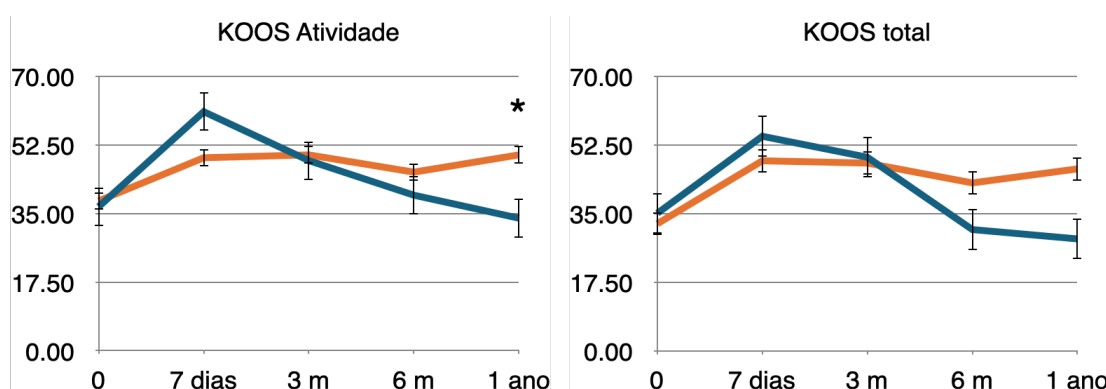
A qualidade de vida relacionada à saúde do joelho apresentou uma evolução bastante similar entre os grupos durante 7 dias, 3 meses e 6 meses com $p = 0,375$,

0,373 e 0.905 respectivamente. Com um ano de seguimento, os valores médios foram 31,25 no grupo intervenção e 18,75 no grupo controle ($p = 0,101$), sugerindo uma tendência de melhor qualidade de vida no grupo intervenção, embora sem significância estatística.

5.3.2.6 KOOS total

Ambos os grupos apresentaram uma melhora dos escores iniciais durante seguimento de 7 dias e 3 meses, sendo a melhora comparável entre intervenção e controle, $p = 0,186$ e $0,417$ respectivamente. Com um ano de seguimento, os escores médios do KOOS total aumentaram no grupo intervenção de 32,44 para 46,43, indicando uma melhora na avaliação dos pacientes, enquanto que no grupo controle o valor diminui de 35,12 para 28,57. A diferença entre os grupos, ao término do seguimento, apesar de revelar uma tendência em favorecer o grupo intervenção, não foi significativa ($p = 0,063$). (Figura 7)

Figura 7 - Curva dos escores de KOOS atividade e total ao longo de 12 meses

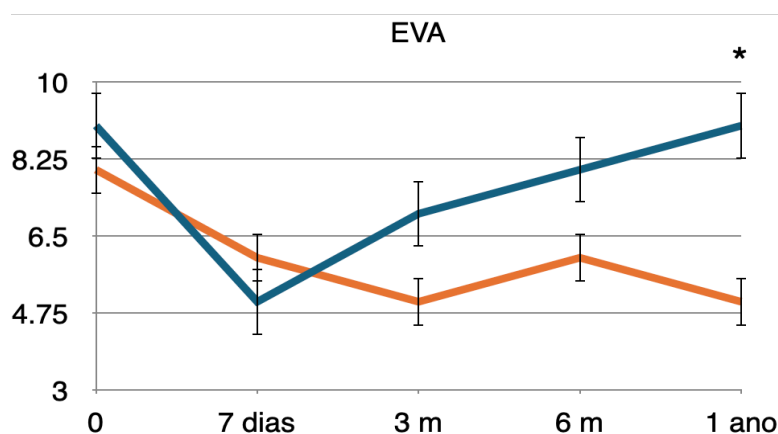


5.3.3 Escala visual álgica (EVA)

A análise dos escores da Escala Visual Analógica (EVA), que varia de 0 (ausência de dor) a 10 (pior dor possível), revelou uma redução abrupta da dor em ambos os grupos após 7 dias do procedimento. O valor de EVA no grupo controle era de 9 no basal, tendo caído para 5. Já no grupo intervenção valores foram de 8 para 6, nesta data ambos os grupos apresentaram valores semelhantes estatisticamente ($p = 0,327$).

Com o seguimento mais prolongado, os valores do grupo corticoide subiram para 7, 8 e finalmente 9, nos segmentos de 3m, 6m e 1 ano, respectivamente. No grupo intervenção, esses valores foram de 5, 6 e por fim 5. Após um ano, houve diferença estatisticamente significativa a favor do grupo intervenção $p(=0.000)$, com o grupo controle retornando aos valores iniciais de dor (mediana de 9,00) Figura 8.

Figura 8 - Curva dos escores de EVA ao longo de 12 meses



5.3.4 EQ-5D

Com relação a escala visual de qualidade de vida, os grupos eram semelhantes durante a avaliação inicial, sendo os escores de 50 no grupo controle 50,00 e 60 na intervenção ($p = 0,279$). Após um ano de seguimento, o grupo controle manteve o

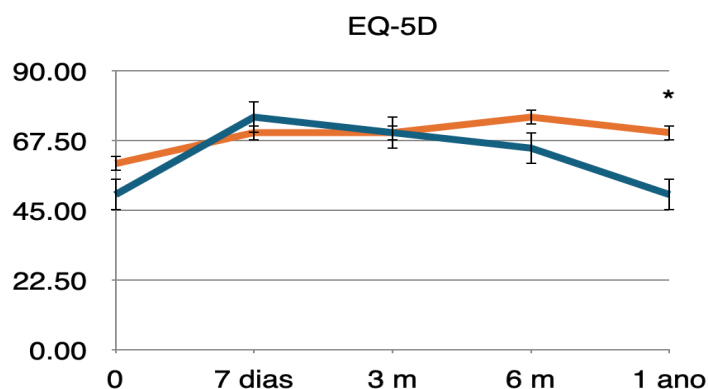
escore inicial de 50,00, enquanto que o grupo intervenção demonstrou uma melhora nos escores, alcançando o valor de 70,00 pontos. Essa diferença foi estatisticamente significativa na comparação direta entre os grupos ($p = 0,010$) (Figura 9).

Com relação às cinco dimensões de qualidade de vida: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, observamos que no momento basal, os grupos intervenção e controle apresentaram características semelhantes em quase todos os domínios avaliados. A única diferença estatisticamente significativa foi observada na dimensão de mobilidade ($p = 0,045$), demonstrando piores escores iniciais no grupo intervenção (3,5 vs. 3,0). Não houve diferença significativa nos demais domínios.

Ao longo do seguimento, os dois grupos demonstraram melhora clínica progressiva. No entanto, as diferenças entre grupos permaneceram não significativas nos períodos de 7 dias, 3 meses e 6 meses de acompanhamento para todos os domínios analisados ($p > 0,05$).

Após 1 ano, observaram-se diferenças estatisticamente significativas em dois domínios em favor do grupo intervenção. Houve melhora significativa nos quesitos cuidados pessoais ($p = 0,043$) e na dimensão de ansiedade/depressão ($p = 0,027$) no grupo intervenção. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas dimensões de mobilidade, atividades habituais e dor nesse período. Tabela 3.

Figura 9 - Curva dos escores de EQ-5D escala numérica ao longo de 12 meses



5.3.5 Amplitude de movimento (ADM)

Com relação a amplitude de movimento, o grupo controle e o grupo intervenção apresentaram uma mediana de flexão de 110° em grupo controle para ambos os joelhos e para o grupo intervenção 110° no joelho direito e 115° no joelho esquerdo ($p = 0,703$).

Ambos os grupos começaram o estudo com amplitudes de movimento comparáveis e esta semelhança se manteve ao longo do seguimento. Uma única exceção, ocorreu com os valores de flexão do joelho direito, que com um ano de seguimento apresentou melhora estatística, tendo 120° no grupo intervenção e 100° no grupo controle ($p = 0,016$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação entre grupos para desfechos

		Controle	Intervenção	p
		md	md	
Basal				
WOMAC	Dor	55,00	65,00	0,122
	Rigidez	68,75	68,75	0,681
	Função	61,03	63,97	0,459
	Total	56,25	64,58	0,432
KOOS	Sintomas	35,71	33,93	0,370
	Dor	36,11	38,89	0,695
	Ativ. vida	36,76	38,24	0,798
	Esportes	10,00	12,5	0,758
	Qual. vida	18,75	18,75	0,448
	Total	35,12	32,44	0,725
EVA	-	9,00	8,00	0,196
EQ-5D	Escala Qual. Vida	50,00	60,00	0,279
	Mobilidade	3,00	3,50	0,045
	Cuidados pessoais	2,50	3,00	0,784
	Atividades habituais	3,00	3,00	0,069
	Dor	2,00	2,00	0,909
	Ansiedade/depressão	2,00	2,00	0,579
ADM	J. Esquerdo	110,00	115,00	0,703
	J. Direito	110,00	110,00	1,000
7 dias				
WOMAC	Dor	25,00	42,50	0,057
	Rigidez	37,50	50,00	0,113
	Função	33,82	44,12	0,143
	Total	32,81	43,75	0,183
KOOS	Sintomas	55,36	44,64	0,286
	Dor	59,72	51,39	0,279
	Ativ. vida	61,03	49,26	0,064
	Esportes	35,00	25,00	0,357
	Qual. vida	31,25	28,13	0,375
	Total	54,76	48,51	0,186
EVA	-	5,00	6,00	0,327
EQ-5D	Escala Qual. Vida	75,00	70,00	0,598
	Mobilidade	2,00	2,00	0,916
	Cuidados pessoais	2,00	2,00	0,974
	Atividades habituais	2,00	3,00	0,355
	Dor	3,00	3,00	0,961
	Ansiedade/depressão	2,00	1,00	0,174
ADM	J. Esquerdo	117,50	112,50	,734
	J. Direito	110,00	120,00	,944
3 meses				
WOMAC	Dor	45,00	47,50	0,289
	Rigidez	37,50	50,00	0,117
	Função	45,59	50,00	0,143
	Total	45,83	48,96	0,183
KOOS	Sintomas	57,14	42,86	0,106
	Dor	47,22	50,00	0,857
	Ativ. vida	48,53	50,00	0,450
	Esportes	25,00	20,00	0,164
	Qual. vida	31,25	25,00	0,373
	Total	49,40	47,92	0,417

continua

				continuação
		Controle	Intervenção	p
		md	md	
3 meses				
EVA	-	7,00	5,00	0,511
EQ-5D	Escala Qual. Vida	70,00	70,00	0,622
	Mobilidade	3,00	2,00	0,418
	Cuidados pessoais	2,00	2,00	0,713
	Atividades habituais	2,00	2,00	0,701
	Dor	3,00	3,00	0,158
	Ansiedade/depressão	2,00	2,00	0,849
ADM	J. Esquerdo	120,00	120,00	0,689
	J. Direito	120,00	120,00	0,886
6 meses				
WOMAC	Dor	70,00	55,00	0,506
	Rigidez	62,50	50,00	0,227
	Função	61,76	55,88	0,337
	Total	62,50	54,17	0,343
KOOS	Sintomas	28,57	42,86	0,244
	Dor	36,11	44,44	0,240
	Ativ. vida	39,71	45,59	0,469
	Esportes	20,00	25,00	0,914
	Qual. vida	25,00	25,00	0,905
	Total	30,95	42,86	0,441
EVA	-	8,00	6,00	0,144
EQ-5D	Escala Qual. Vida	65,00	75,00	0,243
	Mobilidade	3,00	3,00	0,552
	Cuidados pessoais	3,00	2,00	0,145
	Atividades habituais	3,00	2,00	0,295
	Dor	4,00	3,00	0,180
	Ansiedade/depressão	2,00	2,00	0,970
ADM	J. Esquerdo	110,00	110,00	0,348
	J. Direito	112,50	120,00	0,110
1 ano				
WOMAC	Dor	60,00	45,00	0,158
	Rigidez	50,00	50,00	0,778
	Função	64,71	48,53	0,091
	Total	62,50	50,00	0,104
KOOS	Sintomas	35,71	46,43	0,232
	Dor	33,33	52,78	0,078
	Ativ. vida	33,82	50,00	0,043
	Esportes	5,00	20,00	0,558
	Qual. vida	18,75	31,25	0,101
	Total	28,57	46,43	0,063
EVA	-	9,00	5,00	0,000
EQ-5D	Escala Qual. Vida	50,00	70,00	0,010
	Mobilidade	3,00	3,00	0,256
	Cuidados pessoais	3,00	2,00	0,043
	Atividades habituais	3,00	3,00	0,198
	Dor	3,00	3,00	0,888
	Ansiedade/depressão	2,00	1,00	0,027
ADM	J. Esquerdo	110,00	120,00	0,016
	J. Direito	110,00	120,00	0,067
conclusão				

5.3.6 Questionários de satisfação cirúrgica – SSQ8

5.3.6.1 Comparação direta entre os grupos

O questionário SSQ8 avalia dimensões como controle da dor, tempo de retorno às atividades, percepção dos resultados cirúrgicos e arrependimento/indicação do procedimento, utilizando uma escala ordinal de 1 (muito insatisfeito) a 5 (muito satisfeito).

Nos tempos de 7 dias, 3 meses e 6 meses, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para a maioria dos domínios avaliados. Uma exceção foi observada no item SSQ7 (relativo à pergunta "Se tivesse que fazer tudo de novo, faria esta cirurgia novamente?") no 7º dia de seguimento, onde o grupo controle apresentou maior satisfação ($p = 0,026$).

No entanto, ao final de 1 ano de seguimento, três domínios apresentaram diferenças estatisticamente significativas favorecendo o grupo tratado com tecido adiposo microfragmentado (MFAT):

- **SSQ6:** "Quão satisfeito(a) você está com o resultado da sua cirurgia?"
→ O grupo MFAT demonstrou maior satisfação nesse quesito ($p = 0,017$).
- **SSQ 7:** "Se tivesse que fazer tudo de novo, faria essa cirurgia novamente?"
→ Maior proporção de respostas positivas no grupo MFAT ($p = 0,011$), indicando menor arrependimento em relação ao tratamento realizado.
- **SSQ 8:** "Você recomendaria essa cirurgia a outra pessoa?"
→ Novamente, o grupo MFAT demonstrou maior satisfação ($p = 0,003$), com maior disposição em recomendar o procedimento.

Tabela 4 - Comparação entre grupos para SSQ-8

	Controle	Intervenção	p
	md	md	
7 dias			
SSQ1	3,0	3,0	0,617
SSQ2	3,0	3,0	0,330
SSQ3	3,0	3,0	0,159
SSQ4	3,0	3,0	0,365
SSQ5	3,0	3,0	0,291
SSQ6	3,0	3,0	0,821
SSQ7	4,0	3,0	0,026
SSQ8	4,0	3,0	0,197
3 meses			
SSQ1	3,0	3,0	0,828
SSQ2	3,0	3,0	0,776
SSQ3	2,0	2,5	0,884
SSQ4	2,0	3,0	0,550
SSQ5	2,0	3,0	0,490
SSQ6	3,0	3,0	0,838
SSQ7	3,0	3,0	0,858
SSQ8	3,0	3,0	0,550
6 meses			
SSQ1	2,0	3,0	0,405
SSQ2	3,0	3,0	0,371
SSQ3	2,0	3,0	0,109
SSQ4	2,0	3,0	0,376
SSQ5	2,0	3,0	0,196
SSQ6	2,0	3,0	0,332
SSQ7	2,0	3,0	0,393
SSQ8	2,0	3,0	0,657
1 ano			
SSQ1	3,0	3,0	0,477
SSQ2	3,0	3,0	0,960
SSQ3	2,0	3,0	0,364
SSQ4	2,0	2,0	0,360
SSQ5	2,0	3,0	0,324
SSQ6	1,0	3,0	0,017
SSQ7	2,0	3,0	0,011
SSQ8	1,0	3,0	0,003

5.3.6.2 Percentual de satisfação

Com o objetivo de explorar mais profundamente a percepção final dos pacientes em relação ao procedimento, realizamos uma análise segmentada dos subitens SSQ-6 (satisfação com os resultados da cirurgia), SSQ-7 (disposição em repetir a cirurgia) e SSQ-8 (intenção de recomendar o procedimento a outra pessoa), com base na proporção de pacientes que atribuíram notas altas (4 ou 5) – considerando-os “satisfeitos” – e baixas (1 ou 2) – considerado-os “insatisfeitos”.

5.3.6.3 SSQ-6 Satisfação com os resultados da cirurgia

Com relação ao percentual de pacientes satisfeitos, evidenciou-se que 62,5% dos pacientes do grupo intervenção (MFAT) em contraste com 33,3% dos pacientes do grupo controle estão satisfeitos após um ano de seguimento ($p=0,1112$). Quando se trata do percentual de insatisfação, a diferença entre os grupos se aprofunda, chegando na significância estatística ($p=0,021$) com um percentual de 51,9% de insatisfação no grupo controle e apenas 12,5 no grupo MFAT.

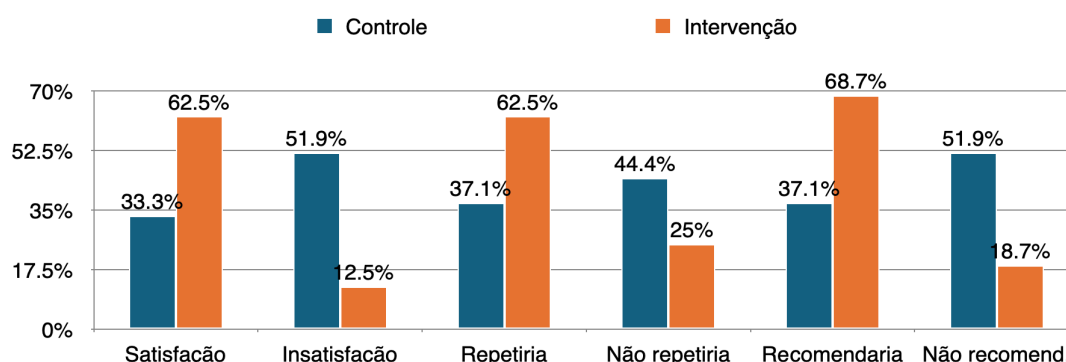
5.3.6.4 SSQ-7 Disposição em repetir a cirurgia

Quando questionados se fariam novamente o procedimento, 62,5% dos pacientes do grupo MFAT responderam de forma positiva, contra 37,1% no grupo controle ($p=0,127$). Quando avaliado o percentual de pacientes que não repetiria o procedimento, temos 44,4% no grupo corticoide versus 25% no grupo controle ($p=0,328$).

5.3.6.5 SSQ-8 Recomendaria a cirurgia a outra pessoa

Em relação à recomendação do procedimento, vemos uma diferença importante entre os grupos, com 68,75% dos pacientes do grupo MFAT recomendando o procedimento, em contraste com apenas 37,1% no grupo controle ($p=0,062$). A proporção de pacientes que não recomendaria o procedimento foi de 18,75% no grupo MFAT versus 51,9% (14/27) no grupo controle ($p=0,053$).

Figura 10 - Percentual de satisfação ou insatisfação após 1 ano do procedimento



5.4 Avaliação clinicamente relevante dos desfechos

Para avaliação da relevância clínica dos nossos achados, foi realizada a comparação entre os grupos quanto ao percentual de pacientes que atingiram valores superiores à diferença mínima clinicamente importante (MCID) após 1 ano de seguimento. Os valores de referência foram obtidos com base em literatura prévia descritos na seção métodos desta tese. Os resultados são dispostos na figura 11.

Na análise do questionário WOMAC, o grupo intervenção (MFAT) apresentou uma proporção consideravelmente maior de pacientes que superaram o MCID em todos os domínios, quando comparado ao grupo controle. Destaque para o domínio de rigidez, com 64,7% dos pacientes do grupo intervenção versus 25,9% no grupo

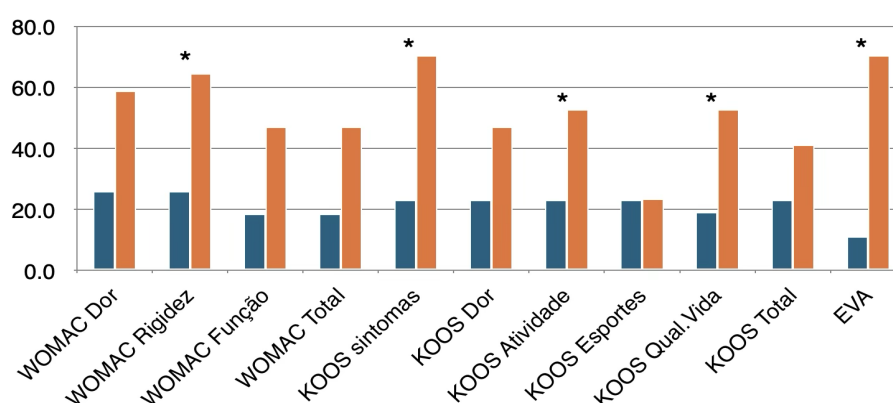
controle ($p = 0,015$). A melhora na dor (58,8% vs. 25,9%, $p = 0,055$) e função (47,1% vs. 18,5%, $p = 0,087$) também favoreceu o grupo intervenção, embora sem atingir significância estatística.

No questionário KOOS, os domínios de sintomas (70,6% vs. 23,1%, $p = 0,004$), atividades da vida diária (52,9% vs. 23,1%, $p = 0,045$) e qualidade de vida (52,9% vs. 19,2%, $p = 0,044$) mostraram diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo intervenção. Os domínios de dor e esportes não apresentaram diferenças significativas.

Na análise da Escala Visual Analógica (EVA), 70,6% dos pacientes do grupo intervenção apresentaram melhora superior ao MCID de 2,5 pontos, contra apenas 11,1% no grupo controle, com diferença altamente significativa ($p < 0,001$).

Esses dados indicam que uma maior proporção de pacientes tratados com MFAT atingiu melhoras clinicamente relevantes em domínios centrais de dor, rigidez, função e qualidade de vida após 1 ano, reforçando o potencial dessa abordagem na osteoartrite de joelho avançada.

Figura 11 - Percentual de pacientes superiores ao MCID após 1 ano



5.5 Avaliação dos deltas após 1 ano de tratamento

A Tabela 5 apresenta a análise da variação dos escores (deltas) entre o início e o final do estudo dos instrumentos avaliados, comparando os grupos controle (triancinolona) e intervenção (MFAT).

Observou-se que os pacientes do grupo intervenção apresentaram melhoras significativamente superiores nos seguintes domínios:

Valores negativos indicam melhora dos sintomas, já que 100 pontos na escala de WOMAC é a pontuação mais grave.

- Dor (WOMAC-dor): Mediana do delta foi de -15,0 no grupo intervenção versus +5,0 no controle ($p = 0,032$).
- Função física (WOMAC-função): -5,9 no grupo intervenção versus 4,4 no controle ($p = 0,015$).
- Escore total WOMAC: -5,2 no grupo intervenção versus 4,2 no controle ($p = 0,012$).

Em relação ao questionário KOOS, também foram observadas diferenças significativas:

Importante notar que o KOOS é um questionário no qual 100 representa “ausência de doença” e 0 representa maior gravidade. Logo valores positivos indicam melhora dos sintomas.

- KOOS sintomas: melhora de 10,7 (intervenção) versus piora de -5,4 (controle) ($p = 0,014$).
- KOOS dor: 8,3 vs. -6,9 ($p = 0,004$).
- KOOS atividades da vida diária: 11,8 vs. -8,1 ($p = 0,009$).
- KOOS qualidade de vida: 12,5 vs. 0,0 ($p = 0,009$).
- KOOS total: 7,7 vs. -4,8 ($p = 0,004$).

Além disso, a percepção global de saúde e dor também favoreceu significativamente o grupo intervenção:

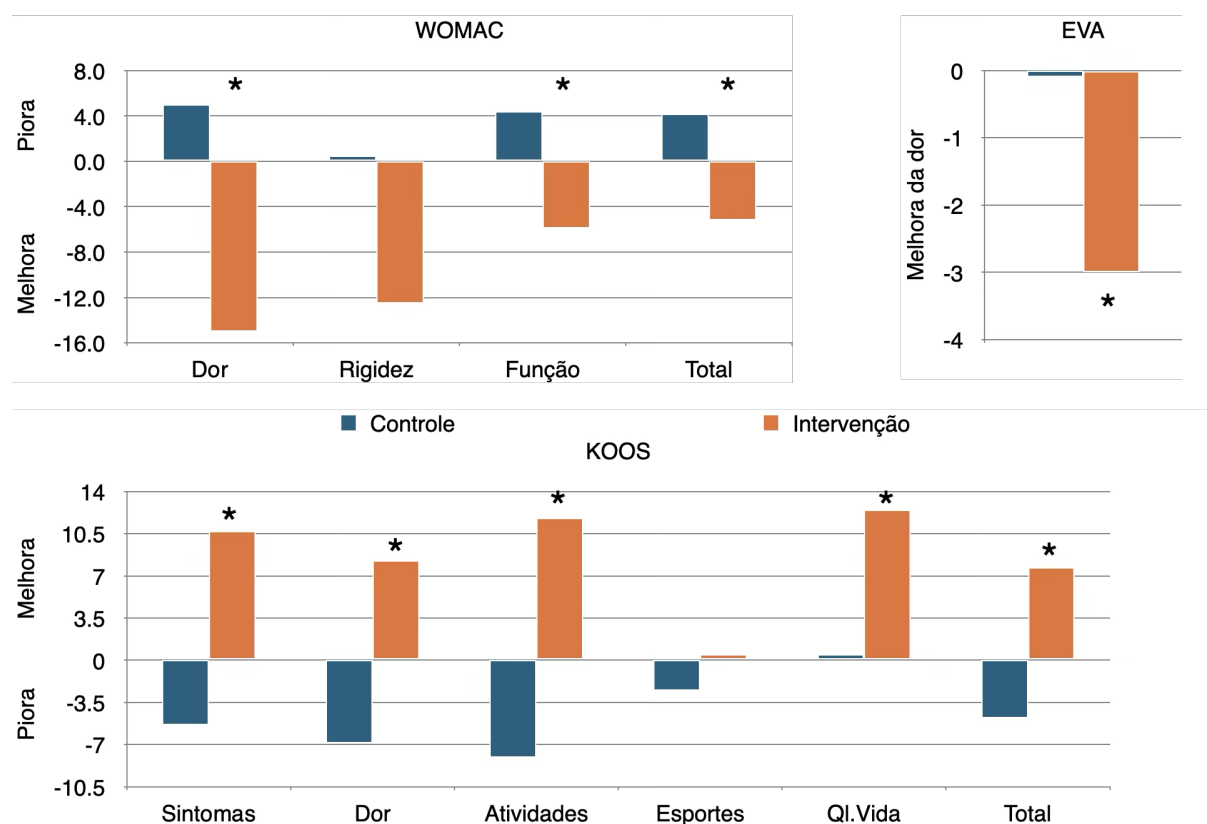
- Escala visual analógica de dor (EVA): redução de -3,0 no grupo intervenção vs. 0,0 no controle ($p < 0,001$).
- Nota de saúde EQ5D: melhora de 10,0 no grupo intervenção vs. -5,0 no controle ($p = 0,028$).

Embora o domínio de rigidez do WOMAC ($p = 0,132$) e de sintomas relacionados a esportes do KOOS ($p = 0,492$) não tenham atingido significância estatística, os demais deltas apontam de forma consistente para melhora funcional e redução da dor mais expressivas no grupo tratado com MFAT.

Tabela 5 - Comparação das diferenças de resposta após 1 ano

		Controle	Intervenção	p
WOMAC	Delta Dor	5	-15	0,032
	Delta Rigidez	0	-12,5	0,132
	Delta Função	4,4	-5,9	0,015
	Delta Total	4,2	-5,2	0,012
KOOS	Delta Sintomas	-5,4	10,7	0,014
	Delta Dor	-6,9	8,3	0,004
	Delta Atividades	-8,1	11,8	0,009
	Delta Esportes	-2,5	0	0,492
	Delta Qual. Vida	0	12,5	0,009
	Delta Total	-4,8	7,7	0,004
EVA	Delta EVA	0	-3	0,000

Legenda: Valores em azul indicam melhora e valores em vermelho indicam piora em relação ao baseline.

Figura 12 - Comparação das diferenças de melhora após 1 ano de seguimento

5.6 Avaliação estratificadas

Para fins de análise exploratória, algumas características demográficas e clínicas da população foram utilizadas para estratificação e avaliação do comportamento dos escores nos diferentes subgrupos.

Os pacientes foram analisados segundo sexo, idade (< 60 anos vs. ≥ 60 anos), índice de massa corporal (IMC < 25 vs. ≥ 25) e grau radiográfico de Kellgren-Lawrence (KL 2–3 vs. KL 4). Ressalta-se, entretanto, que esta análise apresenta limitações devido ao dimensionamento amostral reduzido, uma vez que determinados subgrupos contaram com número muito pequeno de participantes. Como exemplo, no grupo dos homens havia apenas 14 indivíduos, enquanto no subgrupo de pacientes com IMC < 25 (“magros”), apenas 12 pacientes foram incluídos.

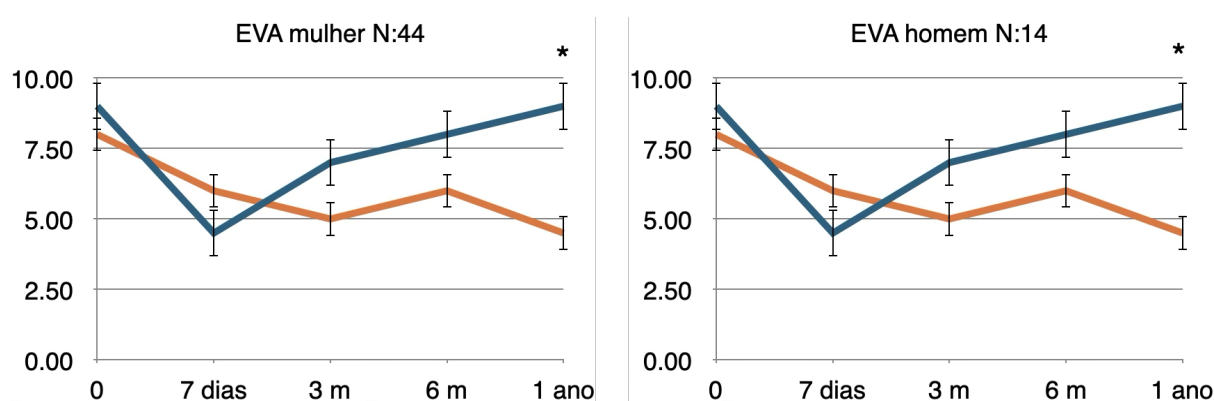
5.6.1 Avaliação por sexo

Na análise estratificada por sexo, observou-se que tanto homens quanto mulheres apresentaram melhora significativa na intensidade da dor, avaliada pela escala visual analógica (EVA), ao longo do seguimento, no grupo intervenção.

Entre as mulheres (N = 44), os escores iniciais de dor foram elevados em ambos os grupos. No entanto, ao longo do acompanhamento, o grupo intervenção apresentou redução sustentada da dor, enquanto o grupo controle mostrou melhora inicial com posterior elevação parcial dos escores. No ponto de 12 meses, a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa a favor da intervenção ($p < 0,05$).

Nos homens (N = 14), padrão semelhante foi identificado, com redução mais pronunciada da dor no grupo intervenção em comparação ao grupo controle. Mesmo com o tamanho amostral reduzido, o grupo intervenção manteve melhora consistente até 12 meses e também alcançou significância estatística ($p < 0,05$).

Figura 13 - Curva dos escores de EVA ao longo de 12 meses - estratificado conforme sexo

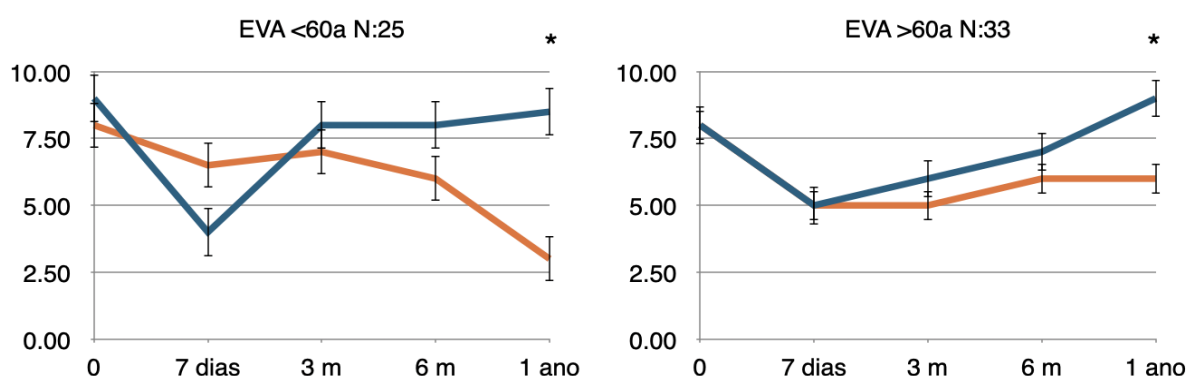


5.6.2 Avaliação por idade

Na análise por idade, tanto os pacientes mais jovens (< 60 anos) quanto os mais velhos (≥ 60 anos) apresentaram melhora significativa da dor com a intervenção ao

término do seguimento de 12 meses ($p < 0,05$). Importante destacar que, entre os pacientes mais jovens, observou-se uma tendência de maior magnitude de melhora em comparação aos mais velhos.

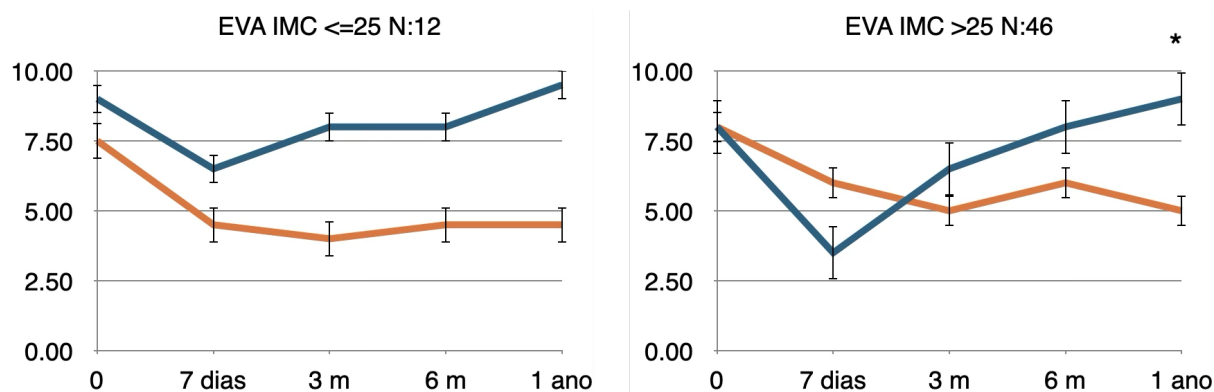
Figura 14 - Curva dos escores de EVA ao longo de 12 meses - estratificado conforme idade



5.6.3 Avaliação por IMC

Na análise estratificada pelo índice de massa corporal (IMC), observou-se que pacientes com $IMC \leq 25$ ($N = 12$) que receberam MFAT apresentaram tendência de melhora mais rápida e sustentada da dor ao longo do seguimento. Apesar desse comportamento favorável, a diferença entre os grupos não alcançou significância estatística, possivelmente em razão do pequeno número amostral no subgrupo de pacientes magros, o que limita o poder de análise.

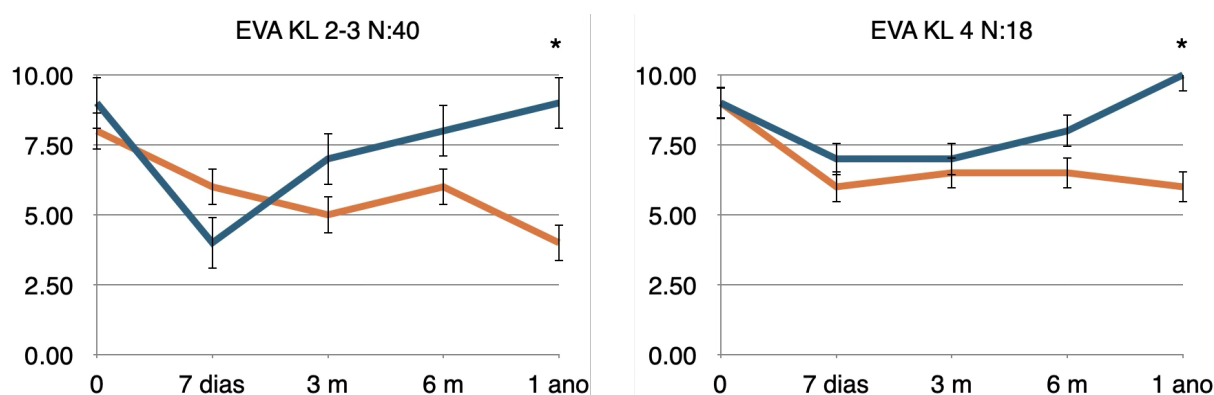
Figura 15 - Curva dos escores de EVA ao longo de 12 meses - estratificado conforme IMC



5.6.4 Avaliação por gravidade da osteoartrite

Na análise por gravidade da osteoartrite, tanto pacientes com KL 2–3 (N = 40) quanto com KL 4 (N = 18) apresentaram melhora da dor no grupo intervenção ao longo do seguimento, com diferenças significativas em 12 meses ($p < 0,05$). Nos casos menos avançados (KL 2–3), a melhora foi mais progressiva e sustentada, enquanto nos pacientes com KL 4 o benefício também esteve presente, ainda que em menor magnitude.

Figura 16 - Curva dos escores de EVA ao longo de 12 meses - estratificado conforme grau de Osteoartrite



6. *DISCUSSÃO*

6 DISCUSSÃO

A principal motivação para a realização deste trabalho foi avaliar a segurança e eficácia do tecido adiposo microfragmentado no tratamento da osteoartrite de joelho. Trata-se de uma alternativa terapêutica ainda incipiente, mas com evidências preliminares promissoras para uma condição extremamente prevalente e debilitante. Até o presente momento, este é o único ensaio clínico duplo-cego que investiga a terapia de forma isolada, sem procedimentos associados.

É importante destacar que os grupos foram homogêneos quanto às características demográficas, clínicas e antropométricas, o que reforça a eficácia do processo de randomização e, conseqüentemente, fortalece a validade interna do estudo.

Observou-se que os graus mais frequentes de osteoartrite na amostra foram KL 3 e 4, caracterizando um perfil de pacientes com doença em estágio avançado. Esse achado era esperado, uma vez que todos os participantes estavam incluídos na lista de espera para artroplastia total de joelho. Embora estudos iniciais tenham sugerido que pacientes com osteoartrite em estágios mais leves apresentariam melhores resultados clínicos^{95,96}, **Gobbi et al. (2021)** demonstram que apenas o parâmetro dor, avaliado pela subescala KOOS-dor, foi significativamente influenciado pela gravidade, com melhores desfechos em pacientes com KL grau 2. Para os demais domínios — sintomas, atividades de vida diária e qualidade de vida — não foram observadas diferenças relevantes entre os diferentes graus radiográficos⁸⁸.

Estudos posteriores, demonstraram que bons resultados também podiam ser alcançados em pacientes com osteoartrite mais avançada. **Hudetz et al. (2019)**, por exemplo, relatam melhora dos sintomas e da dor em 85% dos pacientes com estágios tardios da doença (KL 3 e 4), todos previamente indicados para artroplastia total de joelho⁸⁷. Além disso, estudos randomizados e controlados recentes demonstram benefício em termos de dor e função mesmo quando incluídos nos critérios de seleção pacientes com osteoartrite avançada^{23,29}.

O volume de tecido adiposo obtido e posteriormente infiltrado foi definido com base nos principais trabalhos preliminares disponíveis à época do início do estudo. **Varone et al. (2024)** demonstraram previamente que a captação de aproximadamente 120ml de tecido adiposo resulta em um volume final de cerca de 30ml de MFAT

processado⁸³. Embora ainda não existam comparações diretas entre diferentes volumes de MFAT infiltrado, a literatura disponível mostra que a maior parte dos estudos utiliza volumes próximos de 10 mL^{22,23,28,98}.

Apesar das diferenças nos volumes processados e infiltrados entre os grupos, não houve comprometimento relatado do cegamento. Isso sugere que o protocolo adotado para garantir o duplo-cego foi adequado, mesmo diante de volumes de captação abdominal distintos entre o grupo controle e o intervenção.

Em relação ao perfil de segurança, os dados deste estudo reforçam a segurança da intervenção com MFAT. Observou-se que os eventos adversos mais comuns foram desconfortos abdominais e articulares, todos classificados como leves e transitórios. Equimoses na região abdominal também foram frequentes, mas sempre autolimitadas e com pouco impacto na reabilitação do paciente. Hong et al. em 2019, já observaram que 25% dos pacientes referiram desconforto no sítio da captação durante atividade física mais intensa por uma semana¹⁴⁴. **Dixit et al. (2013)** em consonância com nosso estudo, reportam taxas relevantes de equimose abdominal, sem repercussões clínicas¹²⁶.

De forma semelhante e de acordo com a literatura, as taxas de intercorrências leves foram baixas, e não houve registro de intercorrências graves¹⁴⁵. **Barfod e Blønd et al. (2019)**⁷⁸ relatam apenas uma ocorrência de alteração estética abdominal em uma paciente submetida à captação para obtenção de tecido adiposo microfragmentado, exigindo abordagem corretiva. Estes autores atribuíram o incidente à coleta unilateral e concentrada, sem atenção à simetria da região doadora. Casos semelhantes são evidenciados por **Onorato et al. (2024)**²² com uma taxa próxima a 10%. Diferentemente destes últimos autores, nosso estudo não evidenciou complicações estéticas relacionadas ao procedimento de captação. Esse achado pode ser atribuído à técnica padronizada por **Varone et al. (2025)**⁷⁹, realizada sob anestesia local e sem sedação, que prioriza uma coleta anatômica, simétrica e bilateral, reduzindo o risco de irregularidades no contorno abdominal. A segurança e a baixa taxa de intercorrências leves observadas neste estudo já foram publicadas recentemente, demonstrando que, quando bem executada, a extração do tecido adiposo é um procedimento seguro, reproduzível e viável, inclusive fora do ambiente de centro cirúrgico tradicional⁸³.

Esse perfil de segurança é consistente com a literatura internacional. Apesar dos dois estudos supracitados, a vasta maioria dos estudos de MFAT relata taxas mínimas

de complicações, sem ocorrência de efeitos sistêmicos ou reações inflamatórias tardias relevantes. Além disso, séries com seguimento de até quatro anos demonstram ausência de complicações relacionadas ao procedimento em longo prazo^{22,23,30,82,88,91}.

A técnica de microfragmentação utilizada (Lipogems®), ao eliminar resíduos oleosos, componentes pró-inflamatórios e agentes enzimáticos, contribui para a biocompatibilidade do produto final, preservando apenas estruturas estromais vasculares com potencial terapêutico. A ausência de manipulação enzimática e o uso de um sistema fechado de processamento reduzem significativamente os riscos microbiológicos e imunológicos, diferenciando o MFAT de outras abordagens com células mesenquimais expandidas, as quais exigem cultivo laboratorial e são reguladas como produtos de terapia avançada. Como discutido na revisão teórica desta tese, o MFAT é classificado como um produto de manipulação mínima, de acordo com as diretrizes da ANVISA, o que contribui para uma implementação clínica mais viável, com menores barreiras regulatórias⁶⁶.

Outro aspecto de segurança relevante refere-se à fonte do tecido: como o produto é autólogo, não há risco de rejeição imunológica, contaminação cruzada ou transmissão de patógenos.

Além disso, nosso estudo também sustenta a viabilidade da realização do procedimento em ambiente ambulatorial, uma vez que todo o processo foi conduzido com anestesia local, conforme detalhado na seção de métodos. **EIAbd et al. (2025)** identificam que o uso de ácido tranexâmico reduz a frequência de equimoses e a perda sanguínea em pacientes submetidos à lipoaspiração¹⁴⁶. Resultados semelhantes são relatados por **Wolf et al. (2023)**, sugerindo que, em procedimentos futuros, a utilização deste medicamento pode contribuir para melhora do aspecto pós-operatório quando aplicada a esta técnica¹⁴⁷. Outra alternativa em cenários futuros, especialmente para procedimentos ambulatoriais sob anestesia local, seria a adição de bicarbonato de sódio à solução de Klein. Essa prática, geralmente realizada na proporção de 10:1 do anestésico para bicarbonato de sódio a 8,4%, aumenta a fração não ionizada (básica) do anestésico, favorecendo sua difusão através das membranas nervosas. Como consequência, há início mais rápido da anestesia e menor desconforto durante a infiltração¹⁴⁸.

Com relação à efetividade do MFAT, o primeiro achado relevante foi que a resposta clínica precoce foi semelhante entre os grupos em todos os instrumentos

avaliados (WOMAC, KOOS, EVA, EQ-5D, SSQ8 e amplitude de movimento). Considerando que os corticosteroides são amplamente reconhecidos por seu efeito analgésico de curto prazo^{9,14}, a ausência de diferenças estatisticamente significativas aos 7 dias e aos 3 meses sugere que o tecido adiposo microfragmentado (MFAT) também é capaz de induzir alívio sintomático rápido e melhora funcional inicial. Esse achado reforça a hipótese de que, além de seu potencial de benefícios sustentados a médio e longo prazo, o MFAT pode oferecer um efeito terapêutico precoce. **Stanciu et al.** em 2025, também relatam melhora precoce em pacientes tratados com MFAT, em escores comparáveis aos utilizados no presente estudo. Ademais, aqueles que apresentaram resposta positiva no curto prazo (3 meses) mantiveram benefícios consistentes ao longo de três anos de seguimento, evidenciando que melhoras iniciais são preditivas de desfechos sustentados em avaliações de longo prazo¹⁴⁹.

A única diferença estatisticamente significativa identificada nesse período inicial foi observada no subitem SSQ-7, que avalia a disposição do paciente em repetir o procedimento. Aos 7 dias, os participantes do grupo corticosteroide apresentaram escores mais elevados nesse domínio, indicando maior satisfação inicial e maior propensão a repetir a intervenção quando comparados ao grupo MFAT. Esse achado sugere que, no curto prazo, o corticosteroide pode proporcionar uma percepção subjetiva mais favorável em relação à experiência do tratamento.

Fato possivelmente atribuído à ocorrência de edema articular transitório em alguns pacientes do grupo MFAT, evento menos frequente no grupo corticosteroide. Esse efeito inflamatório local, previamente descrito na literatura como autolimitado e decorrente da resposta biológica inicial ao MFAT, pode ter influenciado de forma temporária a percepção subjetiva da intervenção, sobretudo na primeira semana após o procedimento. De maneira semelhante, **Yu et al. (2023)** relatam que pacientes tratados com MFAT tendem a apresentar um período mais prolongado até o início das melhoras funcionais, reforçando a hipótese de que a resposta clínica desse tratamento se consolida, na maior parte dos casos, de forma mais tardia em comparação aos corticosteroides⁹⁰. **Van Genechten et al. (2021)** reforçam esse fenômeno, ao sugerirem que, embora o uso do MFAT proporcione melhora precoce da dor, pode estar associado a uma resposta inflamatória transitória após a infiltração — observada em até 79% dos pacientes e com duração de até quatro semanas —, sem impacto significativo nos desfechos clínicos⁸⁵.

Como principal achado do nosso ensaio clínico, a infiltração intra-articular de MFAT demonstrou desempenho significativamente superior ao da triancinolona aos 12 meses de seguimento. O grupo MFAT apresentou melhorias clinicamente relevantes e sustentadas em dor, função e qualidade de vida até 12 meses após a intervenção — desfechos que não foram observados no grupo corticosteroide, o qual apresentou benefício transitório seguido de declínio.

Além disso, nosso desfecho primário, a subescala de dor do WOMAC, apresentou uma redução significativamente maior dos escores de dor no grupo intervenção em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Adicionalmente às medidas objetivas, como WOMAC, KOOS e VAS, nossos achados evidenciaram uma resposta subjetiva robusta: pacientes tratados com MFAT relataram maior satisfação e ganhos significativos nos escores de EQ-5D e SSQ-8. Essa concordância entre desfechos objetivos e benefício percebido, é previamente relatada na literatura⁶⁸ e reforça o impacto positivo da intervenção na qualidade de vida.

Aos 12 meses, a superioridade clínica do MFAT manteve-se estatisticamente significativa, em consonância com estudos randomizados e controlados prévios^{23,28-30}. **Wu et al. (2023)** demonstram, em ensaio clínico, que o MFAT associado à artroscopia resultou em escores VAS superiores em comparação à artroscopia associada ao ácido hialurônico, com melhorias surgindo a partir de 6 meses e persistindo até 24 meses de seguimento³⁰. De forma semelhante, o ensaio clínico randomizado de **Ulivi et al. (2023)** mostrou que o MFAT, quando associado ao debridamento artroscópico (DA), promoveu maior redução da dor em relação ao DA isolado, reforçando a durabilidade do efeito relacionada ao MFAT²³.

Além desses trabalhos associando MFAT ao DA para a osteoartrite, outro ensaio clínico importante avaliou o benefício de associar MFAT à microfratura para lesões condrais focais. Os autores observaram benefício persistente nos escores WOMAC por até 12 meses no grupo MFAT²⁸. Importante destacar que protocolos exclusivamente com a infiltração articular de MFAT também mostraram resultados positivos: **Richter et al. (2025)** relataram que o MFAT, administrado sem procedimentos cirúrgicos adjuntos, resultou em melhores desfechos em VAS, WOMAC e KOOS quando comparado tanto ao placebo quanto à infiltração com corticosteroide. Esses achados se alinham de forma próxima aos resultados do

presente estudo, ainda que não tenham contado com o tão almejado processo de cegamento²⁹.

A ausência de diferenças no domínio de esportes e recreação observada em nosso estudo era um achado esperado. Isso porque a subescala de esporte/recreação do KOOS apresenta maior sensibilidade para detectar déficits funcionais em pacientes mais jovens e fisicamente ativos, enquanto tende a ser menos relevante em populações idosas com osteoartrite avançada, que frequentemente já apresentam restrição prévia de seus níveis de atividade em decorrência da dor e da incapacidade associada¹⁵⁰.

Nosso estudo evidenciou que a Escala Visual Analógica foi positiva em todas as comparações realizadas, seja na comparação direta entre os grupos, na análise de diferença clinicamente importante ou na avaliação dos deltas. Demonstrando uma maior sensibilidade na avaliação da dor do que os demais desfechos como WOMAC ou KOOS. Alguns trabalhos prévios podem justificar esse achado, Da Costa et al. identificaram em uma meta-análise com 28 RCT, que a EVA apresenta mais sensibilidade do que a subescala WOMAC-dor na detecção de diferenças entre grupos na avaliação de efeito de tratamentos¹⁵¹.

De maneira bastante semelhante, a escala visual analógica presente no questionário ED5D, indicou uma melhora auto referida do “estado de saúde”, sendo significativa a diferença entre os grupos com um ano de seguimento ($p < 0.05$). A melhora desta escala já havia sido avaliada em estudos preliminares como avaliado por **Van Genechten et al. (2021)**⁸⁵.

Na avaliação do EQ-5D, as dimensões de cuidados pessoais e ansiedade/depressão foram as que mais se destacaram no grupo MFAT. Esse achado, inédito na literatura, pode estar relacionado ao perfil da nossa amostra: pacientes em lista de espera prolongada para artroplastia, com maior risco de comprometimento psicológico, o que torna essa população mais sensível a melhorias neste domínio. Já a melhora em cuidados pessoais reflete o impacto funcional direto da osteoartrite avançada, reforçando a especificidade do nosso estudo em pacientes com doença em estágio grave.

Quando avaliamos o percentual de pacientes que responderam positiva ou negativamente o questionário SSQ-8, vemos por outro ângulo o impacto positivo da intervenção com tecido adiposo microfragmentado (MFAT) na experiência subjetiva dos pacientes. O fato de que quase 70% dos pacientes do grupo intervenção

indicariam o procedimento a outra pessoa, comparado a apenas 37,1% no grupo controle, revela não apenas a eficácia percebida, mas também a confiança gerada pela terapêutica no médio e longo prazo. Ainda mais expressivo é o dado de que apenas 12,5% dos pacientes do grupo MFAT se declararam insatisfeitos, frente a mais da metade (52%) no grupo controle – o que sugere um nível muito superior de aceitação e contentamento com o tratamento.

Esse padrão de satisfação é particularmente relevante considerando que a intervenção com MFAT é minimamente invasiva, realizada sob anestesia local, com rápida recuperação e baixas taxas de complicações. Tal perfil de segurança, aliado à melhora funcional sustentada e à redução da dor crônica, parece influenciar diretamente a percepção de valor do procedimento pelos pacientes. Diferentemente de abordagens mais invasivas ou com efeitos colaterais significativos, o MFAT entrega um equilíbrio entre benefício clínico, simplicidade técnica e segurança, fatores cada vez mais valorizados na medicina contemporânea, especialmente em pacientes com indicação formal para artroplastia, mas que desejam postergar ou evitar cirurgia de grande porte.

Vale destacar que o SSQ-8 é um questionário originalmente validado para pacientes submetidas à cirurgia de correção de prolapso vaginal, mas foi aqui utilizado de forma exploratória, visando captar a percepção subjetiva dos pacientes quanto ao tratamento intra-articular. Apesar de não ser específico para intervenções ortopédicas, o SSQ-8 se mostrou útil para discriminar níveis de satisfação clínica e funcional ao longo do tempo, refletindo a experiência vivida pelos pacientes.

Com relação a amplitude de movimento, observamos melhora estatística com relação ao joelho direito, provavelmente por termos no estudo um número maior de joelhos direitos tratados. A ADM foi impactada às custas do ganho de flexão, que pode ser atribuído a um melhor controle do ambiente inflamatório, menor derrame articular ou contraturas musculares secundárias. **Ferracini et al. (2023)** identificam uma melhora pequena, de aproximadamente 4 graus, porém significativa, na flexão dos pacientes infiltrados com MFAT após 1 ano de seguimento, observada apenas naqueles que não apresentavam sinovite associada⁹³.

Na análise secundária, que estratificou os pacientes por sexo, idade, IMC e grau radiológico, observou-se que todos os subgrupos apresentaram melhora consistente nos escores de EVA. Essas diferenças mantiveram significância estatística em todas as categorias, com exceção dos pacientes com IMC < 25, possivelmente devido ao

número reduzido dessa amostra. Já os demais questionários aplicados não evidenciaram, de forma consistente, diferenças significativas entre os grupos quando analisados segundo essas características.

Na análise estratificada por gênero, observamos que, mesmo com uma amostra menor no grupo masculino, os resultados permaneceram significativos para ambos os sexos. Esse achado diverge da literatura disponível, que tende a apontar melhor resposta clínica em mulheres. **Heidari et al.** relatam que pacientes do sexo feminino com piores escores basais apresentaram resposta mais pronunciada ao tratamento. De forma semelhante, **Borg et al.** identificam maior proporção de mulheres respondedoras ao MFAT, tanto na EVA quanto no Oxford Knee Score (OKS)^{68,89}.

Na análise estratificada por idade (<60 anos e >60 anos), nosso estudo corrobora a maior parte da literatura, indicando que a resposta positiva ao MFAT é independente da faixa etária. **Vasso et al. (2022)** observam achado semelhante em pacientes com osteoartrite patelofemoral, demonstrando que a eficácia do tratamento não se altera em indivíduos mais idosos⁹², de maneira concordante **Onorato et al. (2024)** evidenciam que a resposta ao MFAT não se altera em pacientes mais idosos²². **Ferracini et al. (2023)** relataram achados discordantes em relação à idade, apontando melhor resposta em pacientes mais jovens. Importante destacar que, nesse estudo, o MFAT foi associado à artroscopia, fator que pode ter influenciado os resultados observados⁹³. Por último, **Bruno et al. (2025)** estratificam os pacientes em três faixas etárias: menores de 50 anos, entre 50 e 60 anos e acima de 60 anos. Observaram que apenas o grupo com mais de 60 anos alcançou resultados estatisticamente significativos em praticamente todas as escalas clínicas avaliadas⁹⁵.

De modo geral, observa-se uma tendência a aceitar que os resultados clínicos do tratamento com MFAT são mantidos mesmo em pacientes mais idosos. A plausibilidade biológica desse achado pode ser sustentada por estudos laboratoriais que demonstram que a capacidade de diferenciação celular do tecido adiposo não sofre impacto relevante da idade, diferentemente de outras fontes de células mesenquimais como a medula óssea⁵⁰. Além disso, a menor demanda funcional característica dessa população, associada ao controle inflamatório proporcionado pelo MFAT, pode ser suficiente para garantir benefícios clínicos sustentados em idosos com osteoartrite avançada.

Embora a análise do subgrupo de pacientes com IMC ≤ 25 não tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa, observou-se uma tendência a

maior redução da dor no grupo tratado com MFAT. Este achado pode refletir um efeito clínico relevante, mas o reduzido número de pacientes nessa categoria limita o poder estatístico e pode justificar a ausência de significância. Dois estudos prévios avaliaram se o IMC exerceria alguma influência significativa sobre os resultados funcionais da infiltração de MFAT, e concluíram que a que a eficácia do tratamento é preservada independentemente deste quesito^{22,92}. Talvez, uma explicação plausível seja porque o efeito é mais antiinflamatório do que mecânico, logo o peso não exerceria influência nos resultados esperados.

Por último, em relação ao grau de osteoartrite, a literatura mostra resultados conflitantes. Estudos iniciais avaliaram o uso do MFAT principalmente em pacientes com OA graus KL 2 e 3. Com o avanço da experiência e maior confiança na técnica, trabalhos subsequentes passaram a incluir casos mais graves, demonstrando benefício mesmo em OA avançada. Em nosso estudo, a relevância clínica do procedimento foi mantida mesmo quando analisado isoladamente o subgrupo com grau 4. Achados semelhantes são relatados por **Screpis et al. (2022)** e por **Vasso et al. (2022)**, este último especificamente em pacientes com osteoartrite patelofemoral^{86,92}.

Nosso estudo está em consonância com a maior parte da literatura, sustentando que a melhora do ambiente inflamatório da osteoartrite proporcionada pelo MFAT independe de características como gênero, idade ou grau de avanço da doença.

Um dos principais destaques deste estudo é o delineamento duplo-cego, essencial para a avaliação de intervenções em osteoartrite de joelho, condição fortemente associada a efeito placebo, que pode alcançar até 50% de melhora dos sintomas. Esse desenho metodológico é crucial para controlar tal viés e conferir maior confiabilidade aos resultados obtidos^{152,153}. Até o presente momento, apenas quatro ensaios clínicos randomizados avaliaram a eficácia do Lipogems® em comparação a um grupo controle. Dentre esses, **Richter et al. (2025)** investigaram o uso do MFAT de forma isolada, sem procedimentos associados (como artroscopia ou outras intervenções). Importante destacar que nenhum desses estudos prévios adotou cegamento tanto dos pacientes quanto dos examinadores responsáveis pela aplicação dos questionários^{23,28-30}.

Outra vantagem inerente ao estudo é sua validade externa, muito embora tenha sido conduzido em um centro acadêmico terciário, focamos no uso de protocolos padronizados e reproduzíveis. Além disso, os desfechos clínicos são amplamente

aceitos e as técnicas de obtenção e aplicação do MFAT pode ser facilmente implementada em centros cirúrgicos de menor porte, com uma curva de aprendizado curta ou com o auxílio de cirurgião plástico, e estudos prévios já demonstraram a viabilidade da realização do procedimento em ambiente ambulatorial⁷⁹. A inclusão de pacientes em fila de artroplastia reflete um cenário real frequentemente observado em sistemas públicos e privados de saúde, o que aumenta ainda mais a aplicabilidade dos resultados.

Além dos benefícios clínicos individuais, o uso do tecido adiposo microfragmentado (MFAT) pode ter impacto relevante em saúde pública e custo social no tratamento da osteoartrite de joelho. É um procedimento minimamente invasivo, seguro, ambulatorial e de rápida recuperação, capaz de manter a melhora da dor, função e mobilidade por até 12 meses. Esse adiamento temporário da artroplastia reduz custos diretos (internação, cirurgia, reabilitação) e indiretos (afastamento laboral, dependência funcional, uso crônico de analgésicos), contribuindo para maior autonomia, produtividade e custo-efetividade em sistemas de saúde com demanda reprimida por cirurgias eletivas.

O estudo apresenta algumas limitações. O delineamento unicêntrico pode restringir a generalização dos achados para populações com diferentes características demográficas e clínicas. Os critérios de elegibilidade também excluíram pacientes com obesidade grave, comorbidades relevantes ou tratamentos intra-articulares recentes, limitando a extrapolação para casos mais complexos. Ainda assim, apesar do número relativamente modesto de participantes, o poder estatístico foi adequado para detectar diferenças no desfecho primário, em linha com amostras utilizadas em ensaios clínicos prévios na área^{23,29,154}. Ressalta-se, contudo, a perda de 26,7% dos pacientes durante o seguimento, mais acentuada no grupo intervenção, possivelmente relacionada ao alívio precoce dos sintomas e consequente redução da motivação para comparecer às visitas de longo prazo¹⁵⁵.

Outra limitação importante do presente estudo foi a falta de controle rigoroso sobre outros tratamentos conservadores que os pacientes poderiam estar realizando em paralelo à intervenção proposta, como fisioterapia, uso de medicamentos analgésicos ou anti-inflamatórios, e terapias complementares. Embora todos os participantes tenham sido orientados a manter os cuidados habituais e recebido vídeos com exercícios domiciliares padronizados, não houve um acompanhamento

estruturado da adesão ou intensidade dessas práticas ao longo dos 12 meses de seguimento.

Optou-se por não realizar imagem de acompanhamento, uma vez que se hipotetizou que a regeneração tecidual não seria o principal mecanismo envolvido na eficácia clínica do MFAT. Essa decisão é sustentada por estudos anteriores que, mesmo incluindo ressonância magnética seriada, não demonstraram alterações estruturais clinicamente relevantes atribuíveis ao tratamento. Assim, privilegiou-se a avaliação de desfechos centrados no paciente, como dor, função e qualidade de vida, considerados mais diretamente aplicáveis à prática clínica.

Por fim, embora os resultados de 12 meses sejam encorajadores, ainda não se conhece a durabilidade de longo prazo dos efeitos nem o real potencial do MFAT em retardar a necessidade de artroplastia. **Onorato et al. (2024)**²² em estudo prospectivo com seguimento prolongado de 4 anos, identificaram redução clinicamente relevante na dor e função até o término do seguimento. Reportaram também, uma taxa de falha de 32% com necessidade de artroplastia total de joelho nestes pacientes ao longo de todo seguimento, pontuando os limites desta terapia. Outros autores, como **Screpis et al. (2022)**⁸⁶, apesar de identificarem melhora nos escores de EVA e KOOS com 12 meses, aos 24 meses obtiveram resultados menores em uma população com KL grau 4. Logo, muitos dos trabalhos identificaram o potencial duradouro da terapêutica, com o acompanhamento prolongado desses pacientes ao longo dos próximos anos, será possível compreender de forma mais precisa o impacto da terapêutica em termos de preservação articular e avaliar o real benefício sustentado no longo prazo.

7. CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

O presente ensaio clínico randomizado e duplo-cego demonstrou que a infiltração intra-articular de tecido adiposo microfragmentado (MFAT) é um procedimento seguro, reprodutível e eficaz no tratamento da osteoartrite avançada de joelho. Os resultados evidenciaram melhora clinicamente relevante e sustentada da dor, da função e da qualidade de vida por até 12 meses, reforçando o potencial do MFAT como estratégia terapêutica para pacientes em fila de artroplastia que desejam adiar a cirurgia.

8. ANEXOS

8 ANEXOS

Anexo A - RDC nº 214 Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 214, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2018

Dispõe sobre as Boas
Práticas em Células
Humanas para Uso
Terapêutico e pesquisa
clínica, e dá outras
providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 30 de janeiro de 2018, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Ficam estabelecidas as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, nos termos desta Resolução.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 2º Ficam padronizadas as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e em pesquisa clínica, por meio do estabelecimento de requisitos técnico-sanitários mínimos relacionados ao ciclo produtivo de células e Produtos de Terapias Avançadas, com vistas à segurança e à qualidade destes produtos.

Parágrafo único. Células ou Produtos de Terapias Avançadas que não atendam ao disposto nesta Resolução são desqualificados para Uso Terapêutico e em pesquisa clínica.

Seção II

Abrangência

Art. 3º O disposto nesta Resolução aplica-se aos Centros de Processamento Celular e demais estabelecimentos envolvidos no ciclo produtivo de células e Produtos de Terapias Avançadas, conforme os arts. 4º, 5º e 6º desta Resolução.

§ 1º Os laboratórios de processamento de medula óssea e sangue periférico, os bancos de sangue de cordão umbilical e placentário e os centros de tecnologia celular passam a ser denominados Centros de Processamento Celular.

§ 2º Os estabelecimentos de que trata o *caput* deste artigo podem ser públicos ou privados.

Art. 4º São abrangidas por esta Resolução as atividades com:

I – células progenitoras hematopoéticas, para fins de transplante convencional;

II – Produtos de Terapias Avançadas;

III – células humanas que não se enquadram nas condições listadas no art. 5º desta Resolução.

Art. 5º Esta Resolução não se aplica aos procedimentos:

I – que atendem cumulativamente a todos os requisitos a seguir:

a) coleta de células de 1 (um) indivíduo e transplante, infusão ou implante do material no mesmo indivíduo (uso autólogo);

b) durante o mesmo ato cirúrgico ou mesmo procedimento terapêutico;

c) com Manipulação Mínima; e

d) com o objetivo de desempenhar a mesma função de origem.

II – relacionados ao sangue e hemocomponentes, para fins transfusionais e não transfusionais regulamentados por meio de legislação específica;

III – relacionados às células e aos tecidos germinativos, para fins de reprodução humana assistida; ou

IV – relacionados às células para fins de pesquisa básica.

Art. 6º Para efeitos desta Resolução são considerados Produtos de Terapias Avançadas:

I – Produtos de Terapia Celular Avançada;

II – Produtos de Engenharia Tecidual; e

III – Produtos de Terapia Gênica constituídos por ou à base de células.

Seção III

Definições

Art. 7º Para efeitos desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I – Acondicionamento: processo pelo qual as células, os Produtos de Terapias Avançadas e as Amostras Biológicas são colocados em embalagens e rotulados com a finalidade de transporte ou armazenamento, visando à proteção do material, das pessoas e do Ambiente;

II – Ambiente: espaço fisicamente delimitado e especializado para o desenvolvimento de determinada(s) atividade(s), caracterizado por dimensões e instalações diferenciadas, podendo constituir-se de uma Sala ou de uma área;

III – Ambiente Limpo: Sala ou área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetado, construído e utilizado de forma a reduzir a introdução, a geração e a retenção de partículas em seu interior, no qual outros parâmetros relevantes, como, por exemplo, temperatura, umidade e pressão, são controlados conforme necessário;

IV – Amostras Biológicas: sangue, células, fragmentos de tecidos, esfregaços, lavados, entre outros – provenientes de Doadores, de Receptores ou do produto – que serão destinados à realização de exames laboratoriais ou testes de controle de qualidade;

V – Antecâmara: espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser acessadas; a Antecâmara é projetada de forma a ser utilizada para pessoas, materiais ou equipamentos;

VI – Área: Ambiente delimitado, aberto, sem paredes em uma ou mais de uma das faces, que possui condições ambientais específicas; inclui-se nesta definição a cabine de segurança biológica;

VII – Boas Práticas em Células Humanas: parte da Garantia da Qualidade que assegura que as células e os Produtos de Terapias Avançadas sejam consistentemente manipulados e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido;

VIII – Células ou Produtos de Terapias Avançadas Disponibilizados: aqueles liberados para uso, cuja disponibilidade foi comunicada ao profissional interessado em utilizá-los ou ao órgão responsável do Sistema Nacional de Transplantes;

IX – Células ou Produtos de Terapias Avançadas Distribuídos: aqueles que saíram do Centro de Processamento Celular;

X – Centro de Processamento Celular: estabelecimento que possui infraestrutura física, equipamentos, técnicas e recursos humanos, podendo ter como atribuições a captação e seleção de Doadores, incluindo a triagem clínica, social, física e laboratorial, a coleta, identificação, transporte, avaliação, processamento, Acondicionamento, armazenamento e disponibilização de células de origem humana ou Produtos de Terapias Avançadas para Uso Terapêutico, podendo ainda fornecer células ou Produtos de Terapias Avançadas para pesquisa, ensino, treinamento, controle de qualidade ou Validação de processos;

XI – Controle de Mudanças: conjunto de ações que objetivam manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre equipamentos qualificados ou componentes de um equipamento, bem como sobre sistemas, processos ou procedimentos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade das células e Produtos de Terapias Avançadas fornecidos para Uso Terapêutico ou pesquisa clínica;

XII – Dispositivo de Armazenamento: equipamento tal como refrigerador, congelador, freezer, ultra-congelador e contêiner ou outro local de armazenamento definido pelo Centro de Processamento Celular;

XIII – Doador: indivíduo vivo ou falecido cujo corpo é a fonte de obtenção do material biológico;

XIV – Embalagem Intermediária ou Secundária: embalagem colocada entre a Embalagem Interna ou Primária e a Embalagem Externa ou Terciária, com o objetivo de conter a Embalagem Interna ou Primária;

XV – Embalagem Interna ou Primária: embalagem que está em contato direto com as células, Produtos de Terapias Avançadas ou Amostra Biológica, constituindo um recipiente, um envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, que se destina a envasar, manter, cobrir ou empacotar;

XVI – Embalagem Externa ou Terciária: embalagem utilizada exclusivamente para a proteção externa da carga nas operações de movimentação (embarque, desembarque e transporte) e armazenagem;

XVII – Evento Adverso: qualquer ocorrência desfavorável associada ao ciclo produtivo de um produto, desde a atividade de obtenção de células, tecidos e órgãos humanos de Doador vivo ou falecido, incluindo a avaliação do material biológico, o processamento, o armazenamento, a distribuição e uso do produto; as Reações Adversas são tipo de Evento Adverso;

XVIII – Garantia da Qualidade: conjunto de ações organizadas adotadas com o objetivo de garantir que as Células e os Produtos de Terapias Avançadas Disponibilizados possuam a qualidade requerida para seu Uso Terapêutico;

XIX – Liberação Excepcional: fornecimento para uso de células ou Produtos de Terapias Avançadas que não atendam totalmente aos critérios de qualidade e segurança definidos pelo estabelecimento e em desacordo ao previsto em Procedimento Operacional Padrão (POP);

XX – Lote de Células ou de Produto de Terapia Avançada: quantidade específica do Produto Final que se destina a ter caráter e qualidade uniformes, dentro de limites específicos, produzido de acordo com processo único, durante o mesmo ciclo de processamento e, se for o caso, criopreservação, evitando ou impedindo a mistura de células ou Produtos de Terapias Avançadas de dois ou mais tipos ou Doadores;

XXI – Manipulação Mínima: processamento das células ou tecidos que não altera de forma significativa as suas características biológicas, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, o potencial de proliferação e a atividade metabólica. São considerados Manipulação Mínima os atos de cortar, separar, centrifugar, imergir ou preservar em soluções antibióticas, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, criopreservar ou vitrificar, entre outros que atenderem a esta definição;

XXII – Manipulação Extensa: processamento das células e tecidos que altera qualquer de suas características biológicas, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica. É todo processamento de células e tecidos que não configura Manipulação Mínima. Todo tipo de cultivo celular é considerado Manipulação Extensa;

XXIII – Procedimento Operacional Padrão (POP): instrução ou procedimento escrito, devidamente autorizado e controlado, que estabelece instruções detalhadas para a realização de procedimentos específicos no Centro de Processamento Celular e de outras atividades de natureza geral;

XXIV – Produto de Engenharia Tecidual: produto biológico constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que apresenta propriedades que permitam regenerar, reconstituir ou substituir um tecido ou órgão humano, na presença ou não de suporte estrutural constituído por material biológico ou biocompatível, sendo que (a) tenha sido submetido a Manipulação Extensa; e/ou (b) desempenhe no Receptor função distinta da desempenhada no Doador;

XXV – Produto de Terapia Celular Avançada: produto biológico constituído por células humanas ou seus derivados não quimicamente definidos, que possui a finalidade de obter propriedades terapêuticas, preventivas ou de diagnóstico, por meio de seu modo de ação principal de natureza metabólica, farmacológica e/ou imunológica, para uso autólogo ou alogênico em humanos, sendo que (a) tenha sido submetido a Manipulação Extensa; e/ou (b) desempenhe no Receptor função distinta da desempenhada no Doador;

XXVI – Produto de Terapia Gênica Constituído por ou à Base de Células: produto biológico obtido por meio de transferência de material genético *ex vivo* em células humanas, com objetivo terapêutico, preventivo ou de diagnóstico, para uso autólogo ou alogênico em humanos;

XXVII – Produto Final: consiste no produto terminado, que tenha completado todas as fases de produção pelo Centro de Processamento Celular;

XXVIII – Qualificação: conjunto de ações realizadas para fornecer evidências documentadas de que todos os componentes de equipamentos, os materiais e os reagentes críticos usados para a obtenção, a manipulação e a criopreservação das células e Produtos de Terapias Avançadas e que possam afetar a sua qualidade ou segurança funcionem realmente de acordo com o pretendido ou especificado, bem como conduzam aos resultados esperados;

XXIX – Quarentena: período em que as células ou os Produtos de Terapias Avançadas permanecem aguardando: a) o resultado dos testes de triagem laboratorial do Doador; b) o resultado dos testes de controle de qualidade; c) o término do processamento, embalagem, preservação, etiquetagem e assinatura final para liberação; ou d) a definição quanto ao seu destino, no caso de produtos envolvidos em *recall* ou que não atendam às especificações de qualidade definidas pelo Centro de Processamento Celular;

XXX – Queixa Técnica: qualquer notificação de suspeita de alteração ou irregularidade de um produto ou empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, independentemente da ocorrência de dano à saúde individual e coletiva;

XXXI – Rastreabilidade: capacidade de recuperação do histórico, desde a seleção do Doador/paciente e da coleta ou obtenção do material biológico até a liberação para uso do produto que está sendo considerado, por meio de identificações e registros;

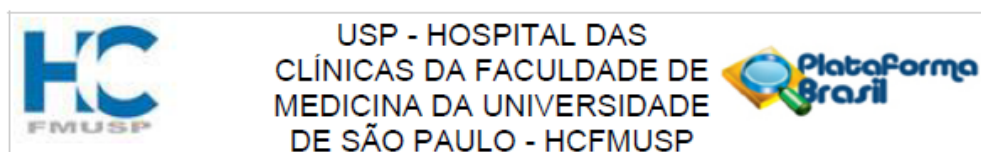
XXXII – Reação Adversa: tipo de Evento Adverso caracterizado por uma resposta não intencional no Doador ou no Receptor, associada aos procedimentos que envolvem a coleta do material biológico ou o Uso Terapêutico de células e Produtos de Terapias Avançadas, que resulte em transmissão de infecções, óbito ou risco à vida, deficiência ou condições de incapacitação, necessidade de intervenção médica ou cirúrgica, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, morbidade, dentre outros;

XXXIII – Receptor: indivíduo que recebe o transplante, a infusão ou o implante de células ou Produtos de Terapias Avançadas;

XXXIV – Responsável Legal: pessoa física que assume legalmente a administração do Centro de Processamento Celular;

XXXV – Responsável Técnico: profissional legalmente habilitado, com formação de nível superior e inscrito no respectivo conselho de classe, que assume a responsabilidade técnica do Centro de Processamento Celular, bem como a responsabilidade final pela qualidade e segurança das células e dos Produtos de Terapias Avançadas fornecidos para Uso Terapêutico e para pesquisa clínica;

Anexo B - Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo randomizado, triplo-cego e controlado para avaliação da eficácia de infiltração intra-articular do aspirado microfragmentado de tecido adiposo autólogo comparado a infiltração intra-articular de corticoesteróides no tratamento da Osteoartrite de Joelho

Pesquisador: Marco Kawamura Demange

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52440821.5.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.259.237

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa do tipo prospectivo, de centro único, triplo-cego, randomizado e controlado. Está contextualizado adequadamente e justifica o objetivo do estudo de forma clara.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia de uma terapia celular de manipulação mínima, o tecido adiposo microfragmentado, por meio de um ensaio clínico controlado, randomizado triplo-cego, comparando a terapêutica em questão com o corticoide no curto e médio prazo

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Dores temporárias no local da retirada de gordura - dores abdominais.

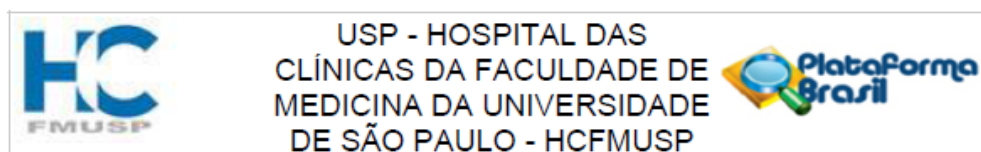
Equimose na região do abdome - "Hematomas roxos na barriga"; dores no(s) joelho(s) que recebe a injeção; sensação de rigidez do(s) joelho(s) que recebe a injeção

Benefícios: Melhora da dor do joelho com osteoartrite; melhora da função do joelho

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo possui relevância clínica pois avaliará a eficácia da infiltração do tecido adiposo no tratamento da osteoartrite de joelho e como hipótese, é que os participantes tratados com tecido

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.259.237

adiposo microfragmentado autólogo apresentarão uma melhora maior na dor e na satisfação com o procedimento do que os participantes tratados com corticoesteróide.

Todas as atividades relacionadas ao estudo serão realizadas no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, incluindo identificação dos pacientes, tratamento e avaliações dos resultados.

Previamente ao começo do tratamento os pacientes serão aleatoriamente alocados para receber uma única injeção intra-articular de tecido adiposo microfragmentado autólogo guiado por ultrassom (10 ml) ou uma única injeção intra-articular guiada por ultrassom de corticoesteróides (2ml de triancinolona hexacetona, diluída em 8ml de soro fisiológico).

Para fins de cegamento todos os pacientes serão submetidos ao procedimento de lipoaspiração, sendo que no grupo controle a gordura será manipulada com o sistema lipogems® para infiltração do tecido adiposo microfragmentado no(s) joelho(s) afetado(s).

Todos os pacientes receberão orientações de exercícios físicos básicos para a manutenção da massa muscular e seguimento conservador.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão adequados e o TCLE foi ajustado conforme solicitação em parecer anterior.

Recomendações:

Sem recomendações

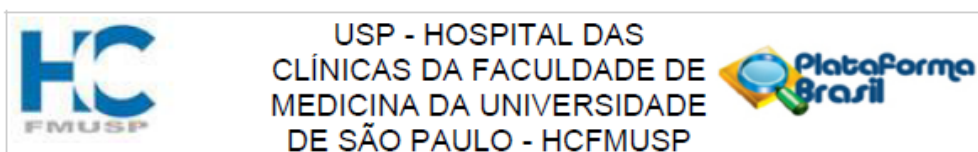
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.259.237

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1818874.pdf	23/12/2021 09:53:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Butturi_alterado.pdf	23/12/2021 09:52:58	Marco Kawamura Demange	Aceito
Outros	carta_resposta_Cappesq_butturi.pdf	23/12/2021 09:48:13	Marco Kawamura Demange	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_infiltracao_intra_articular.pdf	07/10/2021 12:19:58	Marco Kawamura Demange	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_final.docx	07/10/2021 12:19:44	Marco Kawamura Demange	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anuencia_LIM19.pdf	07/10/2021 12:19:31	Marco Kawamura Demange	Aceito
Declaração de Pesquisadores	parecer_do_uso_de_dados_digitais.pdf	07/10/2021 12:19:18	Marco Kawamura Demange	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anuencia_centro_cirurgico.pdf	07/10/2021 12:19:03	Marco Kawamura Demange	Aceito
Declaração de Pesquisadores	protocolo_de_assinaturas.pdf	07/10/2021 12:18:42	Marco Kawamura Demange	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Declaracao_do_Chefe_do_Grupo_do_IOT.pdf	07/10/2021 12:18:24	Marco Kawamura Demange	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_compromisso_doutorado.pdf	07/10/2021 12:18:16	Marco Kawamura Demange	Aceito
Declaração de Pesquisadores	check_list.pdf	07/10/2021 12:18:04	Marco Kawamura Demange	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	07/10/2021 12:17:46	Marco Kawamura Demange	Aceito
Folha de Rosto	FR_infiltracao_articular.pdf	07/10/2021 12:02:49	Marco Kawamura Demange	Aceito

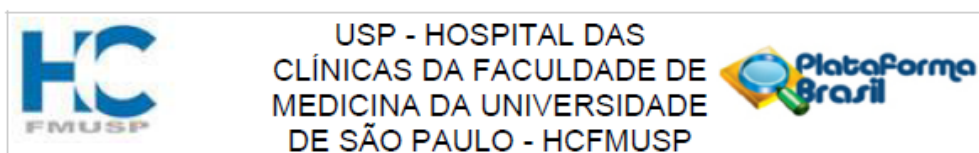
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.259.237

SAO PAULO, 23 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Página 04 de 04

Anexo C -Termo de Consentimento Livre Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: "Estudo triplo-cego, randomizado e controlado para avaliação da eficácia de infiltração intra-articular do aspirado microfragmentado de tecido adiposo autólogo comparado a infiltração intra-articular de corticoesteróides no tratamento da Osteoartrite de Joelho"

Pesquisador principal - Dr. Marco Kawamura Demange, Professor Dr. Grupo Joelho, IOT HC-FMUSP

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar desta pesquisa, "Estudo triplo-cego, randomizado e controlado para avaliação da eficácia de infiltração intra-articular do aspirado microfragmentado de tecido adiposo autólogo comparado a infiltração intra-articular de corticoesteróides no tratamento da Osteoartrite de Joelho".

O objetivo deste estudo é a comparação clínica, laboratorial e radiológica entre dois tratamentos para a Osteoartrite de joelho: A infiltração intra-articular do aspirado microfragmentado de tecido adiposo, comparado a infiltração intrarticular de corticoesteróide.

O(a) Sr.(a) está sendo convidado porque passará por um procedimento para o tratamento de um problema no joelho chamado "Osteoartrite de Joelho".

Para essa pesquisa, todos os pacientes serão submetidos a uma captação de gordura da região do abdome através de uma pequena incisão no umbigo. Você, então, será sorteado para ser tratado com uma injeção dentro do joelho afetado com a sua própria gordura (após um processo de limpeza da gordura que será feito um pouco antes da injeção) ou poderá ser tratado com injeção de um medicamento chamado corticóide no seu joelho(s) afetado(s).

Serão coletadas amostras do líquido do seu joelho (líquido sinovial), antes da aplicação da gordura ou do corticóide no joelho afetado e após 6 meses de seguimento. As amostras de líquido sinovial assim como amostras do tecido gorduroso serão enviadas para análise em laboratório. A retirada de líquido sinovial (líquido do joelho) não afeta o seu tratamento.

Você receberá orientações de exercícios físicos que buscam melhorar seu condicionamento físico e também contribuirá com a melhora das suas dores.

O procedimento será realizado com anestesia local, de modo que não gere dor.

Quando terminar o estudo, após um ano, aos pacientes que receberam corticóide e que não faltarem nas consultas, serão oferecidos o tratamento com a injeção de tecido adiposo microfragmentado. O primeiro procedimento de captação de gordura não interfere em outra captação caso o paciente que tenha recebido no primeiro momento o corticóide tenha desejo da terapia com tecido adiposo após o término do estudo.

Riscos e benefícios:

Benefícios:

Melhora da dor do joelho com osteoartrite

Melhora da função do joelho

Riscos:

Dores temporárias no local da retirada de gordura - dores abdominais.

Equimose na região do abdome - "Hematomas roxos na barriga"

Dores no(s) joelho(s) que recebe a injeção

Sensação de rigidez do(s) joelho(s) que recebe a injeção

Com essa pesquisa, esperamos comparar e assim definir se há benefícios de um tratamento em relação ao outro. Para no futuro oferecer alternativas cada vez melhores aos pacientes com osteoartrite.

Seu acompanhamento clínico em nosso hospital não será afetado pela participação ou não nessa pesquisa, havendo a garantia de liberdade para escolher participar ou não, inclusive com direito de retirar seu consentimento para o estudo em qualquer fase, sem prejuízo ao seu tratamento ou qualquer tipo de penalização.

Seu sigilo e privacidade estão garantidos, e sua identificação não será divulgada.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Este termo será assinado em duas vias, e uma lhe será entregue.

Não haverá despesas para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, está garantido o ressarcimento pelo orçamento dessa pesquisa.

O material coletado será armazenado de acordo com as regras vigentes na duração do estudo, sendo posteriormente descartado. Esse material não será usado em nenhum outro estudo.

Sempre que tiver qualquer dúvida em relação ao estudo, poderá a qualquer momento perguntar para nossa equipe que esclarecerá as questões da melhor forma que puder.

O principal investigador é o Dr. Marco Kawamura Demange, que pode ser encontrado no endereço Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 333, Telefone (11) 2661-6912

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre

em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Fui suficientemente informado a respeito do estudo "Estudo duplo-cego, randomizado e controlado para avaliação da eficácia de infiltração intra-articular do aspirado microfragmentado de tecido adiposo autólogo comparado a infiltração intra-articular de corticoesteróides no tratamento da Osteoartrite de Joelho".

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Marco Kawamura Demange) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (.....) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura legal do participante /representante

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE No : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO No

APTO: BAIRRO:

CIDADE CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL NA-
TUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE No : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO No

APTO: BAIRRO:

CIDADE CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....)

Anexo D - Carta de doação Lipogems



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA F.M.U.S.P.
INSTITUTO DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA



Carta Doação - Lipogems

São Paulo, 13 de abril de 2022

Ao

Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
São Paulo - SP

A/C.: Dr. Bruno Butturi Varone

Ref.: Sistema de processamento de tecido adiposo autólogo Lipogems

A empresa **GEISTLICH PHARMA DO BRASIL COMÉRCIO E SERVIÇOS DE PRODUTOS PARA SAÚDE LTDA**, inscrita no CNPJ/MF sob nº 11.344.677/0001-63, sediada na Avenida Brigadeiro Faria Lima, nº 1461, 13º andar, Conj. 131 e 134, Jardim Paulistano – 01452-002, vem por meio desta apresentar a doação de 30 kits de processamento de tecido adiposo autólogo para o projeto a ser realizado na instituição “Estudo randomizado, triplo-cego e controlado para avaliação da eficácia de infiltração intra-articular do aspirado microfragmentado de tecido adiposo autólogo comparado à infiltração intra-articular de corticoesteróides no tratamento da osteoartrite de joelho”

Kit Lipogems® - valor individual = R\$8.000,00

Doação de 30 unidades, totalizando o valor aproximado da doação de R\$ 240.000,00

Atenciosamente,

POUL HOVE Assinado de forma digital por POUL HOVE
SORENSEN;5 SORENSEN;56147279815
6147279815 Dados: 2022.04.13 13:19:54 -03'00'

Poul Hove Sorensen

Diretor Executivo

Bruno Butturi Varone

Anexo E - Questionários compilados administrados aos pacientes



Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

Check list - Retorno 7 dias

☐ EVA (melhor 0-10 pior): Qual a nota da sua dor ?

☐ ADM Joelho Direito (de __° a __°)

☐ ADM Joelho Esquerdo (de __° a __°)

Anotar intercorrências:

Dor abdominal? Sim ☐ Não ☐

Dor no Joelho? Sim ☐ Não ☐

Outras: _____

☐ Retirar pontos

☐ Retornos: Anotar datas (se já marcadas)

3 meses: _____

6 meses: _____

12 meses: _____

DR. BRUNO BUTTURI VARONE

adiposo.iot@gmail.com

Whatsapp: (11)99816-1081



Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

ED-5D- 5L - Português

Abaixo de cada título, por favor marque O quadrado que melhor descreve sua saúde HOJE.

MOBILIDADE

- Não tenho problemas em andar ☐
- Tenho problemas leves em andar ☐
- Tenho problemas moderados em andar ☐
- Tenho problemas graves em andar ☐
- Sou incapaz de andar ☐

CUIDADOS PESSOAIS

- Não tenho problemas para me lavar ou me vestir ☐
- Tenho problemas leves para me lavar ou me vestir ☐
- Tenho problemas moderados para me lavar ou me vestir ☐
- Tenho problemas graves para me lavar ou me vestir ☐
- Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a ☐

ATIVIDADES HABITUAIS (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- Não tenho problemas em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho problemas leves em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho problemas moderados em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho problemas graves em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Sou incapaz de realizar as minhas atividades habituais ☐

DOR / MAL-ESTAR

- Não tenho dores ou mal-estar ☐
- Tenho dores ou mal-estar leves ☐
- Tenho dores ou mal-estar moderados ☐
- Tenho dores ou mal-estar fortes ☐
- Tenho dores ou mal-estar extremos ☐



Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

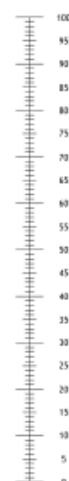
ED-5D- 5L - Português

ANSIEDADE / DEPRESSÃO

- | | |
|--|--------------------------|
| Não estou ansioso/a ou deprimido/a | ☐ |
| Estou levemente ansioso/a ou deprimido/a | ☐ |
| Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a | ☐ |
| Estou muito ansioso/a ou deprimido/a | ☐ |
| Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a | ☐ |

- Nós gostaríamos de saber o quão boa ou ruim a sua saúde está HOJE.
- Esta escala é numerada de 0 a 100.
- 100 significa a melhor saúde que você possa imaginar.
0 significa a pior saúde que você possa imaginar.
- Marque um X na escala para indicar como a sua saúde está HOJE.

A Melhor saúde que você
possa imaginar



A pior saúde que você
possa imaginar

DR. BRUNO BUTTURI VARONE

 adiposo.iot@gmail.com

 Whatsapp: (11)99816-1081



Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

Questionário de satisfação cirúrgica - SSQ-8

Instruções: A seguir está uma lista de perguntas sobre sua satisfação com sua cirurgia.

Toda informação é estritamente confidencial. Suas respostas confidenciais serão usadas apenas para ajudar os médicos a compreender e melhorar o que é importante para os pacientes antes, durante e após a cirurgia. Marque a caixa que melhor responde à pergunta para você.

Obrigado pela ajuda.

1- Quão satisfeito (a) você está com a forma como sua dor foi controlada no hospital após a cirurgia?

☐ Muito Insatisfeito ☐ Insatisfeito ☐ Neutro ☐ Satisfeito ☐ Muito satisfeito

2- Quão satisfeito (a) você está com a forma como sua dor foi controlada quando voltou para casa após a cirurgia?

☐ Muito Insatisfeito ☐ Insatisfeito ☐ Neutro ☐ Satisfeito ☐ Muito satisfeito

3- Quão satisfeito (a) você está com o tempo que levou para retornar às suas atividades diárias, por exemplo, tarefas domésticas ou atividades sociais fora de casa?

☐ Muito Insatisfeito ☐ Insatisfeito ☐ Neutro ☐ Satisfeito ☐ Muito satisfeito

DR. BRUNO BUTTURI VARONE



adiposo.iot@gmail.com



Whatsapp: (11)99816-1081



Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

Questionário de satisfação cirúrgica - SSQ-8

Instruções: A seguir está uma lista de perguntas sobre sua satisfação com sua cirurgia.

Toda informação é estritamente confidencial. Suas respostas confidenciais serão usadas apenas para ajudar os médicos a compreender e melhorar o que é importante para os pacientes antes, durante e após a cirurgia. Marque a caixa que melhor responde à pergunta para você.

Obrigado pela ajuda.

4- Quão satisfeito (a) você está com o tempo que demorou para você retornar ao trabalho?

☐ Muito Insatisfeito ☐ Insatisfeito ☐ Neutro ☐ Satisfeito ☐ Muito satisfeito

5- Quão satisfeito (a) você está com o tempo que levou para retornar à sua rotina normal de exercícios?

☐ Muito Insatisfeito ☐ Insatisfeito ☐ Neutro ☐ Satisfeito ☐ Muito satisfeito

6- Quão satisfeito você está com os resultados da sua cirurgia?

☐ Muito Insatisfeito ☐ Insatisfeito ☐ Neutro ☐ Satisfeito ☐ Muito satisfeito

7- Olhando para trás, se você "tivesse que fazer tudo de novo", você faria a cirurgia de novo?

☐ Muito Insatisfeito ☐ Insatisfeito ☐ Neutro ☐ Satisfeito ☐ Muito satisfeito

8- Você recomendaria esta cirurgia para outra pessoa?

☐ Muito Insatisfeito ☐ Insatisfeito ☐ Neutro ☐ Satisfeito ☐ Muito satisfeito

DR. BRUNO BUTTURI VARONE

 adiposo.iot@gmail.com

 Whatsapp: (11)99816-1081



MEDICINA Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

Questionário KOOS sobre o Joelho

INSTRUÇÕES: Este questionário perguntará sua opinião sobre o seu joelho. Estas informações nos fornecerão dados sobre como você se sente em relação ao seu joelho e até que ponto você consegue realizar suas atividades habituais. Responda a cada pergunta assinalando o quadrado apropriado, apenas um quadrado deve ser escolhido para cada pergunta. Caso não tenha certeza sobre qual resposta escolher, por favor, escolha a que achar mais apropriada.

Sintomas

Estas perguntas devem ser respondidas de acordo com os sintomas do seu joelho durante a **última semana**.

S1. Você tem inchaço no joelho?

Nunca ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Frequentemente ☐ Sempre ☐

S2. Você sente um rangido, estalidos ou ouve qualquer outro tipo de barulho quando movimentar seu joelho?

Nunca ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Frequentemente ☐ Sempre ☐

S3. Seu joelho trava ou prende quando se movimenta?

Nunca ☐ Raramente ☐ Às vezes ☐ Frequentemente ☐ Sempre ☐

S4. Você consegue esticar seu joelho completamente?

Sempre ☐ Frequentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Nunca ☐

S5. Você consegue dobrar seu joelho completamente?

Sempre ☐ Frequentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Nunca ☐

Rigidez

As próximas perguntas dizem respeito à quantidade de rigidez no joelho que você sentiu durante a **última semana**. Rigidez é uma sensação de dificuldade ou lentidão para movimentar seu joelho.

S6. Qual a intensidade da rigidez do seu joelho de manhã ao acordar?

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Grave ☐ Muito Grave ☐

S7. Qual a intensidade da rigidez do seu joelho após sentar, deitar ou descansar no **final do dia**?

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Grave ☐ Muito Grave ☐



Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

Questionário KOOS sobre o Joelho

Dor

P1. Com que frequência você sente dor no joelho?

Nunca	Uma vez por mês	Uma vez por semana	Todos os dias	Sempre
☐	☐	☐	☐	☐

Qual a intensidade de dor no joelho que você sentiu durante a **última semana** para realizar as seguintes atividades?

P2. Girar/mudar de direção sobre o joelho

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

P3. Esticar completamente o joelho

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

P4. Dobrar completamente o joelho

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

P5. Andar sobre uma superfície plana

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

P6. Subir ou descer escadas

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

P7. Na cama durante a noite

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

P8. Sentar-se ou deitar-se

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

P9. Ficar em pé

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

Atividades diárias

As perguntas a seguir são sobre sua função física, ou seja, nos referimos à capacidade de se movimentar e cuidar de si mesmo. Por favor, para cada uma das seguintes atividades indique o grau de dificuldade que você teve na **última semana** por causa do seu joelho.

A1. Descer escadas

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

A2. Subir escadas

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐



Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

Questionário KOOS sobre o Joelho

Para cada uma das seguintes atividades indique o grau de dificuldade que você teve na **última semana** por causa do seu joelho.

A3. Levantar-se de uma posição sentada	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A4. Ficar em pé	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A5. Agachar/abaixar para pegar um objeto	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A6. Andar sobre uma superfície plana	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A7. Entrar ou sair do carro/ônibus	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A8. Fazer compras	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A9. Vestir as meias ou meias-calças	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A10. Levantar-se da cama	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A11. Tirar as meias ou meias-calças	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A12. Deitado na cama (virar-se, manter a posição do joelho)	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A13. Entrar e sair do banho	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A14. Sentar-se	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐
A15. Sentar e levantar do vaso sanitário	Nenhuma ☐	Pouca ☐	Moderada ☐	Grave ☐	Muito Grave ☐



Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

Questionário KOOS sobre o Joelho

Para cada uma das seguintes atividades, indique, por favor, o grau de dificuldade que você teve na **última semana** por causa do seu joelho.

A16. Tarefas domésticas pesadas (mover caixas pesadas, esfregar o chão, etc)

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

A17. Tarefas domésticas leves (cozinhar, tirar o pó, etc)

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

Atividades esportivas e de lazer

As próximas perguntas são sobre suas funções físicas quando realizadas com níveis mais altos de dificuldade. As perguntas devem ser respondidas de acordo com o grau de dificuldade que você teve durante a **última semana** por causa do seu joelho.

SP1. Ficar de cócoras

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

SP2. Correr

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

SP3. Pular

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

SP4. Girar/mudar de direção sobre o seu joelho machucado

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

SP5. Ajoelhar-se

Nenhuma	Pouca	Moderada	Grave	Muito Grave
☐	☐	☐	☐	☐

Qualidade de vida

Q1. Com que frequência você percebe o problema do seu joelho?

Nunca	Uma vez por mês	Uma vez por semana	Todo dia	Constantemente
☐	☐	☐	☐	☐

Q2. Você modificou seu estilo de vida para evitar atividades que poderiam piorar o seu joelho?

Não	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Totalmente
☐	☐	☐	☐	☐

Q3. Até que ponto a falta de confiança no seu joelho te incomoda?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
☐	☐	☐	☐	☐

Q4. Em geral, o seu joelho lhe causa muitos problemas?

Nenhum	Poucos	Alguns	Bastantes	Extremos
☐	☐	☐	☐	☐

Muito obrigado por responder todas as perguntas do questionário.



Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

Questionário WOMAC

Qual a intensidade da sua Dor?

1. Andando no plano

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

2. Subindo ou descendo escadas

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

3. À noite deitado na cama

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

4. Em repouso

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

5. De pé

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

Qual a intensidade da sua rigidez no joelho

(sensação de restrição, dificuldade de movimentação - não é dor.) ?

1. Rigidez pela manhã

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

2. Rigidez ao longo do dia

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa



Protocolo Adiposo X Corticóide

● Paciente:

Questionário WOMAC

Função física - Qual o grau de **difficuldade** que você sente para:

1. Descer escadas

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

2. Subir escadas

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

3. Levantar-se da cadeira

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

4. Ficar de pé

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

5. Inclinar-se até o chão

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

6. Caminhar no plano

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

7. Entrar e sair do carro

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

8. Fazer compras

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

9. Por as meias

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

10. Levantar-se da cama

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

11. Tirar as meias

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

12. Deitado na cama

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

13. Entrar e sair do banho

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

14. Sentado

Sentar e levantar-se

do vaso sanitário

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

16. Atividades domésticas pesadas

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

17. Atividades domésticas leves

☐ Nenhuma ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Forte ☐ Severa

9. REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, Lane NE, Guma M. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):258-75.
2. Sharma L. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2021;384(1):51–9.
3. Xie X, Zhang K, Li Y, Li Y, Li X, Lin Y, Huang L, Tian G. Global, regional, and national burden of osteoarthritis from 1990 to 2021 and projections to 2035: A cross-sectional study for the Global Burden of Disease Study 2021. *PLoS One*. 2025;20(5):e0324296.
4. Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, Orchard J. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):151.
5. Neuprez A, Neuprez AH, Kaux JF, Kurth W, Daniel C, Thirion T, Huskin JP, Gillet P, Bruyère O, Reginster JY. Total joint replacement improves pain, functional quality of life, and health utilities in patients with late-stage knee and hip osteoarthritis for up to 5 years. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):861-71.
6. Santana Lemos C, Magalhães AMM, Saraiva Tuma Dos Reis D, de Andrade AYT, de Almeida KC, Zerbieri Martins F, Reynolds N, Poveda VB. Access to healthcare: waiting time until the surgical procedure. *Ann Med*. 2025;57(1):2452358.
7. Sutherland JM, Crump RT, Chan A, Liu G, Yue E, Bair M. Health of patients on the waiting list: Opportunity to improve health in Canada? *Health Policy*. 2016;120(7):749-57.
8. Carr AJ, Robertsson O, Graves S, Price AJ, Arden NK, Judge A, Beard DJ. Knee replacement. *Lancet*. 2012;379(9823):1331-40.

9. Hunter CW, Deer TR, Jones MR, Chang Chien GC, D'Souza RS, Davis T, Eldon ER, Esposito MF, Goree JH, Hewan-Lowe L, Maloney JA, Mazzola AJ, Michels JS, Layno-Moses A, Patel S, Tari J, Weisbein JS, Goulding KA, Chhabra A, Hassebrock J, Wie C, Beall D, Sayed D, Strand N. Consensus Guidelines on Interventional Therapies for Knee Pain (STEP Guidelines) from the American Society of Pain and Neuroscience. *J Pain Res.* 2022;15:2683-2745.

10. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaber C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149-62.

11. Yang S, Eaton CB, McAlindon TE, Lapane KL. Effects of glucosamine and chondroitin supplementation on knee osteoarthritis: an analysis with marginal structural models. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(3):714-23.

12. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018 Feb;52(3):167-75.

13. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-88.

14. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, Ward RJ. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(19):1967-75.

-
15. Oo WM, Liu X, Hunter DJ. Pharmacodynamics, efficacy, safety and administration of intra-articular therapies for knee osteoarthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(12):1021-32.
 16. Boffa A, Filardo G. Orthobiologics: injectable treatments for knee osteoarthritis. *Clin Sports Med*. 2025;44(3):401-13.
 17. Ragni E, Viganò M, Torretta E, Perucca Orfei C, Colombini A, Tremolada C, Gelfi C, de Girolamo L. Characterization of microfragmented adipose tissue architecture, mesenchymal stromal cell content and release of paracrine mediators. *J Clin Med*. 2022;11(8):2231.
 18. Vezzani B, Shaw I, Lesme H, Yong L, Khan N, Tremolada C, et al. Higher pericyte content and secretory activity of microfragmented human adipose tissue compared to enzymatically derived stromal vascular fraction. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(12):876–86.
 19. Guo B, Sawkulycz X, Heidari N, Rogers R, Liu D, Slevin M. Characterisation of novel angiogenic and potent anti-inflammatory effects of micro-fragmented adipose tissue. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3271.
 20. Caplan AI. Mesenchymal stem cells: time to change the name! *stem cells transl med*. 2017;6(6):1445-51.
 21. Tremolada C, Ricordi C, Caplan AI, Ventura C. Mesenchymal stem cells in lipogems, a reverse story: from clinical practice to basic science. *Methods Mol Biol*. 2016;1416:109-22.
 22. Onorato F, Rucci M, Alessio-Mazzola M, Bistolfi A, Castagnoli C, Formica M, Ferracini R. Autologous microfragmented adipose tissue treatment of knee osteoarthritis demonstrates effectiveness in 68% of patients at 4-year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;144(9):3925-35.

-
23. Ulivi M, Meroni V, Viganò M, Colombini A, Lombardo MDM, Rossi N, Orlandini L, Messina C, Sconfienza LM, Peretti GM, Mangiavini L, de Girolamo L. Micro-fragmented adipose tissue (mFAT) associated with arthroscopic debridement provides functional improvement in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023;31(8):3079-3090.
 24. González-Cubero E, González-Fernández ML, Esteban-Blanco M, Pérez-Castrillo S, Pérez-Fernández E, Navasa N, Aransay AM, Anguita J, Villar-Suárez V. The therapeutic potential of adipose-derived mesenchymal stem cell secretome in osteoarthritis: a comprehensive study. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11287.
 25. Paoletta F, Manferdini C, Gabusi E, Gambari L, Filardo G, Kon E, Mariani E, Lisignoli G. Effect of microfragmented adipose tissue on osteoarthritic synovial macrophage factors. *J Cell Physiol.* 2019;234(4):5044-55.
 26. Nava S, Sordi V, Pascucci L, Tremolada C, Ciusani E, Zeira O, Cadei M, Soldati G, Pessina A, Parati E, Slevin M, Alessandri G. Long-lasting anti-inflammatory activity of human microfragmented adipose tissue. *Stem Cells Int.* 2019;2019:5901479.
 27. Xia J, Minamino S, Kuwabara K, Arai S. Stem cell secretome as a new booster for regenerative medicine. *Biosci Trends.* 2019;13(4):299-307.
 28. Bisicchia S, Bernardi G, Pagnotta SM, Tudisco C. Micro-fragmented stromal-vascular fraction plus microfractures provides better clinical results than microfractures alone in symptomatic focal chondral lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020;28(6):1876-84.
 29. Richter DL, Harrison JL, Faber L, Schrader S, Zhu Y, Pierce C, Watson L, Shetty AK, Schenck RC Jr. Microfragmented adipose tissue injection reduced pain compared with a saline control among patients with symptomatic osteoarthritis of the knee during 1-year follow-up: a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* 2025;41(2):248-60.

-
30. Wu CZ, Shi ZY, Wu Z, Lin WJ, Chen WB, Jia XW, Xiang SC, Xu HH, Ge QW, Zou KA, Wang X, Chen JL, Wang PE, Yuan WH, Jin HT, Tong PJ. Mid-term outcomes of microfragmented adipose tissue plus arthroscopic surgery for knee osteoarthritis: a randomized, active-control, multicenter clinical trial. *World J Stem Cells*. 2023;15(12):1063-76.
 32. Cole BJ, Gilat R, DiFiori J, Rodeo SA, Bedi A. The 2020 NBA Orthobiologics Consensus Statement. *Orthop J Sports Med*. 2021;9(5):23259671211002296.
 33. Lattermann C, Leite CBG, Frisbie DD, Schlegel TS, Bramlage LR, Koch T, Centeno C, Goodrich LR, Johnstone B, Trumper R, Watts A, Little C, Barry F, Guilak F, McIlwraith CW. Orthobiologics in orthopedic applications: a report from the TMI Havemeyer meeting on orthobiologics. *J Cartil Jt Preserv*. 2022;2(3):100055.
 34. Miron RJ, Moraschini V, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Kawase T, Cosgarea R, Jepsen S, Bishara M, Canullo L, Shirakata Y, Gruber R, Ferenc D, Calasans-Maia MD, Wang HL, Sculean A. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25(5):2461-78.
 35. Colberg RE, Jurado Vélez JA, Walsh KP, Fleisig G. Short-term outcomes after pure bone marrow aspirate injection for severe knee osteoarthritis: a case series. *Regen Med*. 2020;15(7):1851-9.
 36. Frank RM, Sherman SL, Chahla J, Dragoo JL, Mandelbaum B; Members of the Biologic Association; Anz AW, Bradley JP, Chu CR, Cole BJ, Farr J, Flanigan DC, Gomoll AH, Halbrecht J, Horsch K, Lattermann C, Leucht P, Maloney WJ, McIntyre LF, Murray I, Muschler GF, Nakamura N, Piuze NS, Rodeo SA, Saris DBF, Shaffer WO, Shapiro SA, Spindler KP, Steinwachs M, Tokish JM, Vangsness CT, Watson JT, Yanke AB, Zaslav KR. Biologic Association Annual Summit: 2020 Report. *Orthop J Sports Med*. 2021;9(6):23259671211015667.
-

-
37. Omran F, Christian M. Inflammatory signaling and brown fat activity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:156.
 38. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(5):E977-86.
 39. Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;318(1-2):69-78.
 40. Argentati C, Morena F, Bazzucchi M, Armentano I, Emiliani C, Martino S. Adipose stem cell translational applications: from bench-to-bedside. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3475.
 41. Gentile P, Piccinno MS, Calabrese C. Characteristics and potentiality of human adipose-derived stem cells (hascs) obtained from enzymatic digestion of fat graft. *Cells*. 2019;8(3):282.
 42. Chun SY, Lim JO, Lee EH, Han MH, Ha YS, Lee JN, Kim BS, Park MJ, Yeo M, Jung B, Kwon TG. Preparation and characterization of human adipose tissue-derived extracellular matrix, growth factors, and stem cells: a concise review. *Tissue Eng Regen Med*. 2019;16(4):385-93.
 43. Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, Olivi E, Pasquinelli G, Valente S, Mendez AJ, Ricordi C, Raffaini M, Tremolada C, Ventura C. A new nonenzymatic method and device to obtain a fat tissue derivative highly enriched in pericyte-like elements by mild mechanical forces from human lipoaspirates. *Cell Transplant*. 2013;22(11):2063-77.
 44. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation*. 1974;17(4):331-40.
 45. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1991;9(5):641-50.

-
46. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7.
 47. Riveiro AR, Brickman JM. From pluripotency to totipotency: an experimentalist's guide to cellular potency. *Development*. 2020;147(16):dev189845.
 48. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2004;7(2):211-28.
 49. Hammer FA, Hölmich P, Nehlin JO, Vomstein K, Blønd L, Hölmich LR, Barfod KW, Bagge J. Microfragmented abdominal adipose tissue-derived stem cells from knee osteoarthritis patients aged 29-65 years demonstrate in vitro stemness and low levels of cellular senescence. *J Exp Orthop*. 2024;11(3):e12056.
 50. Cavallo C, Boffa A, de Girolamo L, Merli G, Kon E, Cattini L, Santo E, Grigolo B, Filardo G. Bone marrow aspirate concentrate quality is affected by age and harvest site. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023;31(6):2140-51.
 51. Caplan AI. What's in a name? *Tissue Eng Part A*. 2010;16(8):2415-7.
 52. Fu Y, Karbaat L, Wu L, Leijten J, Both SK, Karperien M. Trophic effects of mesenchymal stem cells in tissue regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017;23(6):515-28.
 53. Caplan AI. MSCs: The sentinel and safe-guards of injury. *J Cell Physiol*. 2016;231(7):1413-6.
 54. Ceserani V, Ferri A, Berenzi A, Benetti A, Ciusani E, Pascucci L, Bazzucchi C, Coccè V, Bonomi A, Pessina A, Ghezzi E, Zeira O, Ceccarelli P, Versari S, Tremolada C, Alessandri G. Angiogenic and anti-inflammatory properties of micro-fragmented fat tissue and its derived mesenchymal stromal cells. *Vasc Cell*. 2016;8:3.
-

-
55. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng PN, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badylak S, Buhring HJ, Giacobino JP, Lazzari L, Huard J, Péault B. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*. 2008;3(3):301-13.
56. Caplan AI. All MSCs are pericytes? *Cell Stem Cell*. 2008;3(3):229–30.
57. Schofield JD, Weightman B. New knowledge of connective tissue ageing. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1978;12:174-90.
58. Jones DL, Wagers AJ. No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(1):11-21.
59. Kean TJ, Lin P, Caplan AI, Dennis JE. MSCs: Delivery Routes and Engraftment, Cell-Targeting Strategies, and Immune Modulation. *Stem Cells Int*. 2013;2013:732742.
60. Kuroda K, Kabata T, Hayashi K, Maeda T, Kajino Y, Iwai S, Fujita K, Hasegawa K, Inoue D, Sugimoto N, Tsuchiya H. The paracrine effect of adipose-derived stem cells inhibits osteoarthritis progression. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:236.
61. Xu T, Yu X, Yang Q, Liu X, Fang J, Dai X. Autologous micro-fragmented adipose tissue as stem cell-based natural scaffold for cartilage defect repair. *Cell Transplant*. 2019 Dec;28(12):1709-20.
62. Bosetti M, Borrone A, Follenzi A, Messaggio F, Tremolada C, Cannas M. Human lipoaspirate as autologous injectable active scaffold for one-step repair of cartilage defects. *Cell Transplant*. 2016;25(6):1043-56.
63. Kochhar A, Wu I, Mohan R, Condé-Green A, Hillel AT, Byrne PJ, Elisseff JH. A comparison of the rheologic properties of an adipose-derived extracellular matrix biomaterial, lipoaspirate, calcium hydroxylapatite, and cross-linked hyaluronic acid. *JAMA Facial Plast Surg*. 2014;16(6):405-9.
-

64. Carelli S, Messaggio F, Canazza A, Hebda DM, Caremoli F, Latorre E, Grimoldi MG, Colli M, Bulfamante G, Tremolada C, Di Giulio AM, Gorio A. Characteristics and properties of mesenchymal stem cells derived from microfragmented adipose tissue. *Cell Transplant*. 2015;24(7):1233-52.
65. Polancec D, Zenic L, Hudetz D, Boric I, Jelec Z, Rod E, Vrdoljak T, Skelin A, Plecko M, Turkalj M, Nogalo B, Primorac D. Immunophenotyping of a stromal vascular fraction from microfragmented lipoaspirate used in osteoarthritis cartilage treatment and its lipoaspirate counterpart. *Genes (Basel)*. 2019;10(6):474.
66. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada – Resolução n. 214, 7 de fevereiro 2018.
67. Aronowitz JA, Lockhart RA, Hakakian CS. Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue. *Springerplus*. 2015;4:713.
68. Heidari N, Borg TM, Olgiati S, Slevin M, Danovi A, Fish B, Wilson A, Noorani A. Microfragmented adipose tissue injection (MFAT) may be a solution to the rationing of total knee replacement: a prospective, gender-bias mitigated, reproducible analysis at two years. *Stem Cells Int*. 2021;2021:9921015.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada – Resolução n. 508, 27 de maio 2021.
70. Cremona M, Gallazzi M, Rusconi G, Mariotta L, Gola M, Soldati G. State of the art in the standardization of stromal vascular fraction processing. *Biomolecules*. 2025;15(2):199.
71. Trivisonno A, Alexander RW, Baldari S, Cohen SR, Di Rocco G, Gentile P, Magalon G, Magalon J, Miller RB, Womack H, Toietta G. Intraoperative strategies for minimal manipulation of autologous adipose tissue for cell- and tissue-based therapies: concise review. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(12):1265-71.

72. Schipper JAM, van Laarhoven CJHCM, Schepers RH, Tuin AJ, Harmsen MC, Spijkervet FKL, Jansma J, van Dongen JA. Mechanical fractionation of adipose tissue- a scoping review of procedures to obtain stromal vascular fraction. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(10):1175.
73. Ragni E, Viganò M, de Luca P, Pedrini E, de Girolamo L. Adipose-derived stem/stromal cells, stromal vascular fraction, and microfragmented adipose tissue. In: Filardo G, Mandelbaum BR, Muschler GF, Rodeo SA, Nakamura N. *Orthobiologics: injectable therapies for the musculoskeletal system*. New York: Springer, 2022. p. 47-61.
74. Veronesi F, Andriolo L, Salerno M, Boffa A, Giavaresi G, Filardo G. Adipose tissue-derived minimally manipulated products versus platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review of clinical evidence and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023;13(1):67.
75. Tremolada C, Colombo V, Ventura C. Adipose tissue and mesenchymal stem cells: state of the art and lipogems® technology development. *Curr Stem Cell Rep*. 2016;2(3):304-12.
76. Liu P, Gurung B, Afzal I, Santin M, Sochart DH, Field RE, Kader DF, Asopa V. The composition of cell-based therapies obtained from point-of-care devices/systems which mechanically dissociate lipoaspirate: a scoping review of the literature. *J Exp Orthop*. 2022;9(1):103.
77. Panchal J, Malanga G, Sheinkop M. Safety and efficacy of percutaneous injection of lipogems micro-fractured adipose tissue for osteoarthritic knees. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2018;47(11).
78. Barfod KW, Blønd L. Treatment of osteoarthritis with autologous and microfragmented adipose tissue. *Dan Med J*. 2019;66(10):A5565.

-
79. Varone BB, Fuller H, Perini D, Leal DP, Gobbi RG, Demange MK. Micro-fragmented adipose tissue in the knee osteoarthritis under local anesthesia. *Acta Ortop Bras.* 2025;33(1):e287060.
80. Cattaneo G, De Caro A, Napoli F, Chiapale D, Trada P, Camera A. Micro-fragmented adipose tissue injection associated with arthroscopic procedures in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):176.
81. Russo A, Condello V, Madonna V, Guerriero M, Zorzi C. Autologous and micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis. *J Exp Orthop.* 2017;4(1):33.
82. Russo A, Screpis D, Di Donato SL, Bonetti S, Piovan G, Zorzi C. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis: an update at 3 year follow-up. *J Exp Orthop.* 2018;5(1):52.
83. Varone BB, Leal DP, Perini DD, Pagotto VPF, Gobbi RG, Demange MK. Infiltration of micro-fragmented adipose tissue under local anesthesia for knee osteoarthritis treatment is a safe procedure: a case series. *Clinics (Sao Paulo).* 2024;80:100527.
84. Arthurs JR, Desmond CM, TerKonda SP, Shapiro SA. Micro-fragmented adipose tissue for treatment of knee osteoarthritis with Baker's cyst: a case study. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018224426.
85. Van Genechten W, Vuylsteke K, Martinez PR, Swinnen L, Sas K, Verdonk P. Autologous micro-fragmented adipose tissue (MFAT) to treat symptomatic knee osteoarthritis: early outcomes of a consecutive case series. *J Clin Med.* 2021;10(11):2231.
86. Screpis D, Natali S, Farinelli L, Piovan G, Iacono V, de Girolamo L, Viganò M, Zorzi C. Autologous microfragmented adipose tissue for the treatment of knee osteoarthritis: real-world data at two years follow-Up. *J Clin Med.* 2022;11(5):1268.
-

87. Hudetz D, Borić I, Rod E, Jeleč Ž, Kunovac B, Polašek O, Vrdoljak T, Plečko M, Skelin A, Polančec D, Zenić L, Primorac D. Early results of intra-articular micro-fragmented lipoaspirate treatment in patients with late stages knee osteoarthritis: a prospective study. *Croat Med J.* 2019;60(3):227-36.
88. Gobbi A, Dallo I, Rogers C, Striano RD, Mautner K, Bowers R, Rozak M, Bilbool N, Murrell WD. Two-year clinical outcomes of autologous microfragmented adipose tissue in elderly patients with knee osteoarthritis: a multi-centric, international study. *Int Orthop.* 2021;45(5):1179-88.
89. Borg TM, Heidari N, Noorani A, Slevin M, Cullen A, Olgiati S, Zerbi A, Danovi A, Wilson A. Gender-specific response in pain and function to biologic treatment of knee osteoarthritis: a gender-bias-mitigated, observational, intention-to-treat study at two years. *Stem Cells Int.* 2021;2021:6648437.
90. Yu Y, Lu Q, Li S, Liu M, Sun H, Li L, Han K, Liu P. Intra-articular injection of autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of knee osteoarthritis: a prospective interventional study. *J Pers Med.* 2023;13(3):504.
91. Zaffagnini S, Andriolo L, Boffa A, Poggi A, Cenacchi A, Busacca M, Kon E, Filardo G, Di Martino A. Microfragmented adipose tissue versus platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled trial at 2-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2022;50(11):2881-92.
92. Vasso M, Corona K, Capasso L, Toro G, Schiavone Panni A. Intraarticular injection of microfragmented adipose tissue plus arthroscopy in isolated primary patellofemoral osteoarthritis is clinically effective and not affected by age, BMI, or stage of osteoarthritis. *J Orthop Traumatol.* 2022;23(1):7.
93. Ferracini R, Alessio-Mazzola M, Sonzogni B, Stambazzi C, Ursino C, Roato I, Mussano F, Bistolfi A, Furlan S, Godio L, Alotto D, Formica M. Age and synovitis affect the results of the treatment of knee osteoarthritis with microfragmented autologous fat tissue. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023;31(9):3655-64.

94. Giorgini A, Selleri F, Zambianchi F, Cataldo G, Francioni E, Catani F. Autologous micro-fragmented adipose tissue associated with arthroscopy in moderate-severe knee osteoarthritis: outcome at two year follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):963.
95. Bruno AAM, Anzillotti G, De Donato M, Basso M, Tamini J, Dupplicato P, Kon E, Di Matteo B, Arnaldi E. Arthroscopic debridement followed by intra-articular injection of micro-fragmented adipose tissue in patients affected by knee osteoarthritis: clinical results up to 48 months from a prospective clinical study. *J Exp Orthop*. 2025 Jan 17;12(1):e70144.
96. Schiavone Panni A, Vasso M, Braile A, Toro G, De Cicco A, Viggiano D, Lepore F. Preliminary results of autologous adipose-derived stem cells in early knee osteoarthritis: identification of a subpopulation with greater response. *Int Orthop*. 2019;43(1):7-13.
97. Hudetz D, Borić I, Rod E, Jeleč Ž, Radić A, Vrdoljak T, Skelin A, Lauc G, Trbojević-Akmačić I, Plečko M, Polašek O, Primorac D. The effect of intra-articular injection of autologous microfragmented fat tissue on proteoglycan synthesis in patients with knee osteoarthritis. *Genes (Basel)*. 2017;8(10):270.
98. Borić I, Hudetz D, Rod E, Jeleč Ž, Vrdoljak T, Skelin A, Polašek O, Plečko M, Trbojević-Akmačić I, Lauc G, Primorac D. A 24-month follow-up study of the effect of intra-articular injection of autologous microfragmented fat tissue on proteoglycan synthesis in patients with knee osteoarthritis. *Genes (Basel)*. 2019;10(12):1051.
99. Magnanelli S, Screpis D, Di Benedetto P, Natali S, Causero A, Zorzi C. Open-wedge high tibial osteotomy associated with lipogems® intra-articular injection for the treatment of varus knee osteoarthritis - retrospective study. *Acta Biomed*. 2020;91(14-S):e2020022.
100. Malanga GA, Chirichella PS, Hogaboom NS, Capella T. Clinical evaluation of micro-fragmented adipose tissue as a treatment option for patients with meniscus tears with osteoarthritis: a prospective pilot study. *Int Orthop*. 2021;45(2):473-80.

101. Aletto C, Giordano L, Quaranta M, Zara A, Notarfrancesco D, Maffulli N. Short-term results of intra-articular injections of stromal vascular fraction for early knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(1):310.
102. Greenwood V, Clausen P, Matuska AM. Micro-fragmented adipose tissue cellular composition varies by processing device and analytical method. *Sci Rep.* 2022;12(1):16107.
103. Fang C, Patel P, Li H, Huang LT, Wan H, Collins S, Connell TL, Xu H. Physical, biochemical, and biologic properties of fat graft processed via different methods. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(8):e3010.
104. Veronese S, Dai Prè E, Conti G, Busato A, Mannucci S, Sbarbati A. Comparative technical analysis of lipoaspirate mechanical processing devices. *J Tissue Eng Regen Med.* 2020;14(9):1213-26.
105. Leal DP, Fuller H, Varone BB, Moreira da Silva AG, Demange MK, Gobbi RG, Passareli Tirico LE. Microfragmented adipose tissue associated with collagen membrane in the treatment of focal knee cartilage defect. *Arthrosc Tech.* 2024;13(10):103075.
106. Debieux P, Ribeiro GG, Wong KL, Cohen M, Kaleka CC. LIPO-AMIC technique description: autologous matrix induced-chondrogenesis with microfragmented adipose tissue graft. *Arthrosc Tech.* 2024;14(3):103279.
107. Natali S, Screpis D, Romeo M, Magnanelli S, Rovere G, Andrea A, Camarda L, Zorzi C. Is intra-articular injection of autologous micro-fragmented adipose tissue effective in hip osteoarthritis? A three year follow-up. *Int Orthop.* 2023;47(6):1487-92.
108. Entessari M, Oliveira LP. Current evidence on mesenchymal stem cells for hip osteoarthritis: a narrative review. *Regen Med.* 2023;18(9):749-58.
109. Natali S, Screpis D, Patania E, De Berardinis L, Benoni A, Piovan G, Iacono V, Magnan B, Gigante AP, Zorzi C. Efficacy and long-term outcomes of intra-articular

autologous micro-fragmented adipose tissue in individuals with glenohumeral osteoarthritis: a 36-month follow-up study. *J Pers Med*. 2023;13(9):1309.

110. Iacono V, Natali S, Berardinis L, Screpis D, Gigante AP, Zorzi C. Efficacy and duration of intra-articular autologous micro-fragmented adipose tissue in athletes with ankle osteoarthritis: a 36-month follow-up study. *Appl Sci*. 2023;13(15):8983.

111. Randelli PS, Cucchi D, Fossati C, Boerci L, Nocerino E, Ambrogi F, Menon A. Arthroscopic rotator cuff repair augmentation with autologous microfragmented lipoaspirate tissue is safe and effectively improves short-term clinical and functional results: a prospective randomized controlled trial with 24-month follow-up. *Am J Sports Med*. 2022;50(5):1344-57.

112. Meyer-Marcotty M, Batsilas I, Sanders A, Dahmann S, Happe C, Herold C. Lipofilling in osteoarthritis of the finger joints: initial prospective long-term results. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149(5):1139-45.

113. Herold C, Rennekampff HO, Groddeck R, Allert S. Autologous fat transfer for thumb carpometacarpal joint osteoarthritis: a prospective study. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(2):327-35.

114. Ferracini R, Artiaco S, Daghino W, Falco M, Gallo A, Garibaldi R, Tiraboschi E, Guidotti C, Bistolfi A. Microfragmented adipose tissue (M-FATS) for improved healing of surgically repaired achilles tendon tears: a preliminary study. *Foot Ankle Spec*. 2022;15(5):472-8.

115. Russo A, Coco V, Zaffagnini S. The effect of autologous adipose derived mesenchymal stem cell therapy in chronic patellar tendinitis: a case study. *Annal Cas Rep Rev*. 2021;12:1.

116. Laureti S, Gionchetti P, Cappelli A, Vittori L, Contedini F, Rizzello F, Golfieri R, Campieri M, Poggioli G. Refractory complex crohn's perianal fistulas: a role for autologous microfragmented adipose tissue injection. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(2):321-30.

117. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, Pedersen BG, Tencerova M, Kassem M, Krogh K, Lundby L. Efficacy of injection of freshly collected autologous adipose tissue into perianal fistulas in patients with crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2208-16.
118. Saltzman BM, Leroux T, Meyer MA, Basques BA, Chahal J, Bach BR Jr, Yanke AB, Cole BJ. The therapeutic effect of intra-articular normal saline injections for knee osteoarthritis: a meta-analysis of evidence level 1 studies. *Am J Sports Med*. 2017;45(11):2647-53.
119. Zhang W. The powerful placebo effect in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 suppl 120(5):118-23.
120. Murray IR, Chahla J, Wordie SJ, Shapiro SA, Piuze NS, Frank RM, Halbrecht J, Okada K, Nakamura N, Mandelbaum B, Dragoo JL; Biologics Association; Borg-Stein J, Anz A, Gobbi A, Gomoll AH, Cole BJ, Lattermann C, Chu C, Grande DA, Saris DBF, Flanigan D, Kon E, Muschler GF, Malanga GA, Dummer G, Farr J, Tokish JM, Spindler KP, Horsch K, Zaslav K, McIntyre LF, Sgaglione NA, Sherman SL, Rodeo S, Awan TM, Vangsness CT. Regulatory and ethical aspects of orthobiologic therapies. *Orthop J Sports Med*. 2022;10(11):23259671221101626.
121. Varone BB, Demange MK. RBR-9bsf32r Comparative clinical trial between intra-articular corticosteroid infiltration or microfragmented adipose tissue in knee [registro ensaio clínico]. *Rebec-Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos*; 2022.
122. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
123. Furtado RNV, Machado FS, Luz KRD, Santos MFD, Konai MS, Lopes RV, Natour J. Intra-articular injection with triamcinolone hexacetonide in patients with rheumatoid arthritis: prospective assessment of goniometry and joint inflammation parameters. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(2):115-21.

124. Lomonte ABV. Eficácia da infiltração intra-articular de triancinolona hexacetona versus acetato de metilprednisolona na osteoartrite de joelho: um estudo randomizado, duplo cego de 24 semanas [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2015.
125. Klein JA. Tumescence technique: tumescent anesthesia & microcannular liposuction. Missouri: Mosby, 2000. 470 p.
126. Dixit VV, Wagh MS. Unfavourable outcomes of liposuction and their management. Indian J Plast Surg. 2013;46(2):377-92.
127. Danilla S, Babaitis RA, Jara RP, Quispe DA, Andrades PR, Erazo CA, Albornoz CR, Sepulveda SL. High-definition liposculpture: what are the complications and how to manage them? Aesthetic Plast Surg. 2020;44(2):411-8.
128. Consórcio REDCap-Brasil. REDCap v15.5.9: Sistema de captura eletrônica de dados para pesquisa clínica. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP; 2025.
129. CClement ND, Bardgett M, Weir D, Holland J, Gerrand C, Deehan DJ. What is the minimum clinically important difference for the WOMAC index after TKA? Clin Orthop Relat Res. 2018;476(10):2005-14.
130. Roos EM, Lohmander LS. The knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:64.
131. Eckhard L, Munir S, Wood D, Talbot S, Brighton R, Walter WL, Baré J. Minimal important change and minimum clinically important difference values of the KOOS-12 after total knee arthroplasty. Knee. 2021;29:541-6.
132. Nishimoto J, Tanaka S, Inoue Y, Tanaka R. Minimal clinically important differences in short-term postoperative knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) after total knee arthroplasty: a prospective cohort study. JOTR. 2024;31(1):15-20.

133. Hjerstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(6):1073-93.
134. Stauffer ME, Taylor SD, Watson DJ, Peloso PM, Morrison A. Definition of nonresponse to analgesic treatment of arthritic pain: an analytical literature review of the smallest detectable difference, the minimal detectable change, and the minimal clinically important difference on the pain visual analog scale. *Int J Inflam*. 2011;2011:231926.
135. EuroQol Group. EQ-5D-5L. Rotterdam: EuroQol; 2021. Disponível em: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>.
136. Haff RE, Stoltzfus J, Lucente VR, Murphy M. The surgical satisfaction questionnaire (SSQ-8): a validated tool for assessment of patient satisfaction following surgery to correct prolapse and/or incontinence. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(6):S49–50.
137. Henry LE, Aneizi A, Nadarajah V, Sajak PM, Stevens KN, Zhan M, Gilotra MN, Packer JD, Henn RF 3rd. Preoperative expectations and early postoperative met expectations of extremity orthopaedic surgery. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(suppl 5):S829-36.
138. Maltenfort M. CORR Insights®: what is the minimum clinically important difference for the WOMAC index after TKA? *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(10):2015-6.
139. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.

-
140. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof.* 2021;18:17.
 141. Sealed Envelope. Randomisation and online databases for clinical trials. London: Sealed Envelope; 2023. Disponível em: www.sealedenvelope.com.
 142. Social Science Statistics. Z Score calculator for 2 poulation proportions. Disponível em: <https://www.socscistatistics.com/tests/ztest/default2.aspx>.
 143. Social Science Statistics. T-Test calculator for 2 independent means. Disponível em: <https://www.socscistatistics.com/tests/studentttest/default2.aspx>.
 144. Hong Z, Chen J, Zhang S, Zhao C, Bi M, Chen X, Bi Q. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial. *Int Orthop.* 2019;43(5):1123-34.
 145. Mantse L. Liposuction under local anesthesia: a retrospective analysis of 100 patients. *J Dermatol Surg Oncol.* 1987;13(12):1333-8.
 146. ElAbd R, Richa Y, Pouramin P, Dow T, AlNesef M, Safran T, Gilardino M, Samargandi OA. The effect of tranexamic acid administration during liposuction on bleeding complications and ecchymosis: a systematic review. *Aesthet Surg J.* 2025;45(2):171-9.
 147. Wolf Y, Skorocho R, Kwartin S, Shapira L. Tranexamic acid irrigation in liposuction: a double-blind, half-body, randomized, placebo-controlled trial. *Aesthetic Plast Surg.* 2023;47(6):2525-32.
 148. Arora G, Degala S, Dasukil S. Efficacy of buffered local anaesthetics in head and neck infections. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019;57(9):857-60.
 149. Stanciu N, Heidari N, Slevin M, Ujlaki-Nagi AA, Trâmbițaș C, Arbănași EM, Russu OM, Melinte RM, Azamfirei L, Brînzaniuc K. Predicting long-term benefits of

micro-fragmented adipose tissue therapy in knee osteoarthritis: three-year follow-up on pain relief and mobility. *J Clin Med*. 2025;14(13):4549.

150. Collins NJ, Prinsen CA, Christensen R, Bartels EM, Terwee CB, Roos EM. Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS): systematic review and meta-analysis of measurement properties. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(8):1317-29.

151. da Costa BR, Saadat P, Basciani R, Agarwal A, Johnston BC, Jüni P. Visual Analogue Scale has higher assay sensitivity than WOMAC pain in detecting between-group differences in treatment effects: a meta-epidemiological study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(3):304-12.

152. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):46-54.

153. Zhang W, Robertson J, Jones AC, Dieppe PA, Doherty M. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1716-23.

154. Jones IA, Wilson M, Togashi R, Han B, Mircheff AK, Thomas Vangsness C Jr. A randomized, controlled study to evaluate the efficacy of intra-articular, autologous adipose tissue injections for the treatment of mild-to-moderate knee osteoarthritis compared to hyaluronic acid: a study protocol. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):383.

155. Somerson JS, Bartush KC, Shroff JB, Bhandari M, Zelle BA. Loss to follow-up in orthopaedic clinical trials: a systematic review. *Int Orthop*. 2016;40(11):2213-19.