

ReCell® combinado com enxerto de pele em malha no tratamento de queimaduras agudas: uma revisão sistemática e meta-análise

ReCell® combined with meshed skin graft in the treatment of acute burn injuries: a systematic review and meta-analysis

Rafael Dib Possiedi¹, Bruce Charles Friedman^{2,3}, Francesco Mazzarone⁴, Marcelo AF Ribeiro Jr⁵, Lee Seng Khoo⁶.

RESUMO

Introdução: As lesões por queimaduras estão frequentemente associadas à hospitalização prolongada, infecções e formação de cicatrizes hipertróficas. O enxerto de pele de espessura parcial (STSG) é amplamente utilizado como padrão terapêutico, apesar de suas limitações.

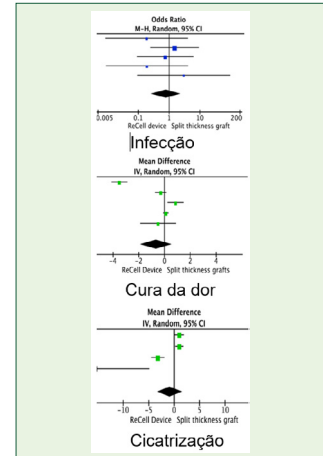
Objetivo: Avaliar a eficácia clínica do ReCell® - uma tecnologia de coleta autóloga de células da pele - combinado com enxertos de pele em malha, em comparação ao STSG convencional no tratamento de queimaduras agudas.

Método: Realizou-se busca sistemática nas bases PubMed, Embase e Scopus, abrangendo o período de janeiro de 2000 a abril de 2025. Os estudos foram selecionados por 2 revisores independentes com base em critérios de elegibilidade predefinidos. Os desfechos primários e secundários - tempo de cicatrização, dor (escala visual analógica) e taxa de infecção - foram analisados por meta-análise utilizando o modelo de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel.

Resultado: Entre os 56 estudos inicialmente identificados, 7 ensaios clínicos randomizados ou quase-randomizados foram incluídos. A análise agrupada não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre ReCell® e o STSG convencional em nenhum dos desfechos avaliados.

Conclusão: ReCell® representa alternativa promissora e potencialmente menos invasiva ao enxerto de espessura parcial no tratamento cirúrgico de queimaduras agudas. No entanto, os dados atuais não demonstram superioridade clínica em relação à técnica convencional. São necessários estudos adicionais, de alta qualidade e conduzidos de forma independente, para esclarecer seu papel terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Queimaduras. Enxerto de pele. Enxerto de espessura parcial. Células autólogas. Recell. Cicatrização de feridas. Ensaios clínicos randomizados. Meta-análise.



Mensagem Central

As queimaduras geralmente resultam em hospitalização prolongada, desfiguração e comprometimento funcional. Embora o enxerto de pele de espessura parcial continue sendo o padrão de tratamento, ele é frequentemente associado a complicações como infecção e cicatrizes hipertróficas. O uso de ReCell® - um dispositivo autólogo de coleta de células da pele - em combinação com enxertos de pele em malha apresenta uma abordagem alternativa promissora para o tratamento cirúrgico de queimaduras agudas.

Perspectiva

O ReCell®, um dispositivo autólogo de coleta de células da pele, representa uma nova abordagem para o tratamento de cicatrizes e queimaduras agudas. É mais simples, mais econômico e menos demorado em comparação com o enxerto de pele convencional de espessura parcial, que continua sendo o padrão atual de tratamento. No entanto, as evidências atuais são limitadas e mais ensaios clínicos de alta qualidade conduzidos de forma independente são necessários para estabelecer sua eficácia. Nesta análise, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o ReCell® e o enxerto padrão em termos de desfechos clínicos importantes.

ABSTRACT

Background: Burn injuries often result in prolonged hospitalization, infection, and hypertrophic scarring. Split-thickness skin grafting (STSG) remains the standard of care but is associated with notable limitations.

Objective: To evaluate the clinical efficacy of ReCell® - an autologous skin cell harvesting technology - combined with meshed skin grafts, compared to conventional STSG in the treatment of acute burns.

Method: Systematic search was conducted across PubMed, Embase, and Scopus for articles published between January 2000 and April 2025. Studies were independently screened by 2 reviewers based on predefined eligibility criteria. Primary and secondary outcomes - including wound healing time, pain (visual analogue scale), and infection rates - were analyzed using a Mantel-Haenszel random-effects meta-analysis.

Result: From 56 identified records, 7 randomized or quasi-randomized controlled trials were included. Pooled analyses revealed no statistically significant differences between ReCell® and conventional STSG across all outcomes.

Conclusion: ReCell® is a promising and potentially less invasive alternative to standard split-thickness grafting in the surgical management of acute burns. However, current evidence does not demonstrate superiority in clinical outcomes. Further high-quality, independently conducted randomized trials are needed to clarify its role.

KEYWORDS: Burns. Skin grafting. Split-thickness skin grafts. Autologous skin cell suspension. ReCell device. Wound healing. Infection. Pain. Randomized controlled trials. Systematic review. Non-cultured skin cell suspension.

¹Doctor Without Borders, Brussels, Belgium;

²Georgia Regents, University of Augusta, Augusta, GA, United States;

³Still Burn Center, Doctor's Hospital of Augusta, Augusta, GA, United States;

⁴Post-Graduation Course in Plastic Surgery, Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro and Carlos Chagas Institute, Rio de Janeiro, RJ, Brazil;

⁵Professor of Surgery, University of Maryland, R Adams Cowley Shock Trauma Center, Baltimore, MD, USA;

⁶Skin Check Malaysia Clinic, Selangor, Malaysia

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 19/01/2025 | Aceito em: 23/04/2025 | Data de publicação: 09/05/2025 | Correspondência: rpossiedi@gmail.com | Editor Associado: Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas

Como citar:

Possiedi RD, Friedman BC, Mazzarone F, Ribeiro Jr MAF, Khoo LS. ReCell® combinado com enxerto de pele em malha no tratamento de queimaduras agudas: uma revisão sistemática e meta-análise. BioSCIENCE. 2025;83:e00011

INTRODUÇÃO

As queimaduras são um grande problema de saúde pública global, responsável por aproximadamente 180.000 mortes anualmente, predominantemente em países de baixa e média renda, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).¹ Além da mortalidade, as queimaduras não fatais são uma das principais causas de morbidade, muitas vezes resultando em hospitalização prolongada, desfiguração e incapacidade permanente. Somente na Índia, mais de 1 milhão de pessoas sofrem queimaduras moderadas a graves a cada ano.¹ Nos Estados Unidos, quase 486.000 indivíduos procuram atendimento médico para queimaduras anualmente, levando a cerca de 40.000 hospitalizações e 3.400 mortes.^{2,3} De acordo com a Agency for Healthcare Research and Quality, houve mais de 130.000 visitas ao pronto-socorro e 40.000 internações hospitalares relacionadas a queimaduras em 2013.³ O impacto econômico é substancial, com custos anuais estimados de saúde direta atingindo US\$ 1,5 bilhão nos EUA e US\$ 5 bilhões adicionais atribuídos à perda de produtividade.² Esses números ressaltam a necessidade premente de modalidades de tratamento eficazes, acessíveis e econômicas para queimaduras agudas e crônicas.

O enxerto de pele de espessura parcial (STSG) continua sendo a técnica reconstrutiva mais comumente usada para lesões de pele e tecidos moles. Envolve a colheita de toda a epiderme e uma parte da derme, mas isso cria uma ferida secundária no local doador. Os pacientes geralmente sentem dor, cicatrização retardada, infecção, resultados cosméticos ruins e qualidade de vida reduzida.⁴ Queimaduras de espessura parcial, que danificam toda a epiderme e profundidades variadas da derme, às vezes podem reepitelizar sem intervenção cirúrgica. A reepitelização começa dentro de 24 h após a lesão.⁵

ReCell® (Avita Medical, Valencia, CA, EUA) é um dispositivo autólogo de coleta de células da pele que foi desenvolvido como um tratamento inovador para queimaduras térmicas agudas. Ele isola as células regenerativas de pequena biópsia de pele, que são então aplicadas no leito da ferida para promover rápida reepitelização.⁶ ReCell® é aprovado pela FDA para uso em pacientes com 18 anos ou mais com queimaduras térmicas agudas e pode ser usado em combinação com autoenxertos em malha, particularmente para queimaduras profundas de espessura parcial.

O conceito fundamental do ReCell® é baseado no trabalho de Stoner e Wood,⁷ que demonstraram que suspensões de células autólogas da pele não cultivadas podem alcançar o fechamento de feridas em longo prazo sem expansão laboratorial. O dispositivo inclui um sistema proprietário de enzimas e tampões, instrumentos cirúrgicos estéreis e um aplicador de spray. Além de queimaduras, tem sido usado de forma eficaz para feridas crônicas, cicatrizes hipopigmentadas, vitiligo e grandes nevos melanocíticos congênitos.⁸

Estudos anteriores sugerem que o ReCell® é

método viável, simples e seguro para a administração de suspensões de células epidérmicas autólogas não cultivadas. Pode oferecer vantagens em termos de simplicidade processual, custo reduzido e aplicação mais rápida, sem exigir infraestrutura laboratorial sofisticada.⁸

Dada a busca contínua por modalidades de tratamento que reduzam a dor, minimizem o risco de infecção e melhorem a cicatrização, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados e quasi-randomizados para avaliar a eficácia do ReCell® combinado com enxertos de pele em malha para o tratamento de queimaduras agudas.

Portanto, o objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia do ReCell® em combinação com enxertos de pele em malha em comparação com as abordagens convencionais de tratamento em pacientes com queimaduras agudas.

MÉTODO

Fontes de dados e estratégia de pesquisa

A estratégia de busca foi desenvolvida de acordo com o protocolo de meta-análise, com foco na identificação de estudos relevantes que avaliaram o uso do ReCell® em pacientes com queimaduras. Tanto os termos de texto livre quanto o vocabulário controlado (termos MeSH) foram empregados. Os termos de pesquisa de texto livre incluíam "ReCell®", "reparo de pele em malha" e "enxerto de pele de espessura dividida", combinados usando o operador booleano OR. Estes foram então cruzados com "lesão por queimadura" usando o operador booleano AND.

As buscas controladas de vocabulário utilizaram os termos do Medical Subject Headings (MeSH): "dispositivo ReCell®", "enxerto de pele em malha", "enxerto de pele de espessura parcial" e "lesão por queimadura". As pesquisas foram realizadas no PubMed, Embase e Scopus, abrangendo literatura publicada de 1º de janeiro de 2000 a 1º de abril de 2025.

Além disso, as listas de referências de todos os artigos incluídos foram revisadas manualmente para identificar outros estudos elegíveis. Os títulos e resumos dos artigos identificados foram selecionados de forma independente por 2 revisores. Revisões de texto completo foram então realizadas para determinar a elegibilidade. As divergências durante o processo de triagem ou seleção foram resolvidas por meio de discussão ou julgadas por um terceiro revisor independente.

Foram incluídos estudos que atendessem aos seguintes critérios: 1) publicados em inglês; 2) envolveu participantes humanos com queimaduras agudas; 3) avaliaram o uso de ReCell® combinado com enxertos de pele em malha como modalidade de tratamento; e 4) relataram desfechos clínicos relevantes, como cicatrização de feridas, controle da dor, recuperação funcional ou segurança. Publicações de pesquisa não originais, incluindo revisões, editoriais e relatos de casos, foram excluídas. A seleção dos estudos seguiu a estrutura PICO, conforme detalhado na Tabela 1.

TABELA 1 — Critérios de inclusão e exclusão para seleção de estudos na meta-análise ReCell®

| | Inclusão | Exclusão |
|-------------------|--|--|
| Participantes | Humanos de todas as faixas etárias com queimaduras de espessura parcial ou feridas no local doador de enxerto de pele de espessura parcial | Estudos em animais |
| Intervenção | Suspensão autóloga de células da pele derivada do dispositivo ReCell® Enxertos de pele de espessura parcial | Utilização de células autólogas da pele não preparadas em suspensão; autoenxertos epiteliais cultivados; tratamentos para outras condições além de queimaduras |
| Comparador | Estudos que avaliam a reepitelização da ferida, dor e desfechos de infecção secundária | Estudos sem tratamento padrão ou comparadores baseados em enxerto de pele |
| Resultados | Cicatrização de feridas, alívio da dor, taxas de infecção | Estudos que relatam apenas desfechos relacionados ao custo |
| Desenho do estudo | Ensaio clínico randomizado (incluindo ECRs cruzados e pilotos) | Delineamentos não randomizados: editoriais, pesquisas, revisões sistemáticas, estudos observacionais, estudos quase-experimentais, estudos em animais |
| Prazo | Estudos publicados de 1975 a 2025 | Estudos publicados antes de 1975 |

Protocolo e relatórios

Este estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).⁹ Um resumo da metodologia, incluindo o número de estudos recuperados de cada base de dados, a estratégia de busca aplicada e os motivos de exclusão do estudo, é apresentado na Figura 1 como um fluxograma PRISMA.

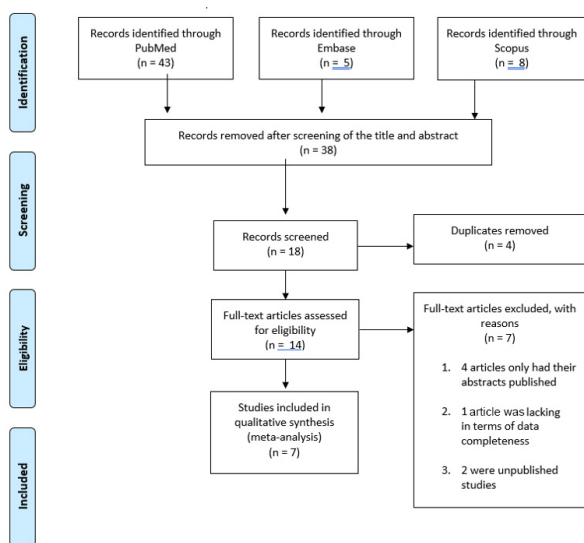


FIGURA 1 — Fluxograma PRISMA

O objetivo principal desta revisão foi avaliar a eficácia da suspensão autóloga de células da pele derivada do ReCell® em comparação com o enxerto de pele de espessura parcial na aceleração da reepitelização

da ferida em pacientes com queimaduras agudas de espessura parcial. O objetivo secundário foi avaliar as diferenças na dor aguda, nas taxas de infecção e na necessidade de novas intervenções cirúrgicas entre as duas modalidades de tratamento.

Extração de dados e avaliação de risco de viés

Um formulário padronizado de extração de dados foi usado para coletar informações sobre as características do estudo, dados demográficos dos pacientes, detalhes da intervenção, medidas de resultados e resultados. Dois revisores independentes realizaram a extração dos dados, resolvendo discrepâncias por meio de discussão ou adjudicação de terceiros quando necessário. O risco de viés foi avaliado para cada ensaio clínico randomizado usando a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0), que avalia 5 domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de desfechos ausentes, medição de desfechos e seleção de resultados relatados. Um resumo dessas avaliações é apresentado na Tabela 2.

Síntese de dados e análise estatística

Os dados extraídos foram analisados usando o RevMan versão 5.³ Dada a heterogeneidade substancial entre os estudos incluídos ($I^2 > 50\%$), foi aplicado um modelo de efeitos aleatórios. Para cada desfecho, os tamanhos de efeito combinados foram calculados e apresentados como risco relativo (RR) com intervalos de confiança (ICs) de 95%. Os resultados foram visualizados usando gráficos de floresta para os principais desfechos, incluindo cicatrização completa de feridas, escores de dor e taxas de infecção.

Registro de protocolo

Esta revisão sistemática e meta-análise foi registrada prospectivamente no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número de registro CRD420251037574.

RESULTADO

Resultados da pesquisa e características do estudo

Um total de 56 artigos foram identificados por meio de buscas no PubMed, Embase e Scopus. Após triagem de título/resumo e avaliação do texto completo por 2 revisores independentes, 7 estudos atenderam aos critérios de inclusão. Esses estudos envolveram coletivamente 903 participantes com queimaduras superficiais ou profundas de espessura parcial.

Quatro estudos^{4,7,11,14} empregaram um desenho dentro

TABELA 2 — Resumo da avaliação do risco de viés (RoB 2.0) para os estudos incluídos

| Estudar | Processo de randomização | Desvios das intervenções pretendidas | Dados de resultados ausentes | Mensuração do resultado | Seleção do resultado relatado | Risco global de enviesamento |
|---|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Gravante, 2007 ¹⁰ | Algumas preocupações | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações |
| Holmes, 2018 (Queimaduras) ⁷ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| Holmes, 2018 (JBCR) ¹¹ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| Sood, 2015 ¹² | Alto | Algumas preocupações | Alto | Baixo | Algumas preocupações | Alto |
| Hu, 2017 ⁴ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| Park, 2013 ¹³ | Alto | Algumas preocupações | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Alto |
| Madeira, 2012 ¹⁴ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |

do sujeito no qual os pacientes receberam tratamentos com ReCell® e enxerto de pele de espessura parcial (STSG) em diferentes áreas da ferida, servindo como seu próprio controle. No total, 296 queimaduras foram tratadas com o dispositivo ReCell®, enquanto 607 feridas receberam STSG convencional

Os estudos avaliaram os resultados, incluindo escores de dor, tempo para completar a reepitelização e taxas de infecção pós-tratamento. As características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 3.

TABELA 3 — Características dos estudos incluídos

| Nome do estudo | Tamanho da amostra | Intervenção no local de controle | Intervenção experimental no local |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|---|
| Gravante et al. 2007 ¹⁰ | 82 | Enxerto de pele de espessura parcial | Dispositivo ReCell |
| Holmes JH et al. 2018 ¹¹ | 166 | Enxerto de pele de espessura parcial | Enxerto de pele de espessura parcial em malha + suspensão autóloga de células da pele (usando o dispositivo ReCell) |
| Sood et al. 2015 ¹² | 20 | Enxerto de pele de espessura parcial | Dispositivo ReCell |
| Hu et al. 2017 ⁴ | 106 | Enxerto de pele de espessura parcial | Suspensão autóloga de células da pele (usando o dispositivo ReCell) |
| Wood et al. 2012 ¹⁴ | 9 | Enxerto de pele de espessura parcial | Dispositivo ReCell |
| Holmes et al. 2018 ⁷ | 60 | Enxerto de pele de espessura parcial | Dispositivo ReCell |
| Park et al. 2013 ¹³ | 460 | Enxerto de pele de espessura parcial | Dispositivo ReCell |

Desfecho primário

Cicatrização pós-tratamento^{4,7,10,14}

Quatro estudos avaliaram o tempo para completar a cicatrização de queimaduras, definido como >95% de reepitelização da área de superfície corporal total (TBSA) afetada. Conforme mostrado no gráfico de floresta (Figura 2), não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de cicatrização entre os grupos ReCell® e enxerto de pele parcial (STSG). A diferença média combinada, calculada usando o modelo de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel, foi de -0,85 dias (IC 95%: -3,29 a 1,58; p = 0,49; Z = 0,69), indicando durações de cicatrização comparáveis em ambas as modalidades de tratamento.

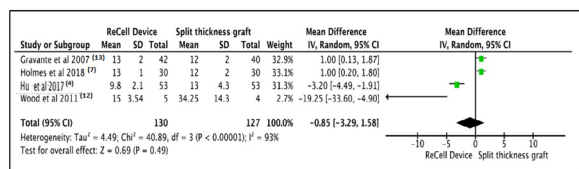


FIGURA 2 — Análise combinada do tempo para completar a reepitelização

Desfechos secundários

Escores de dor^{4,10,12,14}

A dor pós-tratamento foi avaliada por meio da Escala Visual Analógica (EVA), uma ferramenta de 10 pontos em que 0 indica ausência de dor e 10 representa a pior dor imaginável. Conforme mostrado no gráfico de floresta (Figura 3), a análise agrupada não demonstrou diferença estatisticamente significativa nos escores de dor

entre os grupos ReCell® e enxerto de pele de espessura parcial. A diferença média foi de -0,67 (IC 95%: -1,91 a 0,58; p = 0,29; Z = 1,05), indicando níveis de dor comparáveis em ambas as modalidades de tratamento.

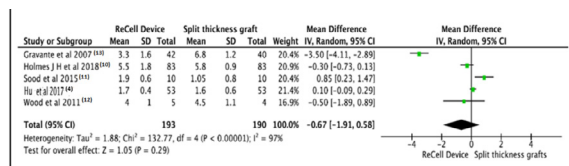


FIGURA 3 — Gráfico de floresta comparando a intensidade da dor entre ReCell® e STSG

Incidência de infecção^{4,7,11,13,14}

A infecção da ferida por queimadura (BWI) é um indicador-chave da eficácia do tratamento. É tipicamente definida como colonização bacteriana do local da queimadura, geralmente por cocos gram-positivos - comensais comuns da pele - que invadem o leito da ferida em 48 h. A BWI está associada a internações hospitalares prolongadas e à necessidade de antibioticoterapia intensificada.

Cinco estudos avaliaram a incidência de infecção após o tratamento. Conforme mostrado no gráfico de floresta (Figura 4), a análise agrupada não revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ReCell® e enxerto de pele de espessura parcial (STSG). A razão de chances, calculada usando o modelo de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel, foi de 0,79 (IC 95%: 0,26 a 2,37; p = 0,67; Z = 0,43), indicando taxas de infecção semelhantes em ambos os braços.

Em 4 dos estudos incluídos, os participantes serviram como seus próprios controles, recebendo tratamentos ReCell® e STSG em diferentes áreas da ferida. Embora esse design dentro do sujeito facilite a comparação direta, ele pode introduzir viés devido à falta de randomização em nível individual.

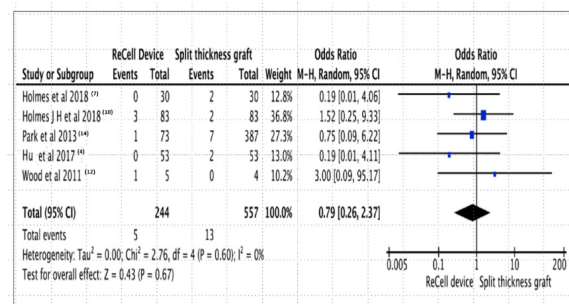


FIGURA 4 — Gráfico de floresta das taxas de infecção pós-tratamento

Exploração da heterogeneidade e viés de publicação

A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi avaliada usando a estatística I² e o teste de Egger. Para avaliar o potencial viés de publicação, foram construídos gráficos de funil invertido para cada resultado (Figura 5A-C). Heterogeneidade substancial foi observada, com valores de I² de 97% para escores de dor e 93% para cicatrização completa, indicando alto grau de variabilidade entre os estudos incluídos.

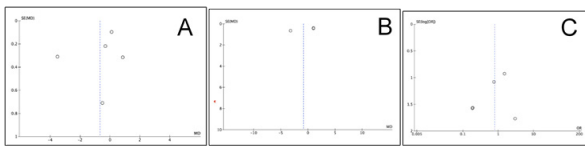


FIGURA 5 — Gráficos de funil para: A) escore de dor; B) cicatrização completa; C) incidência de infecção

Certeza da evidência (avaliação GRADE)

Para avaliar a força e a confiabilidade dos achados, a abordagem GRADE foi aplicada a cada um dos desfechos primários. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa tanto para a cicatrização da ferida quanto para a dor pós-tratamento devido a sérias preocupações relacionadas ao risco de viés, alta inconsistência ($I^2 > 90\%$), estimativas imprecisas com amplos intervalos de confiança e potencial viés de publicação. Para o desfecho da infecção, a certeza foi classificada como baixa, principalmente devido à imprecisão e suspeita de conflitos de interesse em alguns dos estudos incluídos. Essas classificações indicam confiança limitada nas estimativas de efeito e sugerem que outros ensaios randomizados de alta qualidade podem mudar as conclusões atuais.

DISCUSSÃO

Por quase 3 décadas, suspensões autólogas de células da pele (ASCS) foram investigadas em ensaios clínicos.¹⁵ Apesar dos avanços nas técnicas de preparação, sistemas de entrega e a publicação contínua de ensaios randomizados, o papel da ASCS - particularmente no tratamento de queimaduras de espessura parcial - permanece incerto.¹¹

O ReCell® é uma nova abordagem que oferece vantagens teóricas e práticas sobre o enxerto de pele convencional de espessura parcial (STSG), principalmente por meio do uso de suspensões de células autólogas não cultivadas que promovem uma rápida reepitelização com o mínimo de pele doadora. Esta meta-análise avaliou a eficácia do ReCell® em comparação com o STSG nos principais desfechos clínicos: cicatrização de feridas, dor e infecção.

Embora 56 estudos tenham sido inicialmente identificados, apenas 7 preencheram os critérios de inclusão, ressaltando um conjunto limitado de evidências de alta qualidade neste domínio. Entre os ensaios selecionados, 4 empregaram um desenho dentro do sujeito no qual os pacientes receberam ambos os tratamentos em áreas separadas da ferida.^{4,7,11,14} Nossa análise agrupada não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre ReCell® e STSG no tempo para completar a cicatrização da ferida, escores de dor ou taxas de infecção. Essas descobertas sugerem que o ReCell® tem desempenho comparável ao padrão atual de atendimento no curto prazo.

É importante ressaltar que o ReCell® demonstrou potenciais benefícios logísticos e clínicos. O dispositivo requer aproximadamente 1/80 da área de superfície da pele do doador necessária para STSG, reduzindo a necessidade de colheita extensiva em mais de 97%.⁷ Além disso, as áreas doadoras mais rasas e o processamento

rápido podem se traduzir em menos dor, cicatrização mais rápida e menor morbidade - especialmente relevante em pacientes com tecido doador limitado ou queimaduras extensas.

Apesar desses recursos promissores, várias ressalvas devem ser consideradas. Alguns eventos adversos relatados nos estudos incluídos foram atribuídos a cuidados pós-aplicação abaixo do ideal. Como o ReCell® fornece células desagregadas da pele, o ambiente da ferida deve ser cuidadosamente otimizado - evitando agentes citotóxicos e garantindo curativos adequados - para apoiar a regeneração epidérmica bem-sucedida.

Esta revisão também destaca limitações críticas na base de evidências existente. Dois estudos - de Park et al.¹³ e Wood et al.¹⁴ - envolveu F. Wood, co-inventor do ReCell® e diretor não executivo da Avita Medical, levantando preocupações sobre potenciais conflitos de interesse. Além disso, a maioria dos estudos era pequena, patrocinada pela indústria e focada em populações adultas, limitando a generalização dos resultados para ambientes mais amplos ou pediátricos. A falta de dados de acompanhamento em longo prazo e ensaios comparativos comparando o ReCell® com outras terapias emergentes complica ainda mais a interpretação.

Uma análise de sensibilidade excluindo estudos afiliados à indústria não pôde ser realizada devido ao número limitado de ensaios disponíveis, mas tal análise seria essencial em futuras meta-análises maiores.

Embora essa meta-análise tenha seguido padrões metodológicos robustos - incluindo seleção baseada em protocolo, revisão independente e avaliação validada do risco de viés - é importante reconhecer criticamente suas próprias limitações. A alta heterogeneidade estatística ($I^2 > 90\%$) nos principais desfechos, a ausência de meta-regressão ou análises de subgrupos e a inclusão de ensaios com desenhos dentro do sujeito limitaram a precisão e a interpretabilidade das estimativas agrupadas. Além disso, potenciais conflitos de interesse em alguns dos estudos incluídos e o pequeno número de ensaios elegíveis reduziram a certeza geral das evidências. Esses fatores destacam a necessidade de ensaios mais rigorosos e conduzidos de forma independente e ressaltam os desafios metodológicos na síntese de dados sobre novas tecnologias como o ReCell®.

Uma meta-análise recente¹⁶ também avaliou o uso de suspensão autóloga de células da pele para o tratamento de queimaduras e concluiu que o ReCell® reduziu significativamente o tempo de reepitelização em comparação com os tratamentos padrão. No entanto, os achados não demonstraram melhorias estatisticamente significativas nos desfechos secundários, como dor, qualidade da cicatriz (escalas POSAS e Vancouver), taxas de infecção ou necessidade de reintervenção. Em comparação com esse estudo, nossa meta-análise oferece várias vantagens metodológicas alinhadas com as diretrizes da Cochrane. Primeiro, aplicamos a abordagem GRADE para avaliar a certeza da evidência, que não foi incluída na referência ¹⁶

sup>. Em segundo lugar, nosso protocolo envolveu uma avaliação de risco de viés mais rigorosa usando a ferramenta RoB 2.0, com relatórios completos em nível de domínio e comentários críticos sobre conflitos de interesse - particularmente em estudos envolvendo co-inventores de dispositivos. Em terceiro lugar, enquanto a referência¹⁶ relatou heterogeneidade moderada ($I^2 = 58\%$) para a cura, nosso estudo identificou heterogeneidade substancial ($I^2 > 90\%$) e discutiu explicitamente as implicações estatísticas e clínicas dessa variabilidade, incluindo o impacto confuso dos desenhos dentro do sujeito. Finalmente, nossa análise se concentrou especificamente no ReCell® combinado com STSG em malha versus STSG sozinho, aumentando a validade interna e reduzindo a heterogeneidade clínica. Juntos, esses pontos fortes metodológicos aumentam a transparência, a reprodutibilidade e a avaliação crítica de nossos achados e oferecem uma estrutura mais robusta para interpretar a utilidade clínica do ReCell® no tratamento de queimaduras agudas.

Limitações do estudo

Esta meta-análise tem várias limitações. Primeiro, os estudos incluídos eram relativamente pequenos e exibiam considerável heterogeneidade metodológica e clínica - particularmente em relação aos escores de dor e cicatrização completa de feridas. Essa variabilidade provavelmente decorre de diferenças no desenho do estudo, dados demográficos dos pacientes, profundidade da queimadura e protocolos de tratamento.

Em segundo lugar, a duração do acompanhamento em muitos ensaios foi curta, limitando a capacidade de avaliar os resultados em longo prazo, como qualidade da cicatriz, recuperação funcional e recorrência de complicações. Além disso, o ReCell® continua sendo tecnologia relativamente nova, e ainda faltam dados independentes e de alta qualidade sobre sua segurança e eficácia em longo prazo.

Finalmente, o número limitado de ensaios clínicos randomizados elegíveis, juntamente com o potencial de viés de patrocínio da indústria em vários estudos, restringe a generalização de nossos achados. Mais estudos bem desenhados, adequadamente alimentados e conduzidos de forma independente são essenciais para confirmar esses resultados e definir melhor o papel clínico do ReCell® no tratamento de queimaduras.

Pontos de pesquisa futuros

Para fortalecer a base de evidências atual e otimizar o uso clínico do ReCell®, estudos futuros devem ter como objetivo:

- 1) Realizar ensaios clínicos randomizados multicêntricos em larga escala com populações homogêneas para validar os achados desta meta-análise e reduzir a heterogeneidade.
- 2) Avaliar os resultados em longo prazo, incluindo qualidade de vida, recuperação funcional, cicatrizes e custo-benefício, após os tratamentos ReCell® e enxerto de pele de espessura parcial (STSG).
- 3) Comparar o ReCell® com outras terapias avançadas, como autoenxertos epidérmicos cultivados, substitutos dérmicos sintéticos e produtos de bioengenharia para a pele em termos de eficácia, segurança e utilização de

recursos.

- 4) Determinar as indicações clínicas ideais para o ReCell®, incluindo seu papel em queimaduras parciais versus de espessura total e sua aplicação em diferentes regiões anatômicas.
- 5) Desenvolver diretrizes clínicas baseadas em evidências para aplicação padronizada de ReCell® no tratamento de queimaduras, incluindo seleção de pacientes, protocolos de procedimentos e gerenciamento pós-operatório.
- 6) Investigar seu papel na prevenção da contratatura, especialmente em áreas anatômicas de alto risco e pacientes pediátricos.
- 7) Explorar os efeitos sinérgicos com terapias adjuvantes, incluindo oxigenoterapia hiperbárica, terapia de feridas por pressão negativa e curativos antimicrobianos.
- 8) Incentivar a inovação na tecnologia ReCell®, incluindo miniaturização de dispositivos, automação de etapas de processamento e estratégias de redução de custos.
- 9) Avaliar o ReCell® em outros contextos clínicos, como feridas crônicas, úlceras de pressão, úlceras de pé diabético e distúrbios pigmentares.

No geral, há clara necessidade de pesquisas rigorosas e conduzidas de forma independente para definir o valor clínico de longo prazo, a relação custo-benefício e o uso ideal do ReCell® em queimaduras agudas e aplicações mais amplas de tratamento de feridas.

CONCLUSÃO

Esta meta-análise não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre o ReCell® combinado com enxertos de pele de espessura parcial (mSTSG) e enxerto de pele autólogo convencional em termos de redução da dor, tempo de cicatrização da ferida ou taxas de infecção em pacientes com queimaduras agudas. No entanto, esses achados devem ser interpretados com cautela devido ao número limitado de estudos incluídos, heterogeneidade substancial e preocupações metodológicas - como alto risco de viés, inclusão de ensaios não randomizados e potenciais conflitos de interesse, particularmente em estudos envolvendo autores afiliados ao fabricante do dispositivo. Além disso, a predominância de populações de pacientes adultos limita a generalização dos resultados para coortes pediátricas. Dada a baixa certeza geral das evidências, outros ensaios clínicos randomizados de alta qualidade conduzidos de forma independente são essenciais para determinar se o ReCell® oferece vantagens clinicamente significativas sobre o tratamento padrão no tratamento de queimaduras agudas.

Contribuição dos autores

Rafael Dib Possiedi – Conceituação, Análise formal, Investigação, Metodologia, Redação – Preparação do original, Redação – Revisão e Edição

Bruce Charles Friedman – Conceituação, Análise formal, Metodologia, Gerenciamento do projeto, Redação – Preparação do rascunho original, Redação – Revisão e Edição

Francesco Mazzarone – Conceituação, Metodologia, Gestão de Projetos, Redação – Revisão e Edição

Marcelo A F Ribeiro Jr – Conceituação, Investigação, Redação – Preparação do original, Redação – Revisão e Edição

Lee Seng Khoo – Conceituação, Redação – Preparação do rascunho original, Redação – Revisão e Edição

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Burns. Geneva: WHO; 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>.

2. Kowal S, Kruger E, Bilir P, Holmes JH, Hickerson W, Foster K, et al. Cost-effectiveness of the use of autologous cell harvesting device compared to standard of care for treatment of severe burns in the United States. *Adv Ther.* 2019;36(7):1715–29. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00961-2>
3. McDermott KW, Weiss AJ, Elixhauser A. Burn-related hospital inpatient stays and emergency department visits, 2013. HCUP Statistical Brief #217. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
4. Hu Z, Guo D, Liu P, Cao X, Li S, Zhu J, et al. Randomized clinical trial of autologous skin cell suspension for accelerating re-epithelialization of split-thickness donor sites. *Br J Surg.* 2017;104(7):836-842. <http://doi.org/10.1002/bjs.10508>
5. Bairagi A, Griffin B, Banani T, McPhail SM, Kimble R, Tyack Z. A systematic review and meta-analysis of randomized trials evaluating the efficacy of autologous skin cell suspensions for re-epithelialization of acute partial thickness burn injuries and split-thickness skin graft donor sites. *Burns.* 2021;47(6):1225–40. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.04.005>
6. Chant H, Woodrow T, Manley J. Autologous skin cells: a new technique for skin regeneration in diabetic and vascular ulcers. *J Wound Care.* 2013;22(10 Suppl):S11-15. <https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.sup1.s10>
7. Holmes JH, Molnar JA, Shupp JW, Hickerson WL, King BT, Foster KN, et al. Demonstration of the safety and effectiveness of the RECELL® System combined with split-thickness meshed autografts for the reduction of donor skin to treat mixed-depth burn injuries. *Burns.* 2019;45(4):772-82. <http://doi.org/10.1016/j.burns.2018.11.002>
8. Cervelli V, Spallone D, Lucarini L, Palla L, Brinci L, De Angelis B. Treatment of stable vitiligo hands by ReCell® system: A preliminary report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14(8):691–4.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372.
10. Gravante G, Di Fede MC, Araco A, Grimaldi M, De Angelis B, Arpino A, et al. A randomized trial comparing ReCell system of epidermal cells delivery versus classic skin grafts for the treatment of deep partial thickness burns. *Burns.* 2007;33(8):966-72. <http://doi.org/10.1016/j.burns.2007.04.011>
11. Holmes JH, Molnar JA, Carter JE, Hwang J, Cairns BA, King BT, et al. A Comparative Study of the ReCell® Device and Autologous Split-Thickness Meshed Skin Graft in the Treatment of Acute Burn Injuries. *J Burn Care Res.* 2018;39(5):694-702. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry029>
12. Sood R, Roggy DE, Zieger MJ, Nazim M, Hartman BC, Gibbs JT. A comparative study of spray keratinocytes and autologous meshed split-thickness skin graft in the treatment of acute burn injuries. *Wounds.* 2015;27(2):31-40.
13. Park JH, Heggie KM, Edgar DW, Bulsara MK, Wood FM. Does the type of skin replacement surgery influence the rate of infection in acute burn injured patients. *Burns.* 2013;39(7):1386-90. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.03.015>
14. Wood F, Martin L, Lewis D, Rawlins J, McWilliams T, Burrows S, et al. A prospective randomised clinical pilot study to compare the effectiveness of Biobrane® synthetic wound dressing, with or without autologous cell suspension, to the local standard treatment regimen in paediatric scald injuries. *Burns.* 2012;38(6):830-9. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.12.020>
15. Hunyadi J, Farkas B, Bertényi C, Oláh J, Dobozy A. Keratinocyte grafting: a new means of transplantation for full-thickness wounds. *J Dermatol Surg Oncol.* 1988;14(1):75-8. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1988.tb03343.x>
16. Obeid M, Elfeki MA, Alshammari KM, Eldibany R, Elbadawy MA, Ellabban MA. Efficacy of Autologous Skin Cell Suspension in the Treatment of Burns: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(1):529. <https://doi.org/10.3390/medicina61030529>