

As vantagens da Fração Vascular Estromal em comparação ao Nanofat

The advantages of Stromal Vascular Fraction compared to Nanofat

Las ventajas de la Fracción Vascular Estromal frente a Nanofat

Recebido: 10/07/2024 | Revisado: 22/07/2024 | Aceitado: 24/07/2024 | Publicado: 26/07/2024

Ana Beatriz Gomes de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-1173>

Faculdade de Medicina de Petrópolis, Brasil

E-mail: abgomesdealmeida@gmail.com

Marayah Sampaio Ruas da Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6874-428X>

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: marayahsampaio@gmail.com

Gabriel Neves dos Santos Mosqueira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-9023>

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: gabrielmosqueira@live.com

Chang Yung Chia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-7767>

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: changplastica@gmail.com

Resumo

A Fração Vascular Estromal (FVE) e o *nanofat* são produtos da extração de células regenerativas do tecido adiposo, principalmente, ou da medula óssea. A maior diferença entre eles é o uso ou não de enzimas na obtenção destes produtos. Assim, o objetivo deste trabalho é discutir se há diferença entre estas técnicas, enzimática ou mecânica, no contexto da cicatrização e da cirurgia. Métodos: Trabalho feito sob o modelo de revisão narrativa, utilizando as bases eletrônicas de dados Pubmed, Scielo e Elsevier. Foram incluídos os trabalhos publicados de 2010 a 2014 nos idiomas inglês ou português. Resultados: A FVE apresenta maior quantidade de células progenitoras sendo mais eficaz, principalmente, nas primeiras fases da cicatrização. O *nanofat* tem como grande vantagem, além de boas quantidades de fatores de crescimento e citocinas, menores implicações legais. Conclusão: Dessa forma, há aparente superioridade da forma enzimática sob a mecânica, mas são necessários mais estudos comparativos para que este fenômeno seja confirmado, principalmente ao levar-se em consideração que poucos são os estudos que comparam as duas modalidades.

Palavras-chave: Tecido adiposo; Fração vascular estromal; Cirurgia; Cicatrização.

Abstract

The Stromal Vascular Fraction (SVF) and *nanofat* are products of the extraction of regenerative cells from adipose tissue, mainly, or bone marrow. The biggest difference between them is whether or not enzymes are used to obtain these products. Therefore, the objective of this research is to discuss whether or not there is a difference between these techniques, enzymatic or mechanical, in the context of scarring and surgery. Methods: This article carried out under the systematic review model, using the electronic databases Pubmed, Scielo and Elsevier. Papers published from 2010 to 2014 in English or Portuguese were included. Results: FVE has a greater quantity of progenitor cells, being more effective, especially in the early stages of healing. *Nanofat* has the great advantage of, in addition to good amounts of growth factors and cytokines, lower legal implications. Conclusion: Therefore, there is apparent superiority of the enzymatic form over the mechanics, but more comparative studies are needed for this phenomenon to be confirmed, especially when taking into account that there are few studies that compare the two modalities.

Keywords: Adipose tissue; Stromal vascular fraction; General surgery; Wound healing.

Resumen

La Fracción Vascular Estromal (FVE) y la *nanofat* son productos de la extracción de células regenerativas del tejido adiposo, principalmente, o de la médula ósea. La mayor diferencia entre ellos es si se utilizan o no enzimas para obtener estos productos. Por tanto, el objetivo de este trabajo es discutir si existe o no diferencia entre estas técnicas, enzimáticas o mecánicas, en el contexto de la curación y la cirugía. Métodos: Trabajo realizado en el modelo de revisión sistemática, utilizando las bases de datos electrónicas Pubmed, Scielo y Elsevier. Se incluyeron trabajos publicados entre 2010 y 2014 en inglés o portugués. Resultados: FVE tiene mayor cantidad de células progenitoras, siendo más eficaz, especialmente en las primeras etapas de curación. *Nanofat* tiene la gran ventaja de, además de buenas cantidades de factores de crecimiento y citocinas, menores implicaciones legales. Conclusión: Por tanto, existe aparente superioridad

de la forma enzimática sobre la mecánica, pero se necesitan más estudios comparativos para confirmar este fenómeno, sobre todo si se tiene en cuenta que existen pocos estudios que comparen las dos modalidades.

Palabras clave: Tejido adiposo; Fracción vascular estromal; Cirugía general; Cicatrización de heridas.

1. Introdução

A fração vascular estromal (FVE), consagrada na língua inglesa como *Stromal Vascular Fraction*, corresponde a um grupo heterogêneo de células encontradas na fração vascular estromal de células de gordura. É composto por pericitos, precursores endoteliais, fibroblastos, células imunes e estromais (Andia, 2019). As amostras podem ser coletadas no tecido adiposo ou medula óssea. A literatura aponta a preferência pelo uso de tecido adiposo em detrimento da medula óssea pela maior concentração de células tronco mesenquimais (Busato, 2020; Andia 2019).

Essa substância apresenta grande capacidade homeostática, papel importante na angiogênese e neovascularização, além da presença de mecanismos imunomoduladores e anti-inflamatórios.

Sob uma ótica mercadológica, apresenta espaço crescente no mercado mundial nas últimas décadas (Busato, 2020). Um dos motivos é sua ampla gama de aplicações, que envolvem desde doenças crônicas degenerativas, cardiopatias e uropatias até o campo estético, com melhora do aspecto de cicatrizes, incluindo as de acne. Além disso, é um processo de rápida obtenção e aplicação, exigindo pequenas quantidades de amostra e pouco treinamento - com uso de aparelhos automatizados e protocolos bem estabelecidos (Andia, 2019).

Copcu (2021), esclarece que a FVE corresponde ao produto do processo de obtenção enzimática das células regenerativas do tecido adiposo com uso, principalmente, da enzima colagenase. O termo *nanofat* une os radicais *nano*, denotando o tamanho reduzido, e *fat*, palavra da língua inglesa que significa gordura. De forma geral, é utilizado para caracterizar os processos mecânicos de obtenção dos subprodutos da FVE. Copcu (2021), faz ressalvas a essa nomenclatura, indicando que a molécula obtida não está na escala de nanômetros e não é, *stricto sensu*, gordura. As implicações relacionadas às diferenças metodológicas entre os processos será melhor detalhada na discussão deste trabalho. Cabe ressaltar que muitas vezes estes dois termos são utilizados como sinônimos na literatura, tornando ainda mais relevante sua distinção.

No contexto da cicatrização, os dois métodos se mostram úteis. Kwon (2023), conceitua cicatriz como um remodelamento anormal de ferida com prejuízo estético, que resulta do processo de cicatrização e ressalta que genes relacionados à cicatrização estão com maior expressão na FVE.

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é discutir se há diferença entre estas técnicas, sejam elas da forma enzimática ou mecânica, no contexto da cicatrização e da cirurgia.

Definições

A fração vascular estromal (FVE), para Andia (2019), pode ser definida como um grupo heterogêneo de células encontradas na fração vascular estromal do tecido adiposo. Busato, 2020, de forma consonante a essa caracterização, apresenta definição semelhante, porém acrescenta que esta fração geralmente é obtida por digestão enzimática. Copcu (2021), de forma categórica, afirma que a FVE, necessariamente, caracteriza-se por processo enzimático. Behrangi (2019), descreve como uma fonte de células regenerativas que aumenta a qualidade da pele pelo aumento do conteúdo de colágeno. Kwon (2023), adota uma descrição mais simplificada, afirmando que são adipócitos maduros ou sangue retirados do tecido adiposo de um paciente. Nesse contexto, é fundamental discutir as duas formas de obtenção deste produto - enzimática e mecânica.

O processo enzimático é o mais comum na prática clínica (Busato, 2020). A enzima descrita de forma mais expressiva na literatura para o primeiro processo é a colagenase. Essa degradação é interpretada pelo FDA (*Food and Drug Administration*), órgão regulador americano, como uma alteração de características fundamentais da célula e, por isso, ainda não foi aprovada

(Andia, 2019). Além disso, é um método mais demandante pela maior duração e rigor no controle de temperatura (Busato, 2020). Ainda, Zhu (2019), aponta o maior risco de contaminação biológica e exógena com este método. Nesse sentido, o método torna-se parte das limitações da expansão de seu uso.

O *nanofat* caracteriza-se por uma obtenção mecânica dos subprodutos encontrados na FVE, que apresenta, também, matriz extracelular. Na literatura, está descrito, também, sob os termos: *Super microfat* e *SVF-like cellular components* (Yang, 2021). Kadry (2023), define este produto como uma emulsificação e filtração do tecido gorduroso autólogo. Essa distinção é importante para a melhor compreensão das potencialidades e limitações das duas técnicas, mas cabe ressaltar que em grande parte da literatura os dois processos são conceituados como sinônimos.

De forma geral e inicial, essa técnica foi empregada em patologias com poucos tratamentos disponíveis, que ameaçavam a vida ou que implicavam em grande prejuízo na qualidade de vida (ANDIA, 2019). Hoje, não se restringe a esse grupo de acometimentos, sendo descrito uso com ótimos resultados na melhora do aspecto de cicatrizes de acne - um tratamento estético (HAN, 2023).

Para este trabalho, será definido como fração vascular estromal o produto obtido através de processamento enzimático de uma amostra de tecido gorduroso contendo, principalmente, células progenitoras. O *nanofat*, corresponde a obtenção mecânica deste subproduto a partir da gordura, sofrendo, também, processo de emulsificação (Quadro 1).

Quadro 1 - Definições acerca dos diferentes métodos de processamento de gordura.

Termo	Definição
Fração Vascular Estromal (FVE)	Produto obtido através de processamento enzimático de uma amostra de tecido gorduroso contendo, principalmente, células progenitoras.
Nanofat	Obtenção mecânica do produto encontrado na FVE a partir da gordura, sofrendo, também, processo de emulsificação
Microfat	Segundo Yang, 2021, partículas de gordura coletadas a partir de cânula com fenestrações < 1 mm, apresentando estruturas intactas de lóbulos de gordura, sem emulsificação mecânica in vitro

Fonte: Autoria própria.

2. Metodologia

Para confecção deste artigo foi utilizado o método de revisão narrativa, que é focado na análise de materiais disponíveis na literatura com objetivo de expandir o conhecimento em determinado tema (Rother, 2007). Foram utilizadas as bases eletrônicas de dados Pubmed, Scielo e Elsevier. Foram incluídos os trabalhos que atendiam simultaneamente a todos os seguintes critérios: publicação de janeiro de 2014 a janeiro de 2024 e texto disponível em língua inglesa ou portuguesa. Foi realizada estratégia de busca de referências utilizando os termos: “*Nanofat*” e “*Stromal vascular fraction*”. Os trabalhos que foram descartados desta análise apresentam recorte muito específico ou não discriminam o método empregado: mecânico, leia-se: *nanofat*, ou enzimático - FVE. Como resultado final, foram selecionados 15 artigos.

3. Resultados e Discussão

A Fração Vascular Estromal

De forma inicial, cabe mencionar as aplicações do FVE para além das cicatrizes, foco principal do trabalho. Cao, 2023, discute a Esclerose Sistêmica (ES) - doença autoimune sem tratamento específico caracterizada por vasculopatia e fibrose progressiva, sendo a úlcera digital uma das principais complicações. Essa patologia pode resultar em desfiguração e, dessa forma, apresenta importância, também, no aspecto estético, com implicações na qualidade de vida, incluindo a saúde física e mental.

Nseir (2017), aponta que os efeitos regenerativos, anti-inflamatórios, imunomoduladores e pró angiogênicos da FVE são efetivos no tratamento da ES, principalmente nas mãos, que correspondem a cerca de 75% das deficiências causadas pela doença. Em ratos, estudos demonstraram diminuição da fibrose da derme e aumento da vascularização local. Em ensaios clínicos, foram capazes de diminuir a dor e a severidade do fenômeno de Raynaud, além da melhor cicatrização das úlceras (Nseir, 2017).

Na cirurgia plástica o lipoenxerto é bem consolidado, sendo bem tolerado, seguro e abundante (Shih, 2020). É citado também no tratamento de patologias com desenvolvimento de fibrose, queimaduras, reconstrução mamária e deformidades craniofaciais. Nas vias de fibrose é capaz de diminuir a regulação do fator de crescimento transformante beta, reduzir o acúmulo local de colágeno e espessamento da derme (Shih, 2020).

Nseir (2017), afirma que a FVE é eficaz em uma ampla gama de áreas, incluindo a regeneração tecidual, associada a melhoras no trofismo e vascularização. Cao (2023), descreveu diminuição da espessura da pele tanto com uso de FVE e lipoenxerto, sem diferenças significativas. Além disso, a gordura é capaz de promover a angiogênese embaixo da fibrose e participa na regulação imune e resposta inflamatória. A título de exemplificação, é descrito, ainda, a injeção intra articular de FVE como tratamento de osteoartrite, proporcionando melhora da dor e função (Kim, 2023).

Kwon (2023), pesquisou o uso da FVE na revisão de cicatrizes após 6 meses. Descreveu como resultado a melhor aparência das lesões em métricas relacionadas à percepção tanto do paciente quanto do examinador, sem efeitos adversos como necrose de gordura ou choque anafilático.

Nseir (2017), aponta que, quando aplicada a cicatrizes hipertróficas, o FVE é capaz de diminuir a produção de colágeno e atenuar a resposta inflamatória, tanto em modelos animais como em ensaios clínicos, com correção de feridas faciais decorrentes de queimaduras ou outros traumas. Ainda, reforça que esta terapêutica ultrapassa os benefícios estéticos, garantindo, também, maior trofismo da pele e menor dor relacionada ao tecido ferido.

Nanofat

Busato (2020), destaca as vantagens da obtenção mecânica, que apresenta menos regulamentações. Aponta, também, a maior capacidade de regeneração e reparo quando comparado ao enzimático pela maior secreção de fatores de crescimento e citocinas.

Zhu (2019), concorda com as vantagens relacionadas ao processo que não envolve as vias enzimáticas de obtenção, de forma a propor um método mecânico, baseado na emulsificação do lipoaspirado e a mudança entre seringas - capaz de quebrar adipócitos maduros. Dessa forma, cria um protocolo próprio para o uso de *nanofat*, ainda que não utilize esta nomenclatura.

Cai (2020), explora as aplicações estéticas deste subproduto em seu trabalho sobre linhas de expressão horizontais na região cervical. Destaca que este tipo de ruga, mais profunda, não pode ser devidamente suavizado por laser, preenchimento ou mesmo com a aplicação de toxina botulínica. De maneira mais sofisticada, o autor usou o material na forma de gel, ultrapassando a limitação da dificuldade de aplicação por agulhas finas. Yang (2021), reforça essa limitação ao comparar o *nanofat* com o *microfat*, apontando que o último, diferentemente do primeiro, contém fibras muito grosseiras, que impedem o uso de agulhas mais finas.

Nesse cenário, o *nanofat* torna-se uma ótima alternativa dado a capacidade de preenchimento e renovação celular, principalmente, em rugas mais profundas. Em seu trabalho, Cai (2020), encontrou maior nível de satisfação com este método em pacientes com os tipos III e IV de rugas.

De forma a abordar, também, o campo estético e analisar a vantagem do *nanofat* frente a lipoenxertia, Kemaloglu, 2021, comparou os dois métodos em pacientes com mamoplastia redutora com pedículo medial e padrão de Wise.

Historicamente, o enxerto de gordura se consolidou como uma forma de melhorar o aspecto de cicatrizes de trauma, cirurgias e queimaduras. Esse achado pode ser atribuído à presença de células tronco no tecido gorduroso. Quando enriquecido

com *nanofat*, apresenta maior concentração de células tronco viáveis que, além de um resultado mais agradável, são capazes de minimizar a pigmentação da cicatriz (Kemaloglu, 2021).

O enxerto de gordura também é aplicado no contexto do tratamento de hiperpigmentação periorbital, mas não é capaz de modificar a qualidade da pele, diferentemente do plasma enriquecido em plaquetas. O *nanofat*, de forma superior a estes dois últimos, é capaz de melhorar a qualidade da pele e a descoloração (Kadry, 2023). Este resultado se reflete na maior satisfação das pacientes, como apontado por Kadry (2023).

A cicatrização tem seus desfechos relacionados a muitos fatores e desenvolvem-se em quatro fases principais: hemostase, inflamação, proliferação e remodelamento. Apresenta uma complexidade intrínseca dado que, por um lado, é um processo inevitável na evolução de uma ferida e, por outro, é apontada como uma das principais causas de insatisfação das pacientes. Como resultados, Kemaloglu (2021), obteve diminuição da pigmentação em pacientes com *nanofat* quando comparados aos com lipoenxerto. Na literatura, seus achados são consonantes aos de Kwon (2023), que apresentou melhor aspecto de cicatrização com uso de FVE. O trabalho de Busato (2020), de forma semelhante, aponta maior capacidade de regeneração do *nanofat* sob o FVE.

Van Dongen (2022), realiza uma análise com recorte temporal maior, acompanhando por 1 ano a cicatrização de pacientes que realizaram mamoplastia. A avaliação feita após 6 meses demonstrou que as mulheres tratadas com *nanofat* obtiveram maior satisfação que o grupo placebo. No longo prazo, 1 ano, não houve diferenças estatisticamente significativas. Esse achado pode estar relacionado às fases de cicatrização, apontando o papel do *nanofat* como acelerador do processo de cicatrização, pelo microambiente rico em células imunes - que aceleram a fase inflamatória para a de transição. A vantagem deste processo, mesmo sem diferenças após 12 meses, é a forma como essa aceleração ocorre: há disposição mais frouxa de colágeno nos primeiros 6 meses quando comparada ao grupo placebo, ou seja, promove uma cicatrização mais rápida sem imputar um processo de maior formação de fibrose.

Cabe ressaltar que apesar de classificar seu substrato como “FVE mecânico”, este produto é entendido, para este trabalho, como *nanofat*. É importante pontuar, também, que a pesquisa de Van Dongen apresenta como vantagem sob as demais discutidas a análise histológica e disponibilidade de um software capaz de examinar as métricas relacionadas às fibras de colágeno. Obteve amostras histologicamente parecidas, sem relevância estatisticamente significativa e fibras com disposição semelhante após 12 meses. Além disso, conta com a análise fotográfica das imagens, comparando as fotos iniciais, após 6 meses e, por fim, ao final de um ano. Este último método é o mais subjetivo e, dessa forma, menos fidedigno.

Nanofat e Fração Vascular Estromal

Behrangí (2019), analisa os dois métodos discutidos acima de forma comparativa em uma amostra de pacientes com cicatrizes de acne. O grupo controle recebeu a aplicação de *nanofat* subcutâneo e no teste foi associado FVE intradérmico. Cabe ressaltar, inicialmente, que os dois grupos apresentaram melhora. No grupo teste, a melhora no primeiro mês foi mais significativa, para os meses subsequentes não houve diferenças.

Van Dongen (2022), aponta que o *nanofat* dispõe de maior porção de componentes da matriz extracelular, um reservatório citocinas e fatores de crescimento e um modificador de sinalização bioquímica. Além disso, o *nanofat* é descrito com menor rigor de temperatura, menor risco de contaminação e maior concentração de células tronco viáveis (Zhu, 2019; Kemaloglu, 2021).

A maior parte dos estudos discutidos neste trabalho envolvem o *nanofat* (Quadro 2). Essa predominância pode ser explicada pelas vantagens supracitadas relacionadas, essencialmente, pela maior facilidade deste método, que apresenta menos regulações, e pela maior disponibilidade de matriz celular.

Apesar da aparente superioridade, o *nanofat* não entrega um resultado de melhor aspecto. Aronowitz (2015), aponta que

o método mecânico apresenta maior quantidade de células mononucleares provenientes do sangue e poucas células progenitoras e, nesse sentido, é menos eficaz. Descreve, ainda, que métodos enzimáticos são mais eficientes em isolar células da FVE pela disrupção da matriz celular que une os adipócitos e as demais células do tecido de gordura. Senesi (2019), de forma semelhante, mostra que na localização da amostra, espaço perivascular, o método do *nanofat* não é capaz de liberar a mesma quantidade de células quando comparado ao enzimático pela destruição da matriz, explicada por Aronowitz.

Além disso, reforça que o FVE é o mais indicado, tendo como maior desvantagem as grandes exigências regulamentares, sobretudo no contexto europeu. Nseir (2017), de forma a reforçar essa afirmativa, ressalta que a legislação francesa obriga que toda extração automatizada de FVE seja feita em um laboratório de terapia celular autorizado pelo PPMI (*Plate-forme de production de médicaments de thérapie innovante* - Plataforma de produção de medicamentos e terapia inovadora), diferentemente do *nanofat*, que não é considerado uma droga terapêutica inovadora.

Ainda, o *nanofat* é usado, majoritariamente, por seus efeitos regenerativos, dado que sua ação como preenchedor é limitada pelos pequenos volumes que produz (Nseir, 2017).

Quadro 2 - Relação entre os artigos discutidos e seus métodos e enfoques.

Artigo	Método	Patologia tratada/ enfoque
Aronowitz, 2015	FVE e Nanofat	Comparação entre os métodos
Nseir, 2017	FVE	Cirurgia de mão
Andia, 2019	FVE	Aplicações gerais
Zhu, 2019	Nanofat	Aplicações gerais
Senesi, 2019	FVE e nanofat	Comparação entre os métodos
Busato, 2020	Nanofat	Aplicações gerais
Cai, 2020	Nanofat	Linhas de expressão horizontais na região cervical
Kemaloglu, 2021	Nanofat	Cicatrização (mamoplastia redutora)
Yang, 2021	Nanofat, FVE e microfat	Comparação entre os métodos
Van Dongen, 2022	Nanofat	Cicatrização (mamoplastia)
Behrangi, 2022	FVE e Nanofat	Cicatrização (acne)
Cao, 2023	FVE	Esclerose Sistêmica
Kim, 2023	FVE	Osteoartrite
Kwon, 2023	FVE	Cicatrização
Kadry, 2023	Nanofat	Hiperpigmentação periorbital

Fonte: Autoria própria.

Cabe mencionar que os trabalhos não apontaram complicações relacionadas à extração da amostra - denotando a segurança de ambos os métodos. Além disso, o processamento do material se dá de forma distinta entre os métodos discutidos, mas a obtenção da gordura respeita os mesmos princípios na literatura. Estes correspondem a preferência do abdome, trocanteres e porção medial dos joelhos como áreas doadoras e a injeção de solução, principalmente salina com anestésico ou vasoconstrictor, para promover a hidrodissecção e diminuir o trauma (Nseir, 2017).

4. Conclusão

O objetivo deste artigo foi discutir a fração vascular estromal e o *nanofat* no contexto de cicatrizes e da Cirurgia Plástica. Dessa forma, a maior diferença entre eles é o uso de enzimas na obtenção, que acontece apenas na FVE.

Com relação a funcionalidade, o FVE apresenta maior quantidade de células progenitoras, sendo mais eficaz, principalmente nas primeiras fases da cicatrização. O *nanofat* dispõe de vantagens como boa quantidade de fatores de crescimento e citocinas, mas, essencialmente, conta com menos implicações legais que o anterior, sendo essa sua grande vantagem.

O processo de cicatrização envolve diversos fatores e vias bioquímicas, sendo seu resultado dependente do microambiente em que está exposto e de sua fase. Nesse contexto, tanto a FVE quanto o *nanofat* demonstraram vantagens para o melhor aspecto da cicatriz quando comparadas aos demais métodos como laser e lipoenxertia. Dessa forma, cabe mencionar que estes apesar destes processos se provarem superiores a terapias alternativas como plasma enriquecido em plaquetas e laserterapia, poucos são os estudos que comparam as duas modalidades. Dessa forma, há aparente superioridade da forma enzimática sob a mecânica, mas são necessários mais estudos comparativos para que este fenômeno seja confirmado.

Com base nos estudos discutidos, sugere-se a confecção de novos trabalhos científicos que conceituem *nanofat* e FVE de forma a facilitar a distinção entre eles. Além disso, são necessários mais estudos que comparem as duas formas de obtenção a partir da gordura, com objetivo de esclarecer, no contexto científico, qual técnica é mais vantajosa e os cenários em que elas se aplicam, dessa forma, aprofundando o conhecimento e, conseqüentemente, o uso deste tipo de técnica.

Referências

- Andia, I., Maffulli, N., & Burgos-Alonso, N. (2019). Stromal vascular fraction technologies and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther*, 19(12), 1289-1305. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1671970>
- Aronowitz, J. A., Lockhart, R. A., & Hakakian, C. S. (2015). Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue. *Springerplus*, 4, 713. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1509-2>
- Behrangi, E., Moradi, S., Ghassemi, M., Goodarzi, A., Hanifnia, A., Zare, S., & Roohaninasab, M. (2022). The investigation of the efficacy and safety of stromal vascular fraction in the treatment of nanofat-treated acne scar: a randomized blinded controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*, 13(1), 298. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02957-2>
- Bellini, E., Grieco, M. P., & Raposio, E. (2017). The science behind autologous fat grafting. *Annals of Medicine and Surgery*, 24, 65-73.
- Busato, A., De Francesco, F., Biswas, R., Mannucci, S., & Sbarbati, A. (2020). Simple and rapid non-enzymatic procedure allows the isolation of structurally preserved connective tissue micro-fragments enriched with SVF. *Cells*, 10(1), 36. <https://doi.org/10.3390/cells10010036>
- Cai, J., Wang, J., Hu, W., & Lu, F. (2020). Mechanical micronization of lipoaspirates for the treatment of horizontal neck lines. *Plast Reconstr Surg*, 145(2), 345-353. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006456>
- Cao, Y., Kan, H., Ma, X., Zhang, Y., Huang, J., & Long, X. (2023). Autologous fat or adipose-derived stem cell grafting in systemic sclerosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 41(8), 1659-1669. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/ycy3k7>
- Copcu, H. E., & Oztan, S. (2021). Not stromal vascular fraction (SVF) or nanofat, but total stromal-cells (TOST): A new definition. Systemic review of mechanical stromal-cell extraction techniques. *Tissue Eng Regen Med*, 18(1), 25-36. <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00313-0>
- Han, X., Ji, D., Liu, Y., & Hu, S. (2023). Efficacy and safety of transplantation of autologous fat, platelet-rich plasma (PRP) and stromal vascular fraction (SVF) in the treatment of acne scar: Systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*, 47(4), 1623-1632. <https://doi.org/10.1007/s00266-023-03295-1>

- Kadry, A., Gamal, A., Alkhalifah, A., & Ibrahim, S. M. A. (2023). Efficacy of platelet-rich plasma versus autologous fat transfer with nanofat in the treatment of infraorbital dark circles: A single-blinded randomized comparative clinical trial. *Dermatol Surg*, 49(3), 247-252. <https://doi.org/10.1097/DSS.00000000000003697>
- Kemaloğlu, C. A., Özyazgan, İ., & Gönen, Z. B. (2021). Immediate fat and nanofat-enriched fat grafting in breast reduction for scar management. *J Plast Surg Hand Surg*, 55(3), 173-180. <https://doi.org/10.1080/2000656X.2020.1856678>
- Kim, K. I., Kim, M. S., & Kim, J. H. (2023). Intra-articular injection of autologous adipose-derived stem cells or stromal vascular fractions: Are they effective for patients with knee osteoarthritis? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med*, 51(3), 837-848. <https://doi.org/10.1177/03635465211053893>
- Kwon, H., Lee, S., Kim, J., & Song, S. H. (2023). Efficacy and safety of stromal vascular fraction on scar revision surgery: a prospective study. *J Dermatolog Treat*, 34(1), 2171260. <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2171260>
- Nseir, I., Delaunay, F., Latrobe, C., Bonmarchand, A., Coquerel-Beghin, D., & Auquit-Auckbur, I. (2017). Use of adipose tissue and stromal vascular fraction in hand surgery. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 103(6), 927-932. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.05.017>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Senesi, L., De Francesco, F., Farinelli, L., & Conti, G. (2019). Mechanical and enzymatic procedures to isolate the stromal vascular fraction from adipose tissue: Preliminary results. *Front Cell Dev Biol*, 7, 88. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00088>
- Shih, L., Davis, M. J., & Winocour, S. J. (2020). The science of fat grafting. In *Seminars in Plastic Surgery* (pp. 5-10). Thieme Medical Publishers.
- Simonacci, F., Bertozzi, N., Grieco, M. P., Raposio, E., & Iacconi, P. (2017). Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Annals of Medicine and Surgery*, 20, 49-60.
- Van Dongen, J. A., van Boxtel, J., Uguten, M., Brouwer, L. A., Vermeulen, K. M., Melenhorst, W. B., & van der Lei, B. (2022). Tissue stromal vascular fraction improves early scar healing: A prospective randomized multicenter clinical trial. *Aesthet Surg J*, 42(7), NP477-NP488. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab431>
- Yang, Z., Jin, S., He, Y., Zhang, X., & Li, F. (2021). Comparison of microfat, nanofat, and extracellular matrix/stromal vascular fraction gel for skin rejuvenation: Basic research and clinical applications. *Aesthet Surg J*, 41(11), NP1557-NP1570. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab033>
- Zhu, H., Ge, J., Chen, X., Lu, F., & Cai, J. (2019). Mechanical micronization of lipoaspirates for regenerative therapy. *J Vis Exp*, (145). <https://doi.org/10.3791/58765>