



Universidade Federal do Maranhão
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,
Pós-Graduação e Internacionalização
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



CUSTO EFETIVIDADE DE TERAPIAS CELULARES EM
ÚLCERAS VASCULARES: UMA REVISÃO NARRATIVA

EUCLIDES CARNEIRO NEIVA NETO

São Luís

2026

EUCLIDES CARNEIRO NEIVA NETO

**CUSTO EFETIVIDADE DE TERAPIAS CELULARES EM
ÚLCERAS VASCULARES: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de dissertação apresentado ao curso de
Pós-Graduação em Saúde do Adulto da
Universidade Federal do Maranhão para obtenção
do título de mestre em saúde do adulto

Área de Concentração: Saúde e metabolismo
Humano

Linha de Pesquisa: Estudos clínicos e
epidemiológicos em saúde do adulto

Orientador: Dra. Maria do Socorro de Sousa
Cartagenes

São Luís

2026

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Neiva Neto, Euclides Carneiro. Custo efetividade de terapias celulares em úlceras vasculares: uma revisão narrativa / Euclides Carneiro Neiva Neto. - 2026.

57 f.

Orientador(a): Maria do Socorro de Sousa Cartagenes.
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2026.

1. Custo-efetividade. 2. Terapia Celular. 3. Úlceras Vasculares. I. Cartagenes, Maria do Socorro de Sousa. II. Título.

EUCLIDES CARNEIRO NEIVA NETO

**CUSTO EFETIVIDADE DE TERAPIAS CELULARES EM ÚLCERAS
VASCULARES: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora de Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Profa. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartagenes (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Sebastião Barreto de Brito Filho (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Rafael de Abreu Lima (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dr. (Suplente)
Universidade Federal do Maranhão

AGRADECIMENTOS

A Deus, inteligência suprema e causa primeira de todas as coisas.

Aos meus pais, eternos incentivadores no meu progresso desde os primeiros passos, em todos os momentos acadêmicos e, principalmente, durante a graduação médica, cujo apoio incondicional e esforços indescritíveis superaram minhas expectativas.

A minha esposa, pela caminhada em família, e aos meus filhos, inspiração para continuar progredindo e servindo de exemplo para eles mesmos no futuro.

Aos meus amigos e companheiros de longos anos, mesmo aqueles longe fisicamente, por sempre me incentivarem nos novos desafios aos quais me proponho.

Ao Prof. Dr. Marcelo de Souza Andrade, coordenador do programa de pós-graduação em saúde do adulto PPGSAD/UFMA, pela oportunidade e orientações.

A minha orientadora, Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartagenes e ao Prof. Dr. Orlando José dos Santos e Profa. Dra Débora Luana Ribeiro Pessoa, pela confiança e paciência. Orientar é dar parte de si para desenvolver um profissional em formação.

Aos meus colegas do mestrado cuja convivência e apoio nas atividades deram suporte ao longo desses dois anos.

“Solidariedade é o amor em movimento. Curar uma ferida é, acima de tudo, acolher a alma que nela padece.” (Bezerra de Menezes)

RESUMO

Introdução: As úlceras vasculares crônicas representam importante problema de saúde pública, associadas a elevados custos assistenciais e impacto negativo na qualidade de vida. **Objetivo:** Sintetizar as evidências científicas relativas ao custo-efetividade do uso de terapias celulares no tratamento de úlceras vasculares crônicas, em comparação com o cuidado padrão. **Método:** A revisão foi feita usando as principais bases de pesquisa como PubMed/MEDLINE, Lilacs, Embase, Cochrane Library, Web of Science e Scopus, entre janeiro e dezembro de 2025. Foram incluídos estudos sobre custo efetividade de terapias celulares em adultos com úlceras venosas, arteriais ou diabéticas. **Resultados:** Após triagem inicial de 11 publicações, dois estudos atenderam aos critérios de elegibilidade apresentando dados econômicos detalhados. Evidenciou-se serem as terapias celulares avaliadas custo-efetivas em relação ao cuidado padrão. Para úlceras venosas, o produto ECM (matrix extra celular - OASIS®) foi economicamente dominante, com custo de US\$ 86 por semana livre de úlcera. Para úlceras diabéticas, o vCPM (membrana placentária criopreservada viável - Grafix®) foi dominante, com menor custo e maior ganho em QALYs. Apesar das limitações metodológicas identificadas, os achados sustentam o potencial das terapias celulares como estratégias custo-efetivas no manejo de úlceras vasculares crônicas. **Conclusão:** As terapias celulares selecionadas constituem estratégias custo-efetivas no manejo de úlceras vasculares crônicas, com potencial para subsidiar decisões clínicas e políticas de incorporação tecnológica. **Palavras-chave:** Úlceras vasculares; Terapia celular; Custo-efetividade; Economia da saúde; Medicina regenerativa

ABSTRACT

Introduction: Chronic vascular ulcers represent a significant public health problem, associated with high healthcare costs and a negative impact on quality of life. **Objective:** Given the emergence of cell therapies as a therapeutic alternative, this narrative review aimed to synthesize and critically evaluate the available evidence on the cost-effectiveness of these interventions in the treatment of chronic vascular ulcers, compared to standard care. **Methodology:** The review was conducted through a systematic search in the main research databases such as PubMed/MEDLINE, Lilacs, Embase, Cochrane Library, Web of Science, and Scopus databases, from January to December 2025. Studies that evaluated economic analyses of cell therapies in adults with venous, arterial, or diabetic ulcers were included. **Results:** After an initial screening of 11 publications, two studies fully met the eligibility criteria and presented detailed economic data. The results demonstrated that cell therapies were cost-effective in relation to standard care. For venous ulcers, the ECM product (extracellular matrix - OASIS®) proved to be economically dominant, with cost of US\$86 per ulcer-free week. For diabetic ulcers, vCPM (viable cryopreserved placental membrane - Grafix®) was dominant, presenting lower cost and greater gain in QALYs. Despite the methodological limitations identified, the findings support the potential of cell therapies as cost-effective strategies in the management of chronic vascular ulcers. **Conclusion:** Selected cell therapies emerge as cost-effective strategies for managing chronic vascular ulcers, with the capacity to guide clinical decision-making processes and policies on technology incorporation.

Keywords: Vascular ulcers; Cell therapy; Cost-effectiveness; Health economics; Regenerative medicine

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Resumo Dos 11 Artigos Científicos Sobre Feridas Vasculares e Terapias Celulares Incluídos Nessa Revisão Narrativa **Pág. 31**
- Tabela 2.** Intervenções e Controles nos Estudos de Custo-Efetividade Incluídos na Revisão Narrativa **Pág. 33**
- Tabela 3.** Comparação do Custo-Efetividade na Revisão Narrativa **Pág. 34**
- Tabela 4.** Resultados Detalhados - Carter et al. (2014) - Úlceras Venosas, Incluídos na Revisão Narrativa **Pág. 34**
- Tabela 5.** Resultados Detalhados - Nherera & Banerjee (2024) - Úlceras Diabéticas, Incluídos na Revisão Narrativa **Pág. 35**

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1. Custo-Efetividade em Úlceras na Revisão Narrativa	Pág.35
Gráfico 2. Custo-Efetividade em Úlceras Diabéticas na Revisão Narrativa	Pág.36
Gráfico 3. Comparação Geral entre Tipos de Úlceras na Revisão Narrativa	Pág.37
Gráfico 4. Ranking Custo-Efetividade das Úlceras Diabéticas na Revisão Narrativa	Pág.37
Figura 1. As quatro fases do processo de cicatrização normal	Pág.18
Figura 2. Representação do Modelo de Markov para Ferida Crônica	Pág.23
Figura 3. Ano de Vida Ajustado por Qualidade como ferramenta de avaliação da qualidade de vida baseado em estudo com pacientes portadores de úlcera crônica	Pág.24
Figura 4. Razão de Custo-Efetividade Incremental como ferramenta de análise do custo x benefício de um tratamento em saúde	Pág.25
Figura 5. Custo efetividade para análise econômica em saúde	Pág.25
Figura 6. Fluxograma de seleção dos estudos após aplicar critérios de inclusão e exclusão na revisão narrativa	Pág.28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3 OBJETIVOS	26
4 MÉTODO	27
5 RESULTADOS	30
6 DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÃO	48
REFERENCIAS	49
ANEXOS	53
ANEXO A – Artigo a ser submetido em periódico	53
ANEXO B – Cartinha diretriz clínica e gerencial	54

1. INTRODUÇÃO

As úlceras vasculares constituem problema de saúde pública de magnitude global, afetando aproximadamente 1% a 1,5% da população geral, com prevalência que aumenta significativamente com a idade, atingindo até 4% em indivíduos acima de 65 anos. Esta condição representa uma das principais causas de morbidade crônica, com impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes e custos substanciais para sistemas de saúde em todo o mundo. A carga econômica associada às úlceras vasculares é particularmente significativa devido à natureza crônica e recorrente da condição, que frequentemente requer cuidados especializados prolongados e múltiplas intervenções ao longo do tempo (Urao et al., 2022; Armstrong; Tan; Boulton; Bus, 2023; Alexander, 2023; Parham et al., 2023; Nasadiuk et al., 2024; Farabi et al., 2024).

Os custos diretos do tratamento de úlceras nos Estados Unidos são estimados entre 9 bilhões e 13 bilhões de dólares anualmente. As úlceras vasculares estão associadas a função física prejudicada, redução da qualidade de vida e maior utilização de serviços de saúde. Se não tratadas, podem evoluir para infecção de tecidos moles, gangrena e perda de membros. O conceito de custo-efetividade, tornou-se ferramenta indispensável para orientar decisões sobre alocação de recursos limitados em contextos em que as necessidades excedem consistentemente a capacidade de financiamento disponível (Verdi et al., 2022; Parham et al., 2023; Hetta et al., 2024; Sadeghi et al., 2025)

Úlceras diabéticas representam subgrupo particularmente desafiador, afetando aproximadamente 18,6 milhões de pessoas mundialmente a cada ano, incluindo 1,6 milhão de pessoas nos Estados Unidos. Estas úlceras precedem 80% das amputações de membros inferiores em pessoas com diabetes e estão associadas a risco aumentado de mortalidade. A taxa de mortalidade em cinco anos para indivíduos com úlcera diabética é aproximadamente 30%, excedendo 70% para aqueles que sofrem amputação maior. Fatores neurológicos, vasculares e biomecânicos contribuem para a ulceração diabética, com aproximadamente 50% a 60% das úlceras tornando-se infectadas e cerca de 20% das infecções moderadas a graves levando a amputações de membros inferiores. Medidas educativas em relação ao auto cuidado, diagnóstico e tratamento precoce contribuem, mas o custo ao longo prazo pode ser impeditivo (Urao et al., 2022; Rehman; Khan; Noordin, 2023; Hetta et al., 2024).

Estudos econômicos demonstram que o custo médio anual de tratamento de úlceras venosas varia de \$3.000 a \$15.000 por paciente, dependendo da gravidade e complexidade da

condição, enquanto úlceras diabéticas podem custar entre \$9.000 e \$13.000 por episódio de tratamento. Estes custos são amplificados pela alta taxa de recorrência, com estudos indicando que 60% a 70% das úlceras venosas recorrem dentro de 10 anos após cicatrização inicial. O impacto socioeconômico se estende além dos custos diretos de tratamento médico, englobando custos indiretos substanciais relacionados à perda de produtividade, incapacidade para o trabalho, necessidade de cuidados informais e impacto na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias (Urao et al., 2022; Rehman; Khan; Noordin, 2023; Hetta et al., 2024).

O envelhecimento populacional global e o aumento da prevalência de diabetes e doenças vasculares sugerem que a carga das úlceras vasculares continuará crescendo nas próximas décadas, tornando ainda mais urgente a necessidade de identificar e implementar estratégias de tratamento custo-efetivas. Projeções epidemiológicas indicam que o número de pessoas com diabetes pode aumentar de 537 milhões em 2021 para 783 milhões em 2045, com correspondente aumento na incidência de complicações diabéticas, incluindo úlceras de pé diabético. Esta tendência demográfica amplifica a importância de desenvolver e validar terapias inovadoras que possam não apenas melhorar desfechos clínicos, mas também oferecer vantagens econômicas sustentáveis (Urao et al., 2022; Parham et al., 2023; Rehman; Khan; Noordin, 2023; Hetta et al., 2024).

Os dados epidemiológicos sobre úlceras vasculares no Brasil disponíveis pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) mostram que as úlceras venosas são predominantes entre as úlceras crônicas e que amputações por causas vasculares e diabéticas têm aumentado, especialmente em homens idosos. Evidencia o impacto socioeconômico das úlceras vasculares, com maior prevalência em populações de baixa renda e escolaridade, e destaca a necessidade de políticas públicas para prevenção e tratamento, dada sua recorrência e cronicidade (Portela et al., 2024).

O Maranhão apresenta um dos mais altos índices de anos vividos com incapacidade (YLD) por doenças crônicas, incluindo úlceras vasculares, entre os estados brasileiros, com destaque para a capital São Luís, onde a carga de doença é elevada devido à prevalência de fatores de risco como diabetes, insuficiência venosa crônica e acesso limitado a cuidados especializados (GBD 2016 Brazil Collaborators, 2018).

Os dados do DATASUS mostram que as hospitalizações por úlceras vasculares no Maranhão e em São Luís apresentaram tendência de aumento nos últimos anos, especialmente entre idosos e pessoas com doenças crônicas, como diabetes mellitus e insuficiência arterial

periférica. No período de 2008 a 2020, houve um crescimento significativo nas amputações por causas vasculares e diabéticas, com o diabetes tornando-se o principal diagnóstico associado, enquanto a doença arterial periférica manteve-se como a principal causa de amputações maiores e mortalidade hospitalar. Esse padrão é consistente com a elevação dos anos vividos com incapacidade por doença crônica não transmissível no Maranhão, especialmente em São Luís, onde a carga de doença é elevada devido à vulnerabilidade socioeconômica e ao acesso limitado a cuidados especializados (GBD 2016 Brazil Collaborators., 2018; Portela et al., 2024)

Apesar de avanços em políticas públicas, como a expansão da atenção primária e programas de controle do diabetes, os dados do DATASUS indicam que o impacto dessas medidas ainda é insuficiente para reduzir as internações por úlceras vasculares, com persistência de altas taxas e aumento de casos graves. Limitações metodológicas do DATASUS, como subnotificação e imprecisão etiológica, dificultam a avaliação precisa do efeito das intervenções (Viana et al., 2023).

A gestão clínica de úlceras vasculares crônicas representa um desafio de complexidade multifatorial, impulsionado por etiologias diversas (arteriais, venosas, mistas), comorbidades associadas (diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, obesidade), processos inflamatórios persistentes e a frequente formação de biofilmes. Essa natureza complexa implica em consideráveis demandas de recursos e tempo, englobando custos diretos como hospitalizações prolongadas, múltiplas consultas ambulatoriais, extensivo uso de produtos para curativos, medicações e horas de enfermagem especializada, além de custos indiretos relacionados à perda de produtividade do paciente e ao fardo para cuidadores. Tal cenário justifica a busca incessante por abordagens terapêuticas mais eficazes e eficientes (Casado-Díaz; Quesada-Gómez; Dorado, 2020; Gao et al., 2022).

A emergência de terapias celulares como método terapêutico inovador para úlceras vasculares introduziu nova dimensão na análise de custo-efetividade, uma vez que estas tecnologias avançadas frequentemente envolvem custos iniciais elevados, mas podem oferecer benefícios clínicos superiores que se traduzem em economias de longo prazo (Nasadiuk et al., 2024; Farabi et al., 2024)

A complexidade intrínseca das terapias celulares, que abrange variações na origem das células, nos métodos de processamento, nos protocolos de administração e nas populações de pacientes, demanda abordagens avançadas de avaliação econômica capazes de incorporar múltiplas variáveis e cenários. Essa complexidade é parcialmente justificada por ser a

cicatrização um processo multifacetado, dividido em quatro fases distintas — hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação —, nas quais diversos produtos celulares e células especializadas desempenham papéis bem definidos nesse sofisticado mecanismo de reparo epitelial (Urao et al. 2022; Rehman; Khan; Noordin, 2023; Sadeghi et al., 2025).

Embora frequentemente associadas a custos iniciais de aquisição e aplicação mais elevados, devido a processos complexos de isolamento, expansão, controle de qualidade e métodos de entrega especializados, esse recurso terapêutico demonstra um potencial significativo para exibir um perfil de custo-efetividade superior a longo prazo. Esta superioridade pode ser atribuída a múltiplos fatores: aceleração do processo cicatricial, mitigação de complicações secundárias e redução significativa das taxas de recorrência das lesões (Nasadiuk et al., 2024; Farabi et al., 2024).

Esses benefícios culminam em uma melhoria substancial da qualidade de vida do paciente, com redução da dor, aumento da mobilidade e retorno às atividades diárias, e na otimização dos recursos alocados ao sistema de saúde, através da diminuição de reinternações, menor demanda por cuidados de enfermagem contínuos e redução do consumo de produtos convencionais para tratamento de feridas. A validação desses benefícios requer avaliações econômicas robustas que considerem a perspectiva de longo prazo (Casado-Díaz; Quesada-Gómez; Dorado, 2020; Wu et al., 2024).

O desenvolvimento desta nova tecnologia foi impulsionado por avanços fundamentais na compreensão da biologia celular, mecanismos de regeneração tecidual e tecnologias de cultura e processamento celular. Células-tronco mesenquimais, identificadas inicialmente na medula óssea por Friedenstein e colaboradores na década de 1970, representaram marco inicial neste campo, demonstrando capacidade de diferenciação em múltiplas linhagens celulares e potencial para reparação tecidual (Teraa et al., 2013; Tavakoli et al., 2020; Dubský et al., 2023).

A aplicação de terapias celulares em cicatrização de feridas baseia-se na compreensão de que o processo de cicatrização normal envolve interações coordenadas complexas entre células inflamatórias, fibroblastos da pele, queratinócitos e células endoteliais. O sucesso do reparo tecidual depende de inflamação controlada, angiogênese e remodelação facilitadas pela troca de citocinas e fatores de crescimento. Inúmeras condições adversas podem interromper este processo, levando a morbidade e mortalidade significativas. Terapias celulares oferecem estratégia promissora para melhorar a cicatrização de feridas, utilizando células de fontes diversas, incluindo células progenitoras endoteliais, medula óssea, tecido adiposo, células

dérmicas e células-tronco pluripotentes induzidas (Weck et al., 2011; Raghuram et al., 2020; Lopes et al., 2021; Guillamat-Prats, 2021; Huang et al., 2023; Gao et al., 2024).

Apesar do crescente corpo de evidências sobre a eficácia clínica de terapias celulares para úlceras vasculares, existe lacuna significativa na literatura científica mundial relacionada à avaliação de seu custo-efetividade. No Brasil, não foi encontrado nenhum estudo com essa temática no desenho metodológico proposto nessa pesquisa. Embora múltiplos estudos tenham demonstrado benefícios clínicos das terapias celulares, incluindo taxas de cicatrização superiores, redução do tempo de cicatrização e melhoria na qualidade de vida dos pacientes, a evidência sobre custo-efetividade permanece fragmentada e inconsistente em virtude da variabilidade metodológica aplicada desses estudos (Weck et al., 2011; Raghuram et al., 2020; Lopes et al., 2021; Guillamat-Prats, 2021; Huang et al., 2023; Gao et al., 2024).

O custo-efetividade aqui é compreendido como a relação entre os custos de uma intervenção e seus resultados em saúde. O foco central reside em determinar se, apesar de potenciais custos iniciais mais elevados associados à aquisição, processamento e administração das terapias celulares, estas conferem um benefício econômico e clínico que justifique sua adoção generalizada, considerando tanto os desfechos em saúde quanto as implicações financeiras em perspectivas de curto e longo prazo (Casado-Díaz; Quesada-Gómez; Dorado, 2020; Gao et al., 2022; Farabi et al., 2024).

Neste contexto, a análise de custo-efetividade emerge como uma ferramenta metodológica crucial para a tomada de decisões, permitindo a comparação de diferentes intervenções com base em seus custos e resultados, frequentemente utilizando métricas como o ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) ou a avaliação em QALYs (*Quality-Adjusted Life Years*). Essa análise é fundamental para a alocação racional de recursos e para a formulação de políticas de saúde (Langer; Rogowski, 2009; Kolluri et al., 2022; Rai; Moellmer; Agrawal, 2022).

A análise de custo-efetividade oferece ferramenta robusta para comparar intervenções alternativas, considerando tanto custos diretos e indiretos quanto benefícios clínicos mensuráveis, frequentemente expressos em anos de vida ajustados por qualidade ou outros indicadores de desfecho relevantes (Langer; Rogowski, 2009; Kolluri et al., 2022; Rai; Moellmer; Agrawal, 2022).

Alguns estudos esboçaram a tentativa de quantificar comparativamente o custo das terapias celulares em relação aos tratamentos tradicionais sugerindo que o tempo de cicatrização

mais rápido, menos tempo de internação e menos intervenções ou procedimento cirúrgicos compensam o elevado custeio inicial (Augustin et al., 2016; Kolluri et al., 2022; Ragghianti et al., 2023)

A necessidade de uma revisão abrangente que sintetize evidências de custo-efetividade de terapias celulares para úlceras vasculares é, portanto, evidente e urgente. Tal revisão pode fornecer base evidencial sólida para orientar decisões clínicas, políticas de reembolso e direções futuras de pesquisa. Adicionalmente, pode ser identificado lacunas específicas na evidência atual e propor prioridades para estudos futuros que possam fortalecer a base evidencial para tomada de decisão informada sobre terapias celulares em úlceras vasculares (Langer; Rogowski, 2009; Kolluri et al., 2022; Rai; Moellmer; Agrawal, 2022).

2. REFERENCIAL TEÓRIO

2.1 O Processo de Cicatrização: Da Resposta Normal à Ferida Crônica

A cicatrização de tecidos é um processo biológico fundamental e orquestrado, essencial para restaurar a integridade da pele após uma lesão. Em um indivíduo saudável, esse processo ocorre de maneira previsível e eficiente através de uma série de fases sobrepostas. No entanto, em certas condições patológicas, como no diabetes mellitus, essa cascata de eventos pode ser interrompida, resultando em feridas que não cicatrizam, conhecidas como feridas crônicas. Compreender a diferença entre a cicatrização normal e a patológica é crucial para o desenvolvimento de terapias eficazes (Heublein; Bader; Giri, 2015; Chiu; Sharma; Zhao, 2023).

2.2 O Processo de Cicatrização Normal

A cicatrização de uma ferida aguda é classicamente dividida em quatro fases coordenadas: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. A primeira resposta à lesão é a hemostasia, onde os vasos sanguíneos se contraem e as plaquetas formam um coágulo de fibrina para estancar o sangramento. Este coágulo serve não apenas como uma barreira protetora, mas também como uma matriz provisória para a migração celular e libera uma miríade de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), que iniciam a fase seguinte (Heublein; Bader; Giri, 2015; Chiu; Sharma; Zhao, 2023).

A fase inflamatória começa logo em seguida, caracterizada pelo recrutamento de células imunes para o local da ferida. Neutrófilos chegam primeiro para limpar a área de detritos e patógenos. Posteriormente, os macrófagos assumem um papel central, não só continuando a fagocitose, mas também orquestrando a transição para a fase proliferativa ao secretar fatores de crescimento que atraem fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais. Em uma ferida aguda, essa fase inflamatória é autolimitada e resolvida de forma eficiente (Chiu; Sharma; Zhao, 2023; Nherera; Banerjee, 2024).

A fase proliferativa é marcada pela formação do tecido de granulação, um tecido novo e vascularizado que preenche o espaço da ferida. Este processo envolve três eventos principais: angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos), fibroplasia (proliferação de fibroblastos que depositam uma nova matriz extracelular, principalmente colágeno) e epitelização (migração de queratinócitos das bordas da ferida para cobrir a superfície). Fatores de

crescimento como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) são essenciais nesta etapa (Heublein; Bader; Giri, 2015; Chiu; Sharma; Zhao, 2023).

Finalmente, a fase de remodelação (ou maturação) pode durar de meses a anos. Durante esta fase, o tecido de granulação desorganizado é gradualmente substituído por um tecido cicatricial mais forte e organizado. O colágeno tipo III, inicialmente depositado, é substituído pelo colágeno tipo I, mais robusto, e a densidade de células e vasos sanguíneos na área diminui. Embora a resistência tênsil do tecido cicatricial aumente, ela raramente atinge a força da pele intacta original (Heublein; Bader; Giri, 2015; Nherera; Banerjee, 2024).



Figura 1 – As quatro fases do processo de cicatrização normal.

2.3 A Ferida Crônica: Uma Falha no Processo de Cura

Uma ferida crônica é definida como aquela que falha em progredir através da sequência ordenada de cicatrização de maneira oportuna e anatômica. A característica patofisiológica central de uma ferida crônica, como a úlcera do pé diabético (UPD), é a sua permanência em um estado de inflamação crônica. Diferente da fase inflamatória aguda e resolutive, a ferida crônica é caracterizada pela presença sustentada de células pró-inflamatórias, como macrófagos do tipo M1, e níveis elevados de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e interleucinas (Heublein; Bader; Giri, 2015; Chiu; Sharma; Zhao, 2023; Elainein et al., 2025).

Este ambiente inflamatório persistente cria um ciclo vicioso de destruição tecidual. Os altos níveis de proteases, como as metaloproteinases de matriz (MMPs), degradam componentes essenciais da matriz extracelular (MEC) e, crucialmente, inativam os fatores de crescimento necessários para a proliferação celular e a angiogênese. Como resultado, a formação de tecido de granulação é insuficiente, a reepitelização é inibida e a ferida permanece aberta, suscetível a infecções. Em pacientes diabéticos, a hiperglicemia, a neuropatia periférica e a doença arterial periférica exacerbam ainda mais essa condição, comprometendo a resposta imune, a vascularização e a percepção sensorial, contribuindo para a cronicidade da lesão (Chiu; Sharma; Zhao, 2023; Nherera; Banerjee, 2024).

2.4 A definição de "cuidado padrão" no tratamento de feridas crônicas

Para as úlceras do pé diabético (UPD), o cuidado padrão é consistentemente definido por um conjunto de quatro pilares fundamentais. Estes incluem o desbridamento regular para remover tecido necrótico e inviável, o controle de infecções através de limpeza e, se necessário, antibioticoterapia, o off-loading para aliviar a pressão sobre a úlcera (especialmente em feridas plantares) e a manutenção de um ambiente úmido para a ferida através do uso de curativos apropriados. Essa abordagem é considerada a base do tratamento, e as terapias avançadas são geralmente introduzidas como adjuvantes quando a ferida não responde adequadamente a este cuidado inicial (Kirsner, 2018; Nherera; Banerjee, 2024).

No contexto das úlceras de perna venosa (UPV), o pilar do cuidado padrão é a terapia de compressão. O objetivo é aplicar pressão externa para auxiliar o retorno venoso, reduzir o edema e a hipertensão venosa. Essa terapia é frequentemente realizada com sistemas de bandagens multicamadas ou de curta extensão. Embora a terapia de compressão seja o tratamento estabelecido e fundamental para as UPVs, os autores reconhecem que, por si só, ela pode ser insuficiente para curar úlceras recalcitrantes de forma rápida, justificando a exploração de terapias adjuvantes (Carter et al., 2014).

2.5 A terapia com células-tronco na cicatrização de feridas crônicas

Essas úlceras representam um desafio clínico significativo, com altas taxas de morbidade, amputação e custos para o sistema de saúde. As terapias convencionais, embora essenciais, muitas vezes se mostram insuficientes, impulsionando a busca por abordagens inovadoras. Nesse contexto, a medicina regenerativa, especialmente a terapia baseada em

células-tronco, surge como uma estratégia promissora para superar as barreiras biológicas que impedem a cura em feridas crônicas (El Hage et al., 2022; Chiu; Sharma; Zhao, 2023).

Diversos tipos de células-tronco e produtos de engenharia de tecidos associados têm sido investigados e aplicados no tratamento de feridas. As células-tronco mesenquimais (MSCs) são uma das fontes mais estudadas, devido à sua capacidade de se diferenciar em múltiplas linhagens celulares e secretar fatores bioativos. Dentre as MSCs, as células-tronco derivadas de tecido adiposo (ADSCs) são particularmente vantajosas por serem abundantes e poderem ser obtidas por procedimentos minimamente invasivos. Outra abordagem envolve o uso de células mononucleares do sangue periférico (PBMNCs), que podem ser extraídas de forma ainda mais simples e demonstraram eficácia na promoção de angiogênese. Além das células isoladas, produtos de engenharia de tecidos, como os substitutos de pele bioengenhierados, que incorporam células vivas como fibroblastos e queratinócitos em matrizes de colágeno (a exemplo do Apligraf® e Dermagraft®), e membranas placentárias contendo células viáveis (vCPM), representam uma aplicação clínica direta do potencial regenerativo celular (Kirsner, 2018; Ragghianti et al., 2023; Elainein et al., 2025).

2.6 Mecanismos de ação na cicatrização

O potencial terapêutico das células-tronco reside em múltiplos mecanismos de ação que abordam as deficiências do microambiente da ferida crônica. Um dos efeitos mais cruciais é a promoção da angiogênese e vasculogênese, ou seja, a formação de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes e a formação de novos vasos, respectivamente. Células como as progenitoras endoteliais (EPCs) são mobilizadas para o local da ferida, onde participam ativamente da neovascularização, um processo essencial para o fornecimento de oxigênio e nutrientes. Este processo é mediado pela secreção de fatores como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Além disso, as células-tronco exercem um potente efeito parácrino, liberando um coquetel de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento (como PDGF, TGF- β , FGF) que estimulam a proliferação e migração de células locais, como fibroblastos e queratinócitos (Heublein; Bader; Giri, 2015; El Hage et al., 2022).

Adicionalmente, as células-tronco possuem notáveis propriedades imunomoduladoras, capazes de atenuar a resposta inflamatória crônica e exacerbada que caracteriza as feridas diabéticas. Elas podem, por exemplo, promover a transição de macrófagos do fenótipo pró-inflamatório para o fenótipo pró-regenerativo, fundamental para a resolução da inflamação e o

avanço para a fase proliferativa da cicatrização. As células-tronco também contribuem diretamente para a reconstrução tecidual através da diferenciação celular em tipos celulares necessários para a reparação da pele e pela remodelação da matriz extracelular (MEC), secretando tanto componentes da matriz quanto enzimas que equilibram sua deposição e degradação, criando um arcabouço adequado para a regeneração tecidual (Chiu; Sharma; Zhao, 2023; Elainein et al., 2025).

2.7 Aplicações clínicas, evidências e perspectivas futuras

A aplicação de terapias celulares na prática clínica tem demonstrado resultados promissores. Uma metanálise de estudos sobre ADSCs para úlceras de pé diabético revelou que o grupo tratado com estas células apresentou taxas de cicatrização total significativamente maiores e um tempo de cicatrização menor em comparação com o tratamento convencional. Produtos de engenharia de tecidos, como o equivalente de pele humana (HSE, Apligraf®), mostraram em ensaios clínicos randomizados o aumento das taxas de cicatrização e redução do tempo para o fechamento completo da ferida em comparação com o cuidado padrão. Esses benefícios clínicos, apesar do custo inicial mais elevado dos produtos, podem levar a uma economia de custos a longo prazo, ao reduzir complicações, hospitalizações e amputações (Kirsner, 2018; Elainein et al., 2025).

Estudos de custo-efetividade corroboram o valor dessas terapias avançadas. Análises econômicas demonstraram que vários produtos celulares e de tecido (CAMPs) são custo-efetivos quando comparados ao tratamento padrão isolado para o manejo de UPDs. Por exemplo, a membrana placentária criopreservada com células viáveis (vCPM) foi identificada como a opção mais custo-efetiva em um estudo de 52 semanas. Embora o custo inicial desses produtos biotecnológicos seja alto, ele pode ser compensado pela redução do tempo de tratamento e pela diminuição de episódios de internação e outras complicações, tornando a terapia custo-efetiva ou até mesmo gerando economia para o sistema de saúde. A evidência sugere que, ao decidir sobre a alocação de recursos, os gestores devem considerar o custo total do cuidado, e não apenas o custo inicial do produto (Langer; Rogowski, 2009; Nherera; Banerjee, 2024).

A terapia com células-tronco e produtos derivados representa uma fronteira promissora e em rápida evolução para o tratamento de feridas crônicas. Ao abordar as deficiências fundamentais no processo de cicatrização – como a falta de vascularização, inflamação

persistente e deficiência de fatores de crescimento – essas terapias oferecem uma abordagem multifacetada que supera as limitações dos tratamentos convencionais. As evidências clínicas e econômicas atuais são encorajadoras, indicando melhoria nas taxas de cicatrização e potencial de custo-efetividade. No entanto, mais pesquisas são necessárias para otimizar os protocolos de tratamento, incluindo a determinação do tipo de célula, dosagem e via de administração ideais para maximizar a segurança e a eficácia a longo prazo (El Hage et al., 2022).

2.8 Ferramentas e conceitos para estudo de custo efetividade em saúde

O Modelo de Markov é uma ferramenta matemática fundamental em avaliações econômicas de saúde. É uma técnica de modelagem que simula a progressão de pacientes através de diferentes estados de saúde ao longo do tempo. É especialmente útil para doenças crônicas ou condições que evoluem em ciclos repetidos. Essa simulação sofisticada acompanha a trajetória dos pacientes ao longo do tempo, considerando, por exemplo, cicatrização, recorrência e morte, o que torna os resultados mais robustos e realistas do que análises estáticas simples (Carter et al., 2014).

Como exemplo, no estudo de Carter et al (2014), são definidos três estados de saúde mutuamente exclusivos: (1) “Não cicatrizado”, correspondente a pacientes com úlcera ativa; (2) “Cicatrizado”, quando há fechamento completo da lesão; e (3) “Morte”, considerado um estado absorvente. O horizonte temporal é de um ano, dividido em ciclos semanais, totalizando 52 ciclos. A cada ciclo, o paciente pode permanecer no mesmo estado ou transitar para outro, conforme probabilidades previamente estabelecidas. Pacientes no estado “não cicatrizado” podem: (a) permanecer com a úlcera ativa, (b) evoluir para cicatrização ou (c) morrer. Já pacientes no estado “cicatrizado” podem: (a) permanecer cicatrizados, (b) apresentar recorrência da úlcera, retornando ao estado “não cicatrizado”, ou (c) morrer. Cada estado possui custos e desfechos clínicos associados.

Em geral, o manejo de úlceras ativas implica maior custo semanal quando comparado ao acompanhamento de pacientes já cicatrizados. Além disso, o modelo permite estimar desfechos relevantes, como o tempo livre de úlcera ao longo do período analisado (Carter et al., 2014).



Figura 2 – Representação do Modelo de Markov para ferida crônica.

O QALY (Quality-Adjusted Life Year), ou Ano de Vida Ajustado por Qualidade, é um dos principais indicadores utilizados em economia da saúde para avaliar custo-efetividade. Ele combina, em uma única medida, dois aspectos fundamentais: o tempo de vida e a qualidade de vida. De forma simples, o QALY é calculado pela seguinte relação: $QALY = \text{tempo de vida} \times \text{qualidade de vida}$. Nessa equação, a qualidade de vida é expressa por um valor chamado “utilidade”, que varia de 0 (equivalente à morte) a 1 (saúde perfeita), enquanto o tempo de vida corresponde aos anos vividos (Nherera; Banerjee, 2024).

Na prática, diferentes estados de saúde recebem valores de utilidade com base na literatura, permitindo traduzir diferentes condições clínicas em uma unidade comparável. Por exemplo: úlcera não cicatrizada (0,73); úlcera cicatrizada (0,78); pós-amputação (0,60). Viver 1 ano em saúde perfeita equivale a 1 QALY ($1 \times 1,0$), enquanto viver 1 ano com úlcera não cicatrizada corresponde a 0,73 QALY ($1 \times 0,73$). O QALY reflete não apenas o tempo de vida, mas também a qualidade como o paciente vive. Quando uma intervenção melhora a qualidade de vida, isso se traduz em ganho de QALY. Por exemplo, no estudo de Nherera e Banerjee (2024), houve um aumento de 0,732 para 0,783 representando um ganho de 0,051 QALY, ou seja, cerca de 18,6 dias adicionais vividos em saúde perfeita ($0,051 \times 365$ dias).

Essa métrica permite comparar intervenções muito diferentes entre si, padronizando os resultados em uma mesma unidade. Além disso, incorpora a experiência do paciente —

incluindo dor, limitações funcionais e impacto na vida diária — tornando-se uma ferramenta essencial para decisões mais informadas e centradas no paciente na alocação de recursos em saúde (Nherera; Banerjee, 2024).



Figura 3 – Ano de Vida Ajustado por Qualidade como ferramenta de avaliação da qualidade de vida baseado em estudo com pacientes portadores de úlcera crônica.

O ICER é o conceito central em análises de custo-efetividade. ICER significa Razão de Custo-Efetividade Incremental (Incremental Cost-Effectiveness Ratio). É a métrica que responde à pergunta fundamental em economia da saúde: "Quanto custa para obter o benefício proposto com o novo tratamento em comparação ao tratamento padrão?". A Fórmula: $ICER = (\text{Custo do Novo Tratamento} - \text{Custo do Tratamento Padrão}) / (\text{Benefício do Novo Tratamento} - \text{Benefício do Tratamento Padrão})$, ou $ICER = \Delta\text{Custo} / \Delta\text{Benefício}$, onde Δ (delta) significa "diferença" ou "incremental". Se uma nova terapia custa \$600 mais caro e proporciona 7 semanas a mais sem úlcera, significa que o $ICER = \$600/7$ semanas = \$86 por semana adicional sem úlcera. Interpretação: Para cada semana adicional que o paciente passa livre da úlcera, o sistema de saúde precisa investir \$86 a mais usando a nova terapia (Carter et al., 2014).

Quanto menor o ICER, melhor o "custo benefício". Os gestores podem tomar o ICER como um limiar, representando o quanto estão dispostos a pagar. Se $ICER < \text{Limiar}$, o tratamento é custo-efetivo. Se $ICER > \text{Limiar}$, o tratamento não é custo-efetivo. Quando uma terapia nova tem menor custo e é mais efetiva é considerada dominante, enquanto a outra terapia na comparação é considerada dominada (Carter et al., 2014; Nherera; Banerjee, 2024).

A adoção do ICER reflete o reconhecimento de princípios fundamentais na avaliação econômica em saúde, compreende-se que não basta ser efetivo, precisa ser efetivo a um custo aceitável, portanto não se deve olhar apenas custos ou benefícios totais isoladamente. O ICER é a métrica-chave para decisões de alocação de recursos em sistemas de saúde com orçamentos limitados. A ausência de ICER em estudos dessa temática é uma limitação metodológica grave que enfraquece a evidência (Langer, 2009).



Figura 4 - Razão de Custo-Efetividade Incremental como ferramenta de análise do custo x benefício de um tratamento em saúde



Figura 5 – Custo efetividade para análise econômica em saúde

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Sintetizar as evidências científicas relativas ao custo-efetividade do uso de terapias celulares no tratamento de úlceras vasculares crônicas, em comparação com o cuidado padrão.

3.1 Objetivos específicos

- Identificar os principais tipos de terapias celulares que influenciam positivamente o custo-benefício na cicatrização de úlceras vasculares. Isso inclui características intrínsecas das terapias (tipo de terapia celular utilizado) e o perfil clínico dos pacientes (etiologia da úlcera).
- Descrever limitações dos estudos e as áreas insuficientemente exploradas na literatura científica atual, visando orientar futuras investigações que contribuam para o avanço do conhecimento em custo-efetividade das terapias celulares para úlceras vasculares.
- Sugerir um conjunto de recomendações fundamentadas para profissionais de saúde (para a prática clínica), formuladores de políticas públicas (para decisões de reembolso e alocação de recursos) e pesquisadores (para o desenho de estudos futuros).

4. MÉTODOS

Esta pesquisa foi conduzida como uma revisão narrativa da literatura científica. A escolha da revisão narrativa como metodologia de pesquisa foi fundamentada na necessidade de explorar, sintetizar e atualizar evidências dispersas sobre custo-efetividade de terapias celulares para úlceras vasculares, área caracterizada por estudos heterogêneos e evidências fragmentadas.

O desenho metodológico incluiu artigos com pacientes com úlceras vasculares (venosas, arteriais ou diabéticas), compreendendo qualquer tipo de terapia celular, em comparação com o cuidado padrão ou outras terapias convencionais, e os desfechos focaram em medidas de custo-efetividade. Particular atenção foi dada à definição de terapias celulares, que incluiu qualquer intervenção terapêutica baseada em células vivas ou produtos derivados de células, incluindo células-tronco mesenquimais de diferentes fontes (medula óssea, tecido adiposo, cordão umbilical), células mononucleares do sangue periférico, células progenitoras endoteliais, produtos comerciais de engenharia tecidual contendo células vivas (como Apligraf®, Dermagraft®), terapias baseadas em vesículas extracelulares derivadas de células-tronco, e curativos avançados com componentes celulares ativos. Esta definição abrangente foi adotada para capturar toda a gama de terapias celulares potencialmente relevantes.

A busca foi conduzida, no período de janeiro a dezembro de 2025, nas bases de dados eletrônicas principais: PubMed/MEDLINE, Lilacs, Embase, Cochrane Library, Web of Science e Scopus. Estas bases foram selecionadas por sua abrangência na literatura biomédica e econômica, cobertura internacional e indexação de periódicos de alta qualidade em medicina regenerativa e economia da saúde.

A estratégia de busca foi construída utilizando os domínios conceituais principais conectados ao objetivo desse estudo: “*cost-effectiveness*”, “*vascular ulcer*”, “*chronic wound*”, “*stem cells*”, “*cell therapy*”, “*stem cell therapy*”, “*regenerative medicine*”, “*cost analysis*” e “*cost-benefit analysis*”.

Os critérios de inclusão foram estabelecidos a priori para garantir seleção metódica e transparente de estudos relevantes. Foram incluídos estudos que: (1) avaliaram custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-benefício de qualquer tipo de terapia celular para úlceras vasculares; (2) incluíram população de pacientes adultos (≥ 18 anos) com úlceras venosas, arteriais, diabéticas ou mistas; (3) compararam terapias celulares com cuidado padrão, placebo ou outras intervenções; (4) reportaram dados econômicos quantitativos, incluindo custos,

desfechos clínicos e medidas de custo-efetividade; (5) foram publicados em periódicos revisados por pares.

Estudos foram incluídos independentemente do desenho metodológico, desde que fornecessem dados de custo-efetividade relevantes. Esta abordagem inclusiva foi adotada reconhecendo que evidências de custo-efetividade para terapias celulares podem ser derivadas de diferentes tipos de estudo.

Especificamente, foram excluídos, de forma pré-definida, os seguintes tipos de publicações: (1) teses e dissertações de mestrado ou doutorado, cartas ao editor, capítulos de livros e editoriais; (2) estudos que correspondem a revisões de literatura.

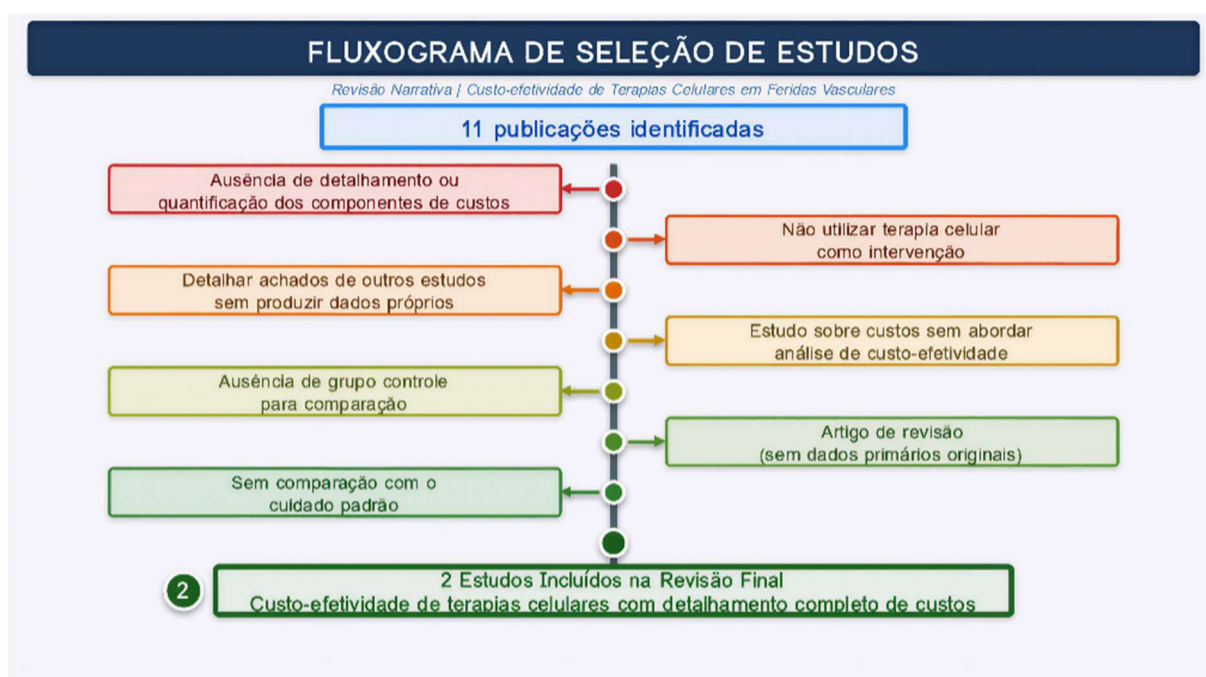


Figura 6 - Fluxograma de seleção dos estudos após aplicar critérios de inclusão e exclusão na revisão narrativa, São Luís, 2026

A seleção de estudos seguiu esse rigoroso processo de triagem, culminando na identificação inicial de 11 publicações que abordavam a análise de custo-efetividade das terapias celulares no contexto de feridas vasculares, em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão predefinidos para esta revisão narrativa.

Posteriormente, nove destes estudos foram excluídos. A principal razão para a exclusão foi a ausência de detalhamento explícito ou quantificação dos componentes de custos envolvidos nas análises econômicas apresentadas, o que inviabilizou a comparação e síntese de

dados financeiros de forma robusta e consistente, conforme exigido pela metodologia desta dissertação. Outros motivos de exclusão: não utilizar terapia celular, detalhar achados de outros estudos sem produzir dados próprios, estudo sobre custos sem abordar custo efetividade, ausência de grupo controle para comparação, artigo de revisão e por não fazer comparação com o cuidado padrão.

Documentos como teses, dissertações e capítulos de livros, embora possam conter contribuições relevantes, frequentemente não passam pelo mesmo processo de revisão característico dos artigos de periódicos indexados. Essa característica pode resultar em maior heterogeneidade quanto ao rigor metodológico e à completude da informação reportada, o que comprometeria a comparabilidade e a síntese das evidências econômicas no âmbito desta revisão. As cartas ao editor e publicações de natureza semelhante foram igualmente excluídas por se tratarem, em geral, de comunicações breves, comentários opinativos ou respostas pontuais, desprovidas de metodologia detalhada, dados primários originais ou análises formais de custo-efetividade.

Do conjunto de estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade e à exigência de transparência nos dados econômicos, os dados relevantes foram extraídos e compilados em uma ferramenta de coleta de dados customizada para esta revisão. Esta etapa resultou na seleção final de dois estudos que foram considerados plenamente alinhados aos objetivos específicos da pesquisa, exibindo a metodologia e o nível de detalhamento necessários para a análise aprofundada do custo-efetividade.

Esta revisão narrativa foi conduzida utilizando dados de estudos previamente publicados e disponíveis publicamente, não requerendo aprovação de comitê de ética. No entanto, foram observados princípios éticos de pesquisa, incluindo reportagem transparente de métodos e resultados, reconhecimento de limitações, evitado vieses na seleção e na interpretação de evidências.

5. RESULTADOS

Após a etapa de triagem, 11 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, conforme os parâmetros de inclusão e exclusão definidos para esta revisão.

Dentre esses, nove estudos foram excluídos por diferentes razões, sendo a principal a ausência de dados consistentes relacionados à análise de custo-efetividade ou à avaliação econômica propriamente dita, limitando-se, em muitos casos, à apresentação exclusivamente descritiva ou quantitativa dos resultados, sem integração com desfechos econômicos.

Adicionalmente, outros critérios que motivaram a exclusão incluíram: ausência de análise econômica primária baseada em dados originais, inexistência de grupo controle ou de comparação com o cuidado padrão, bem como a inclusão de estudos de natureza secundária, como revisões sistemáticas e metanálises, que não atendiam aos objetivos analíticos desta investigação.

A Tabela 1 apresenta as 11 publicações previamente selecionadas que abordaram a análise de custo-efetividade, destacando o país de origem, o delineamento do estudo, o produto terapêutico empregado, a população analisada, o tipo de úlcera investigada, e, quando presente na publicação, os custos do tratamento proposto e do cuidado padrão.

Tabela 1. Resumo dos 11 artigos científicos sobre feridas vasculares e terapias celulares incluídos nessa revisão narrativa, São Luís, 2026.

Título	Autores	País de Origem	Tipo de Estudo	Tipo de Célula / Produto	População Estudada	Tipo de Úlcera	Custos do Tratamento	Custos do Tratamento Convencional
Cost-Effectiveness of Three Adjunct Cellular/Tissue-Derived Products Used in the Management of Chronic Venous Leg Ulcers (2014)	Carter MJ, Waycaster C, Schaum K, Gilligan AM	Estados Unidos	Análise de custo-efetividade (modelo Markov)	Matriz extracelular (ECM), Equivalente de pele humana (HSE), Equivalente de pele viva (LSE)	Pacientes com úlceras venosas	Úlceras venosas	ECM: \$6.732; HSE: \$10.638; LSE: \$11.237	Cuidado padrão: \$6.132
Cost effectiveness analysis for commonly used human cell and tissue products in the management of diabetic foot ulcers (2024)	Nherera LM, Banerjee J	Reino Unido	Análise de custo-efetividade	vCPM, BLCC, hFDS, dHACM, HSAM, HAMA	Pacientes com úlceras diabéticas	Úlceras diabéticas	vCPM: \$10.907; HAMA: \$11.470; dHACM: \$15.862; BLCC: \$18.430; hFDS: \$19.498; HSAM: \$24.214	Cuidado padrão: \$19.862
Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers (2009)	Langer A, Rogowski W	Alemanha	Revisão sistemática	Apligraf®, Dermagraft®, REGRANEX® Gel	Pacientes com úlceras crônicas	Úlceras venosas e diabéticas	Apligraf®: variável por estudo; Dermagraft®: não especificado; REGRANEX®: variável	Cuidado padrão: custos variáveis, geralmente menores que produtos biotecnológicos
An estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease (2022)	Kolluri R, Lugli M, Villalba L, et al.	Multinacional (EUA, Europa, Austrália)	Estudo de carga econômica	Não aplicável (estudo epidemiológico)	Pacientes com úlceras venosas e doença venosa profunda	Úlceras venosas	Não aplicável	\$5.527 por pessoa por ano (custo médio global)
Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Small Artery Disease and Diabetic Foot Ulcers (2023)	Ragghianti B, Berardi BM, Mannucci E, Monami M	Itália	Estudo retrospectivo	Células mononucleares do sangue periférico autólogo (PBMNCs)	15 pacientes diabéticos tipo 2 com úlceras grau Texas 3	Úlceras diabéticas	EUR 8.238 ± 7.798 (mediana); EUR 4.426 (média)	Não especificado diretamente
Clinical Evidence for and Cost-Effectiveness of Advanced Cellular Tissue Products for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers (2018)	Kirsner RS	Estados Unidos	Revisão narrativa	Equivalente de pele humana (HSE), Substituto dérmico (DSS)	Pacientes com úlceras diabéticas	Úlceras diabéticas	Não especificado valores exatos	\$15 bilhões anuais (custo total DFU nos EUA)
Preclinical and clinical evidence for stem cell therapies as treatment for diabetic wounds (2015)	Heublein H, Bader A, Giri S	Alemanha	Revisão narrativa	Células-tronco mesenquimais, células-tronco derivadas de tecido adiposo	Pacientes com úlceras diabéticas	Úlceras diabéticas	Não especificado valores exatos	Não especificado

Stem Cell-Based Therapy: A Promising Treatment for Diabetic Foot Ulcer (2023)	El Hage R, Knippschild U, Arnold T, Hinterseher I	Alemanha	Revisão narrativa	Células-tronco mesenquimais, células-tronco embrionárias, células-tronco pluripotentes induzidas	Pacientes com úlceras diabéticas	Úlceras diabéticas	Não especificado valores exatos	Não especificado
Tissue Engineering-Based Strategies for Diabetic Foot Ulcer Management (2021)	Chiu A, Sharma D, Zhao F	Estados Unidos	Revisão abrangente	Substitutos de pele bioengenheirados, terapias baseadas em fatores de crescimento	Pacientes com úlceras diabéticas	Úlceras diabéticas	Não especificado valores exatos	Baixas taxas de fechamento de feridas com cuidado padrão
Therapeutic potential of adipose-derived stem cells for diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis (2025)	Abu Elainein MA, Whdan MM, Samir M, et al.	Multinacional (6 países)	Revisão sistemática e meta-análise	ADSCs (células-tronco derivadas de tecido adiposo)	316 participantes	Úlceras diabéticas	Não especificado	Cuidado padrão
Cost-effectiveness of treating vascular leg ulcers with UrgoStart® and UrgoCell® Contact (2016)	Augustin M, Herberger K, Kroeger K, et al.	Alemanha	Análise de custo-efetividade com modelo de árvore de decisão	UrgoStart® (curativo com NOSF) vs UrgoCell® Contact	187 pacientes (estudo Challenge)	Úlceras venosas e mistas	€849,86 (UrgoStart®)	€1.335,51 (UrgoCell® Contact)

Legenda: 11 artigos preencheram os requisitos de delineamento metodológico. Destes, 09 foram excluídos e dois selecionados para a construção da revisão narrativa.

A tabela 2 mostra o resumo das intervenções e controles realizados. Sintetiza os dois estudos incluídos nessa revisão narrativa após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, lista todas as terapias celulares avaliadas em cada um dos estudos e identifica os tipos de úlceras analisadas nos pacientes participantes. Há variabilidade do custo efetividade por tipo de úlcera: O produto mais custo-efetivo difere entre úlceras venosas (ECM) e diabéticas (vCPM).

Tabela 2. Intervenções e Controles nos Estudos de Custo-Efetividade Incluídos na Revisão Narrativa, São Luís, 2026.

Estudo	Tipo de Úlcera	Intervenções de Terapia Celular Avaliadas	Controle
Carter et al. (2014)	UVP	ECM - OASIS®, HSE - Apligraf®, LSE - Dermagraft®	Cuidado Padrão
Nherera & Banerjee (2024)	UPD	vCPM - Grafix®; BLCC - Apligraf®); hFDS - Dermagraft®); HAMA (AmnioBand®); dHACM (Epifix®); HSAM (Affinity)	Cuidado Padrão

Legenda: UVP = Úlceras Venosas de Perna; UPD = Úlceras de Pé Diabético; ECM = Extracellular Matrix (Matriz Extracelular); HSE = Human Skin Equivalent (Equivalente de Pele Humana); LSE = Living Skin Equivalent (Equivalente de Pele Viva); vCPM = viable Cryopreserved Placental Membrane (Membrana placentária criopreservada com células viáveis); BLCC = Bioengineered Living Cellular Construct (Construto celular vivo bioengenheirado); hFDS = human Fibroblast Dermal Substitute (Substituto dérmico de fibroblastos humanos); HAMA = Human Amnion Membrane Allograft (Aloenxerto de membrana amniótica humana); dHACM = dehydrated Human Amnion Chorion Membrane (Membrana córion-âmnio humana desidratada); HSAM = Hypothermically Stored Amniotic Membrane (Membrana amniótica armazenada hipotermicamente).

A tabela 3 faz a comparação dos resultados de Custo-Efetividade encontrado por Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024). Compara os principais achados dos dois estudos, identifica o produto mais custo efetivo dentre os produtos propostos no tratamento das úlceras e se esse produto foi mais custo efetivo na comparação com o tratamento padrão. As métricas utilizadas foram ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* ou Razão de Custo-Efetividade Incremental) para úlceras venosas e QALYs (*Quality-Adjusted Life Years* ou Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) par úlceras diabéticas. Apesar das diferenças metodológicas, tipos de úlceras abordadas e produtos utilizados, as terapias celulares demonstraram vantagem econômica sobre o cuidado padrão.

Tabela 3. Comparação do Custo-Efetividade na Revisão Narrativa, São Luís, 2026.

Estudo	Tipo de Úlcera	Produto Mais Custo-Efetivo (vs. Outros CTPs)	Principal Métrica e Resultado	Custo-Efetivo vs. SoC?
Carter et al. (2014)	UVP	ECM (OASIS®)	ICER de \$86 por semana livre de úlcera (vs. SoC). Dominou HSE e LSE.	Sim
Nherera e Banerjee (2024)	UPD	vCPM (Grafix®)	Menor custo total (\$10,907) e maior ganho de QALYs (0.783) vs. todos os outros, incluindo SoC (\$19,862 e 0.732 QALYs).	Sim (todos os CAMPs avaliados)

Legenda: CTPs = Cellular/Tissue-derived Products (Produtos Derivados de Células/Tecidos); SoC = Standard of Care (Cuidado Padrão); UVP = Úlceras Venosas de Perna; UPD = Úlceras de Pé Diabético; ECM = Extracellular Matrix (Matriz Extracelular); vCPM - Grafix® = Membrana placentária criopreservada; ICER = *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (Razão de Custo-Efetividade Incremental); QALYs = *Quality-Adjusted Life Years* (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade); CAMPs = Cellular, Acellular, and Matrix-like Products (Produtos Celulares, Acelulares e Semelhantes a Matriz).

A tabela 4 detalha os resultados de Carter et al. (2014). Dados específicos para úlceras venosas, custos e efetividade de cada intervenção e destaca ECM como produto economicamente dominante entre os produtos celulares para úlceras venosas.

Tabela 4. Resultados Detalhados - Carter et al. (2014) - Úlceras Venosas, Incluído na Revisão Narrativa, São Luís, 2026.

Intervenção	Custo Esperado (1 ano)	Semanas Livres de Úlcera	Observações
Cuidado Padrão	\$6,132	24	-
ECM (OASIS®)	\$6,732	31	ICER: \$86/semana livre
HSE (Apligraf®)	\$10,638	29	Dominado
LSE (Dermagraft®)	\$11,237	27	Dominado

Legenda: ECM = Extracellular Matrix (Matriz Extracelular); HSE = Human Skin Equivalent (Equivalente de Pele Humana), LSE = Living Skin Equivalent (Equivalente de Pele Viva); ICER = *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (Razão de Custo-Efetividade Incremental).

A tabela 5 mostra os resultados detalhados de Nherera e Banerjee (2024). Dados específicos para úlceras diabéticas, ranking completo de 7 intervenções e mostra vCPM como melhor opção custo-efetiva. Todos os produtos celulares foram custo-efetivos em relação ao cuidado padrão, com vCPM sendo dominante (menor custo com melhores resultados clínicos).

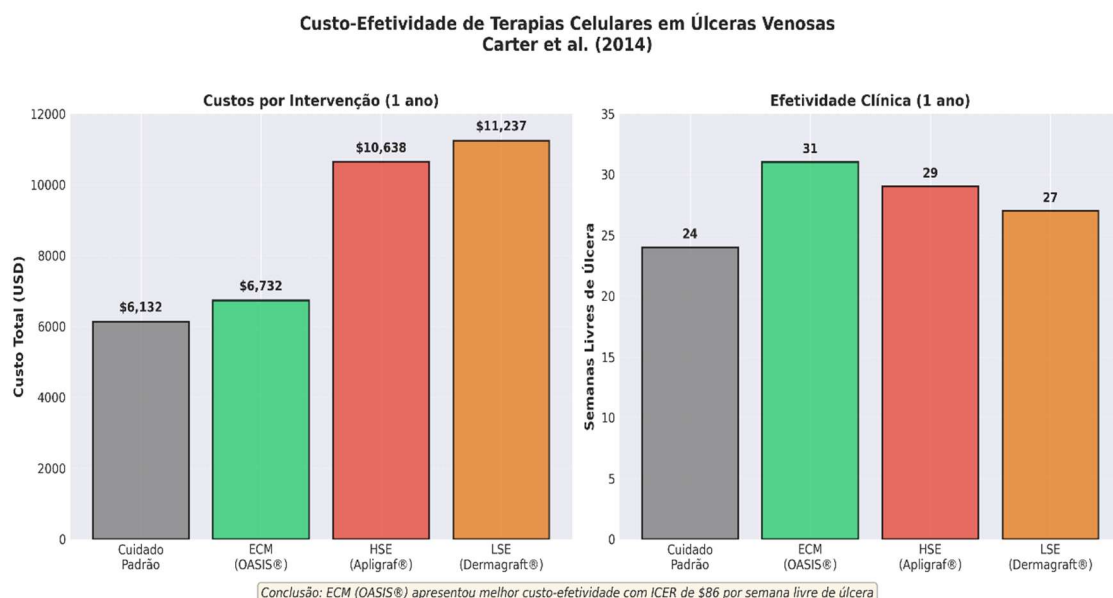
Tabela 5. Resultados Detalhados – Nherera e Banerjee (2024) - Úlceras Diabéticas, Incluídos na Revisão Narrativa, São Luís, 2026.

Intervenção	Custo Médio	Úlceras Cicatrizadas	QALYs	Ranking
vCPM (Grafix®)	\$10,907	0.914	0.783	1° (Melhor)
HAMA (AmnioBand®)	\$11,470	0.903	0.780	2°
dHACM (Epifix®)	\$15,862	0.828	0.764	3°
BLCC (Apligraf®)	\$18,430	0.816	0.763	4°
hFDS (Dermagraft®)	\$19,498	0.775	0.757	5°
Cuidado Padrão	\$19,862	0.601	0.732	6°
HSAM (Affinity)	\$24,214	0.829	0.763	7° (Pior)

Legenda: vCPM = viable Cryopreserved Placental Membrane (Membrana placentária criopreservada com células viáveis); HAMA = Human Amnion Membrane Allograft (Aloenxerto de membrana amniótica humana); dHACM = dehydrated Human Amnion Chorion Membrane (Membrana córion-âmnio humana desidratada); BLCC = Bioengineered Living Cellular Construct (Construto celular vivo bioengenheirado); hFDS = human Fibroblast Dermal Substitute (Substituto dérmico de fibroblastos humanos); HSAM = Hypothermically Stored Amniotic Membrane (Membrana amniótica armazenada hipotermicamente).

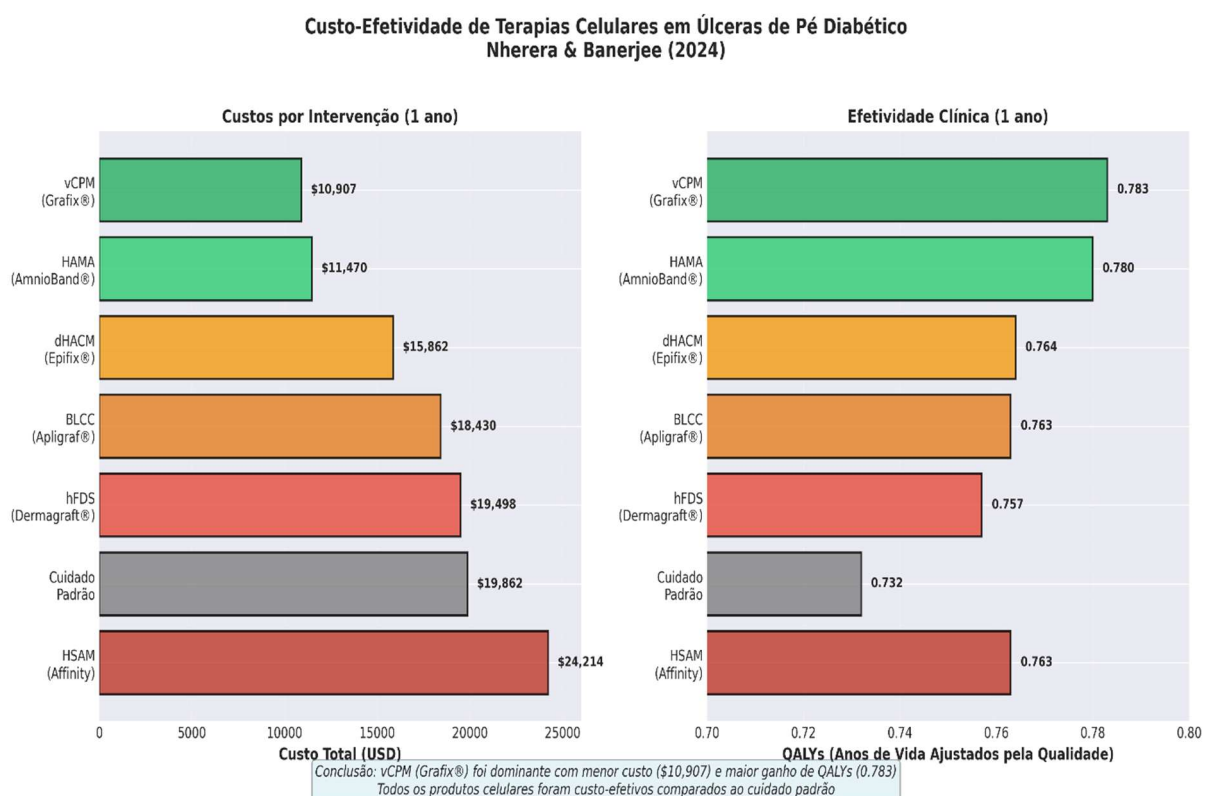
O Gráfico 1 de Úlceras Venosas Carter et al. (2014) faz a comparação de 4 intervenções dos custos e efetividade (semanas livres de úlcera) entre terapias celulares e cuidado padrão. ECM (OASIS®) apresentou o melhor perfil de custo-efetividade, com custo incremental de apenas \$600 em relação ao cuidado padrão, mas gerando 7 semanas adicionais livres de úlcera. O ICER de \$86 por semana livre é altamente favorável.

Gráfico 1. Custo-Efetividade em Úlceras Venosas na Revisão Narrativa, São Luís, 2026.



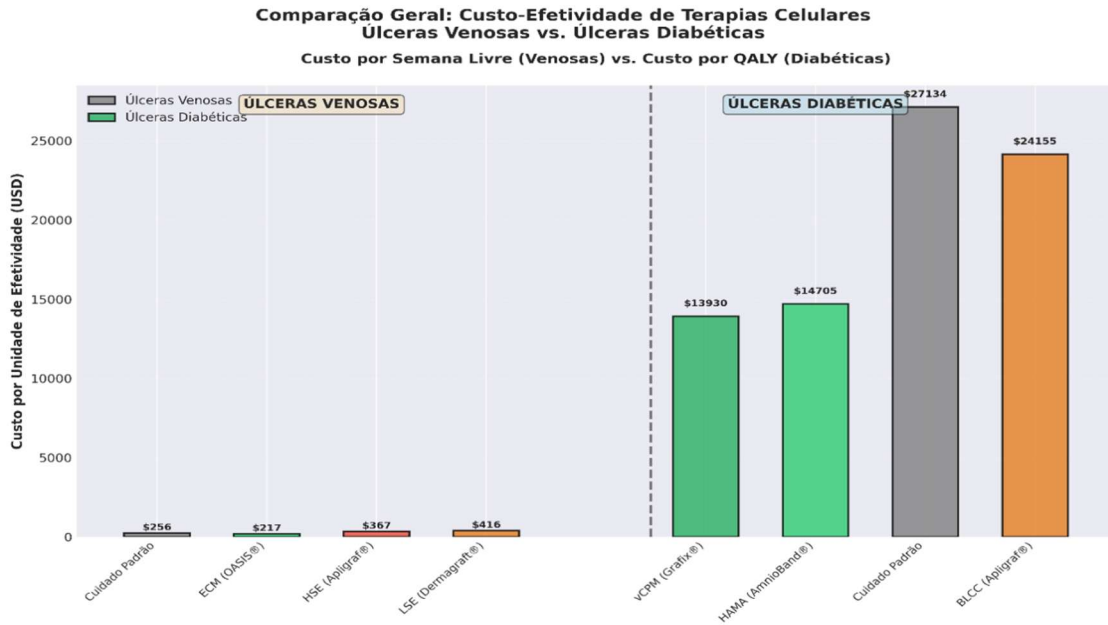
O gráfico 2 sobre Úlceras Diabéticas de Nherera e Banerjee (2024) compara os custos e QALYs de 7 intervenções entre múltiplas terapias celulares e cuidado padrão. Mostra que o vCPM (Grafix®) foi dominante, custando \$8,955 a menos que o cuidado padrão enquanto gerava 0.051 QALYs adicionais, ou seja, menor custo e melhores resultados proporcionado melhora na qualidade de vida do paciente. Todos os produtos celulares exceto HSAM foram mais custo-efetivos que o cuidado padrão.

Gráfico 2. Custo-Efetividade em Úlceras Diabéticas na Revisão Narrativa, São Luís, 2026.



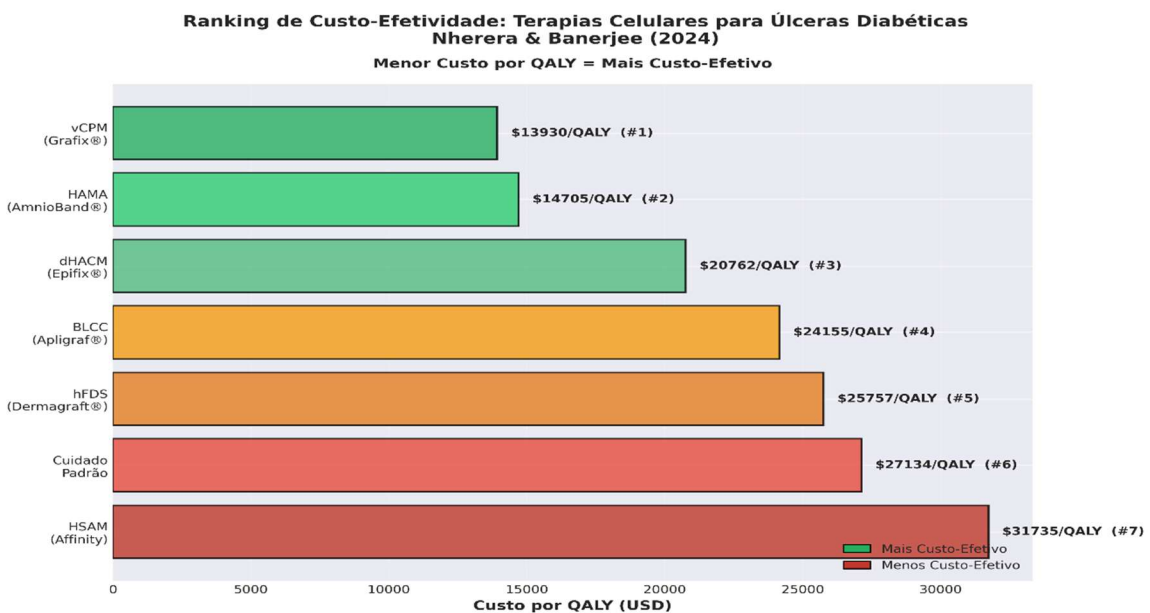
O gráfico 3 permite visualizar as diferenças de custo-efetividade entre os dois tipos de úlceras. Compara o custo por unidade de efetividade entre úlceras venosas e diabéticas. As métricas diferem entre os tipos de úlceras (custo/semana livre de úlceras para úlceras venosas versus o custo/QALY para úlceras diabéticas), mas o padrão é consistente: terapias celulares selecionadas demonstram melhor custo-efetividade que o cuidado padrão.

Gráfico 3. Comparação entre Tipos de Úlceras na Revisão Narrativa, São Luís, 2026.



O gráfico 4 detalha o ranking completo das terapias para úlceras diabéticas por custo por QALY (menor = mais custo-efetivo). O ranking demonstra clara hierarquia de custo-efetividade. vCPM lidera com \$13,928/QALY, seguido por HAMA (\$14,705/QALY). O cuidado padrão ocupa a 6ª posição (\$27,133/QALY), sendo superado por 5 terapias celulares.

Gráfico 4. Ranking de Custo-Efetividade para Úlceras Diabéticas na Revisão Narrativa, São Luís, 2026.



6. DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados revela um cenário promissor, porém complexo, para a incorporação dessas tecnologias na prática clínica. Esta discussão aborda os principais achados, a qualidade metodológica das evidências, as implicações clínicas e econômicas, as lacunas de conhecimento e as limitações desta análise.

Dois estudos-chave forneceram dados comparativos de custo-efetividade, essenciais para esta revisão: um por Carter et al. (2014) focado em úlceras venosas de perna (UVP) e outro por Nherera e Banerjee (2024) focado em úlceras de pé diabético (UPD), ambos modelos de decisão analíticos baseados em Markov.

Para atingir o objetivo, no estudo de Carter et al. (2014) os autores desenvolveram um modelo de Markov com um horizonte de tempo de 1 ano. O modelo simulou a progressão dos pacientes por três estados de saúde: "não cicatrizado", "cicatrizado" e "morte". A análise foi conduzida sob a perspectiva do pagador (ex: sistema de saúde), considerando apenas os custos diretos do tratamento.

A principal medida de desfecho clínico (efetividade) foi o número de "semanas sem úlcera" (*ulcer-free weeks*) que cada tratamento proporcionou ao longo do ano. Os produtos avaliados em comparação ao tratamento padrão foram: Matriz Extracelular (ECM - OASIS®), Equivalente de Pele Humana (HSE - Apligraf®) e Equivalente de Pele Viva (LSE Dermagraft®).

A Matriz Extracelular (ECM), especificamente o produto derivado da submucosa do intestino delgado porcino (como o OASIS® Wound Matrix), é um exemplo de produto de tecido acelular. Este biomaterial funciona como um arcabouço tridimensional que mimetiza a matriz extracelular natural do corpo. Ao ser aplicado na ferida, ele fornece uma estrutura para a migração e proliferação das células do próprio paciente, como fibroblastos e células endoteliais, que são essenciais para a formação do tecido de granulação e a angiogênese. O principal mecanismo de ação da ECM é ajudar a modular a resposta inflamatória crônica, fornecendo fatores biológicos e reduzindo os níveis de enzimas proteolíticas, como as metaloproteinases de matriz (MMPs), que estão em excesso em feridas crônicas e degradam a matriz recém-formada. Ao criar um ambiente mais favorável, a ECM ajuda a "reiniciar" o processo de cicatrização, tirando a ferida do estado inflamatório estagnado (Carter et al., 2014).

Os resultados demonstraram uma clara hierarquia tanto em custos quanto em efetividade entre os tratamentos avaliados. Sobre o conceito de dominância econômica, na farmacoeconomia, uma terapia é considerada "dominante" quando ela é, ao mesmo tempo, mais

efetiva (mais semanas sem úlcera) e menos custosa que as alternativas. O ECM alcançou 31 semanas sem úlcera a um custo total de \$6.732, enquanto o HSE alcançou 29 semanas por \$10.638 e o LSE, 27 semanas por \$11.237. Por entregar um resultado clínico superior a um custo substancialmente menor, o ECM domina as outras duas tecnologias avançadas.

Na comparação com o tratamento padrão, o tratamento isolado com ECM não foi dominante, pois é ligeiramente mais caro (\$6.732 vs. \$6.132). No entanto, ele se mostrou altamente custo-efetivo. Os autores calcularam a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), que foi de \$86 por semana sem úlcera adicional. Isso significa que, para cada \$86 investidos a mais no tratamento com ECM em vez do tratamento padrão, o sistema de saúde "compra" uma semana a mais de vida sem úlcera para o paciente. Este é um valor geralmente considerado muito favorável.

Em relação aos fatores de influência no custo, a análise de sensibilidade revelou que os custos com visitas clínicas e cuidados de saúde domiciliares foram os fatores que mais influenciaram o custo total, reforçando que a velocidade de cicatrização (que reduz a necessidade desses serviços) é um fator econômico crucial.

No entanto, este estudo apresenta algumas limitações como conflito de interesse, faz comparações indiretas e possível viés a favor do HSE (Apligraf®).

O estudo foi financiado pela *Healthpoint Biotherapeutics* (fabricante do OASIS®, o produto vencedor), e os autores são funcionários ou consultores pagos pela empresa (*Smith & Nephew*, que adquiriu a *Healthpoint*). Este é o ponto mais crítico, pois representa um risco significativo de viés em favor do produto da patrocinadora.

A análise não se baseia em um único ensaio clínico que comparou os três produtos diretamente (um estudo "*head-to-head*"). Em vez disso, o modelo foi alimentado com dados de diferentes ensaios clínicos, o que é uma metodologia válida, mas menos robusta que uma comparação direta. Os próprios autores recomendam a realização de futuros ensaios clínicos com múltiplos braços.

Os autores admitem uma limitação importante: os ensaios clínicos usados para o HSE (Apligraf®) incluíam pacientes com úlceras de base significativamente menores. Isso provavelmente favoreceu os resultados do HSE, tornando a cicatrização mais fácil e rápida. Mesmo com esse viés a favor de um concorrente, o ECM ainda se mostrou dominante, o que, paradoxalmente, pode até fortalecer a conclusão sobre a superioridade do ECM.

O estudo de Carter et al. (2014) conclui que o ECM (OASIS®) é a terapia adjuvante mais custo-efetiva para o tratamento de úlceras venosas crônicas quando comparado ao HSE

(Apligraf®) e LSE (Dermagraft®), sendo economicamente dominante sobre eles. Em comparação com o tratamento padrão, o ECM representa um investimento adicional baixo (\$86) para cada semana adicional que o paciente passa livre da úlcera.

O objetivo de Nherera e Banerjee (2024) foi avaliar o custo-efetividade de seis diferentes produtos celulares e de tecido humano (HCT/Ps), também chamados de CAMPs, como adjuvantes ao tratamento padrão (SoC) para úlceras do pé diabético (UPDs).

Os autores utilizaram um modelo de Markov com um horizonte de tempo de 1 ano para simular os custos e desfechos clínicos. A análise adotou a perspectiva do sistema de saúde dos EUA (CMS/Medicare). Crucialmente, o estudo realizou uma comparação indireta entre os seis produtos, usando o tratamento padrão (SoC) como âncora de comparação, devido à falta de ensaios clínicos que comparassem todos os produtos diretamente ("*head-to-head*").

Os desfechos medidos foram o custo total, a proporção de feridas cicatrizadas e os Anos de Vida Ajustados por Qualidade (QALYs). Os produtos avaliados foram: vCPM (membrana placentária criopreservada com células viáveis) - Grafix®, BLCC (constructo celular vivo bioengenheirado de dupla camada) - Apligraf®, hFDS (substituto dérmico de fibroblastos humanos) - Dermagraft®, dHACM (membrana de âmion-córior humana desidratada), HSAM (membrana amniótica armazenada hipotermicamente), HAMA (aloenxerto de membrana amniótica humana viável).

O estudo concluiu que todos os produtos avançados (CAMPs) são custo-efetivos quando comparados ao tratamento padrão isolado. No entanto, emergiu uma clara hierarquia de valor entre eles. O principal achado é que o vCPM (Grafix®) foi a estratégia dominante. Ele não só apresentou os melhores resultados clínicos (maior taxa de cicatrização e mais QALYs) mas também o menor custo total entre todos os tratamentos, incluindo o tratamento padrão.

O vCPM foi considerado "dominante" e "custo-poupador" (cost-saving) porque, em comparação com o tratamento padrão, ele gerou uma economia de \$8.956 por paciente ao longo de um ano, ao mesmo tempo em que aumentou a taxa de cicatrização em mais de 50% (de 0.601 para 0.914).

A Membrana Placentária Criopreservada com Células Viáveis (vCPM), como o Grafix®, é um tipo de produto celular e de tecido humano (HCT/P) que contém não apenas a matriz de colágeno da membrana placentária, mas também uma população de células vivas, incluindo células-tronco mesenquimais (MSCs), fibroblastos e células epiteliais. A presença dessas células viáveis é o seu principal diferencial. Elas atuam ativamente no leito da ferida através de efeitos parácrinos, secretando um coquetel de fatores de crescimento, citocinas e

outras moléculas bioativas que promovem a angiogênese, modulam a inflamação e estimulam a proliferação e migração das células do paciente. Essencialmente, a vCPM funciona como um sistema de entrega de células e sinais biológicos diretamente no local da lesão, apoiando ativamente os processos de reparo e regeneração de tecidos de uma forma mais dinâmica do que um arcabouço celular isolado (Nherera; Banerjee, 2024).

Além de ser superior ao tratamento padrão, o vCPM também dominou todos os outros cinco produtos avançados, sendo consistentemente mais barato e mais eficaz no modelo.

A análise de sensibilidade probabilística, uma simulação que testa a incerteza dos parâmetros, mostrou que o vCPM tem 60% de probabilidade de ser a opção mais custo-efetiva, seguido pelo HAMA com 40%, em um limiar de disposição a pagar de \$100.000 por QALY. Isso confere um bom grau de confiança ao achado principal.

É essencial expor as limitações do estudo de Nherera e Banerjee (2024) para demonstrar uma avaliação crítica e equilibrada da evidência: há conflito de interesses, a comparação é indireta e a fonte de dados mede eficácia, não efetividade.

Os autores, Leo Nherera e Jaideep Banerjee, são funcionários da Smith + Nephew, empresa proprietária do Grafix® (vCPM), o produto que se mostrou superior no estudo. Trata-se de um viés de potencial relevância considerável, devendo ser expressamente declarado no âmbito da presente revisão.

A falta de ensaios clínicos comparando os produtos diretamente é uma limitação metodológica importante. A comparação indireta é uma técnica aceita na ausência de evidência direta, mas é considerada menos robusta. Os próprios autores pedem cautela na interpretação e sugerem que a análise seja atualizada quando surgirem estudos "head-to-head".

Os dados foram extraídos de ensaios clínicos randomizados (RCTs), que medem a eficácia em condições ideais, e não a efetividade no mundo real. Embora os autores notem que dados de mundo real para alguns produtos foram semelhantes, essa é uma distinção importante.

Em resumo, o estudo de Nherera e Banerjee (2024) fornece evidências, baseadas em um modelo econômico, de que todos os HCT/Ps avaliados são custo-efetivos para o tratamento de úlceras do pé diabético em comparação com o tratamento padrão. Mais importante, ele posiciona o vCPM (Grafix®) como a opção dominante, oferecendo melhores resultados clínicos a um custo total menor.

Em ambos os estudos, as intervenções de terapia celular avaliadas nos estudos incluídos foram diversas, abrangendo produtos de bioengenharia tecidual e membranas celulares. O controle, invariavelmente, foi o cuidado padrão (standard of care - SoC), que tipicamente

envolve terapia compressiva, desbridamento, controle de infecção e curativos apropriados. A Tabela 2 sintetiza os principais produtos e comparações realizadas nesses estudos.

De forma geral, os achados sugerem que, apesar do custo inicial elevado, diversas terapias celulares demonstram ser custo-efetivas em comparação ao cuidado padrão, principalmente devido à aceleração da cicatrização, que resulta na redução de complicações, hospitalizações e necessidade de cuidados de longo prazo.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos é um ponto crítico que modula a força das conclusões. Uma limitação transversal e de considerável impacto é a presença de conflitos de interesse, visto que os estudos de modelagem de Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024) foram conduzidos por autores com afiliação direta ou consultoria para as indústrias fabricantes dos produtos avaliados. Embora os estudos declarem seguir as diretrizes de boas práticas para avaliações econômicas, essa associação pode introduzir vieses, desde a seleção dos dados de eficácia até a estruturação dos modelos, potencialmente favorecendo os produtos da empresa financiadora.

Outro ponto metodológico relevante é a heterogeneidade entre os estudos. As populações (UVP vs. UPD), os produtos específicos avaliados e as métricas de desfecho (exemplo, custo por semana livre de úlcera vs. custo por QALY) variam, dificultando uma comparação direta e a generalização dos resultados. Notavelmente, os estudos de Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024) utilizam modelos de Markov, uma abordagem robusta que permite simular o curso da doença e os custos ao longo de um horizonte de tempo mais longo (um ano), superando a limitação de horizontes curtos de muitos ensaios clínicos primários. Contudo, a validade desses modelos depende criticamente das probabilidades de transição e dos dados de custo inseridos, que, por sua vez, são derivados de estudos com as suas próprias limitações. A falta de ensaios clínicos comparativos diretos (*head-to-head*) entre os diferentes produtos de terapia celular obriga os modeladores a recorrer a comparações indiretas, como feito por Nherera e Banerjee (2024), o que adiciona uma camada de incerteza aos resultados.

Apesar das diferenças metodológicas, emerge um padrão consistente: as terapias celulares, quando bem-sucedidas em acelerar a cicatrização, podem ser economicamente vantajosas. Contudo, a magnitude dessa vantagem e o produto mais custo-efetivo variam conforme o tipo de úlcera e o estudo. A tabela 3 compara os principais resultados de custo-efetividade dos estudos analisados.

Para as úlceras venosas, o estudo de Carter et al. (2014) apresenta uma conclusão clara, posicionando a matriz extracelular (ECM) como a opção dominante sobre o HSE (Apligraf®)

e o LSE (Dermagraft®), além de ser custo-efetiva em relação ao cuidado padrão, com um custo incremental de \$86 para cada semana adicional que o paciente passa livre da úlcera.

No contexto das úlceras de pé diabético, a análise mais recente e abrangente de Nherera e Banerjee (2024) sugere que todos os produtos celulares avaliados são superiores e custo-efetivos em relação ao cuidado padrão. Notavelmente, o estudo identifica a membrana placentária criopreservada (vCPM) como a estratégia mais vantajosa, gerando não apenas os melhores resultados clínicos (em termos de proporção de feridas cicatrizadas e QALYs), mas também o menor custo total ao longo de um ano, tornando-a uma opção dominante sobre o cuidado padrão e mais eficiente que os demais produtos celulares, incluindo o BLCC (Apligraf®) e o hFDS (Dermagraft®).

Langer e Rogowski (2009) realizaram uma revisão sistemática identificando 11 avaliações econômicas de três produtos de biotecnologia (Apligraf®, Dermagraft® e REGRANEX® Gel). Os autores encontraram resultados semelhantes aos achados por Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024), sugerindo que as terapias celulares podem ser custo-efetivas em pacientes com feridas crônicas por compensarem altos custos iniciais com períodos de tratamento mais curtos, menos complicações e menos hospitalizações. No entanto, o estudo foi excluído desta revisão por não realizar uma análise econômica primária com dados próprios.

Em um outro estudo, os autores estimaram que os custos médicos diretos anuais para o manejo conservador de úlceras venosas de perna totalizaram aproximadamente \$10,73 bilhões de dólares em sete países, com um custo médio de \$5.527 por pessoa ao ano. Diferentemente dos trabalhos de Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024), este estudo focou apenas na carga econômica do tratamento conservador, sendo também excluído por não avaliar terapias celulares nem realizar análise de custo-efetividade comparativa (KOLLURI et al., 2022).

Ragghianti et al. (2023) avaliaram a injeção intramuscular de células mononucleares de sangue periférico autólogo (PBMNCs) e encontraram que 46,7% dos pacientes cicatrizaram em um ano com um custo médio de € 8.238. Este valor, inferior ao de uma amputação maior (€ 21.065), corrobora a perspectiva de Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024) sobre o potencial econômico favorável das terapias celulares. Contudo, o trabalho foi excluído por ser um estudo retrospectivo de braço único, sem grupo controle ou métricas formais como ICER ou QALYs.

O uso de equivalentes de pele humana (HSE) e substitutos dérmicos (DSS) resultou em custos por paciente até \$6.991 menores em 18 meses em comparação com o tratamento padrão, apresentando taxas de cicatrização significativamente maiores. Tais achados estão em

consonância com a dominância econômica demonstrada por Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024), mas o estudo foi excluído dessa revisão por ser uma revisão narrativa que resume resultados de terceiros, sem metodologia de análise original (KIRSNER, 2018).

No artigo de Heublein, Bader e Giri (2015) compilaram evidências de que terapias com células-tronco adultas promovem o fechamento acelerado de feridas diabéticas e formação de neovasos. Embora os autores sugiram que esta seja uma solução acessível para mitigar altos custos anuais, o artigo foi excluído por não apresentar uma análise econômica quantitativa própria com dados primários, critério que fundamentou as inclusões de Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024).

O estudo sobre os mecanismos terapêuticos das células-tronco para úlceras do pé diabético, como a promoção da angiogênese e supressão da inflamação, fundamentam biologicamente os excelentes resultados clínicos observados por Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024). Entretanto, por consistir em uma síntese de informações existentes sem dados quantitativos próprios ou análise de custo-efetividade original, foi excluído da análise final (EL HAGE et al., 2022).

O artigo conduzido por Chiu, Sharma e Zhao (2023), revisou estratégias de engenharia de tecidos e relatou que terapias celulares e substitutos de pele melhoram as taxas de fechamento de feridas. Apesar de corroborar a eficácia clínica das intervenções avaliadas por Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024), o trabalho foi excluído por ser uma revisão abrangente que não realiza análise econômica primária.

Recentemente, Elainein et al. (2025) demonstraram que o tratamento com células-tronco derivadas de tecido adiposo (ADSCs) reduziu o tempo de cicatrização em cerca de 19 dias em comparação ao cuidado padrão. Apesar dos fortes dados de eficácia clínica que reforçam os achados de Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024), o estudo foi excluído por ser uma meta-análise sem análise econômica própria com dados quantitativos originais.

Por fim, o artigo de Augustin et al. (2016) demonstrou que o curativo UργοStart® apresentou uma vantagem de custo de € 485,64 e taxa de resposta superior ao controle. Embora utilize abordagem metodológica semelhante à de Carter et al. (2014) e Nherera e Banerjee (2024) para provar a superioridade econômica de terapias avançadas, o estudo foi excluído porque a intervenção avaliada não se enquadra na definição estrita de terapia celular.

Importante lembrar que independente do tratamento proposto, a aderência do paciente é fundamental. Medidas posturais e comportamentais como repouso com membros inferiores elevados, caminhadas ou atividade física regular, uso de sapatos adequados, alimentação

saudável, fazer uso das medicações prescritas, manter a programação de curativos proposta, preservar a limpeza e evitar molhar o curativo no banho e fazer acompanhamento regular com cirurgião vascular são de responsabilidade única e intransferível do doente. Os familiares também tem papel fundamental não só pra auxiliar o paciente no seu dia a dia, mas também quando há dependência deles para deslocamento aos hospitais e consultório médico onde o acompanhamento é feito.

Esta revisão deixa claro a lacuna de evidências sobre custo efetividade no tratamento de feridas com componente arterial nas bases de dados eletrônicas principais utilizadas. O campo da medicina regenerativa e das terapias avançadas para feridas tem demonstrado um foco predominante em úlceras de etiologia diabética e venosa. Embora a doença arterial periférica seja reconhecida como um fator crítico que complica a cicatrização, os estudos disponíveis frequentemente abordam a isquemia como uma comorbidade dentro do contexto da úlcera do pé diabético (UPD), em vez de investigar isoladamente as úlceras de origem puramente arterial ou as patologias arteriais mais específicas, como a doença de pequenas artérias (DPA). Essa concentração temática resulta em lacunas significativas de evidência, conforme apontado por alguns autores na literatura especializada (Ragghianti et al., 2023).

Uma das áreas mais notáveis onde essa carência de dados é explicitamente mencionada é no tratamento da doença de pequenas artérias (DPA) em pacientes diabéticos com isquemia crítica sem opção de revascularização. Descrita como uma condição vascular complexa e frequentemente negligenciada, que afeta os vasos do arco plantar e acarreta altos índices de morbidade e amputação. Apesar de sua relevância clínica e opções terapêuticas limitadas, Ragghianti et al. (2023) destacou que não haviam sido publicados, até a data de seu estudo, dados sobre a eficácia e segurança da terapia celular especificamente para pacientes diabéticos com DPA, motivando a realização de sua própria investigação retrospectiva.

Essa observação evidencia uma lacuna importante: enquanto as terapias celulares e os produtos de engenharia de tecidos são extensivamente avaliados para úlceras venosas e diabéticas neuropáticas, sua aplicação em cenários de isquemia severa, especialmente aquela decorrente da doença de pequenas artérias, permanece um território com pouca exploração científica. A literatura fornecida, em sua totalidade, dedica-se a analisar a eficácia e o custo-efetividade de tratamentos para úlceras de pé diabético e úlceras de perna venosa, sem apresentar estudos primários ou revisões sistemáticas focadas em úlceras de etiologia exclusivamente arterial. A menção direta à ausência de dados serve como um forte indicativo

de que este é um campo que necessita de mais pesquisa para estabelecer protocolos de tratamento baseados em evidências (Carter, 2014; Kirsner, 2018; Ragghianti et al., 2023).

Os achados desta revisão narrativa têm implicações significativas para gestores de saúde, clínicos e pacientes. A evidência sugere que a adoção de terapias celulares pode representar um investimento inicial que se traduz em economia a médio e longo prazo, principalmente pela redução de custos associados a complicações graves, como infecções e amputações, que geram um enorme fardo econômico. A análise de Nherera e Banerjee (2024) reforça este ponto ao demonstrar que os produtos celulares reduziram significativamente o risco relativo de amputações e infecções.

Clinicamente, a capacidade de acelerar a cicatrização de úlceras crônicas não apenas reduz o risco de eventos adversos, mas também melhora substancialmente a qualidade de vida dos pacientes, um desfecho capturado pelos QALYs nos modelos mais sofisticados. A escolha de qual terapia celular utilizar, no entanto, não é trivial. Os resultados indicam que a custo-efetividade é específica do produto e do tipo de úlcera. Portanto, as diretrizes clínicas e os protocolos de tratamento devem considerar a criação de algoritmos de decisão que incorporem a avaliação econômica para selecionar o tratamento mais apropriado para cada paciente, levando em conta não apenas a eficácia clínica, mas também o valor entregue ao sistema de saúde.

A implementação dessas terapias, contudo, enfrenta barreiras como o alto custo de aquisição e a necessidade de treinamento especializado. Os sistemas de saúde e as fontes pagadoras precisam desenvolver modelos de reembolso que incentivem o uso de tecnologias custo-efetivas, possivelmente através de pagamentos baseados em valor ou acordos de compartilhamento de risco com os fabricantes, para alinhar os incentivos e garantir o acesso dos pacientes a tratamentos inovadores.

Apesar dos avanços, esta revisão identifica várias lacunas importantes no conhecimento. A principal delas é a escassez de ensaios clínicos randomizados que comparem diretamente diferentes produtos de terapia celular. Tais estudos são cruciais para confirmar os achados dos modelos de comparação indireta e fornecer evidências mais robustas para a tomada de decisão clínica.

Futuras pesquisas devem também focar em horizontes de tempo mais longos, avaliando a custo-efetividade em múltiplos anos para capturar adequadamente as taxas de recorrência de úlceras e os custos de longo prazo associados. A maioria dos estudos ainda se concentra em períodos de 12 semanas a um ano. Além disso, há uma necessidade de estudos de custo-

efetividade conduzidos por grupos independentes, sem financiamento da indústria, para mitigar o risco de viés e aumentar a confiança nos resultados.

Outra área promissora para pesquisa é a identificação de subgrupos de pacientes que mais se beneficiariam de determinado tipo de terapia celular. A estratificação de risco e o uso de biomarcadores poderiam levar a uma medicina mais personalizada e a uma alocação de recursos mais eficiente.

Várias limitações metodológicas foram reconhecidas a priori. Primeiramente, baseou-se exclusivamente nos artigos enquadrados no desenho metodológico proposto, o que pode não representar a totalidade da literatura disponível sobre o tema. A escassez de estudos com esse desenho metodológico e a heterogeneidade significativa entre eles limitou a possibilidade de revisão sistemática e síntese quantitativa através de meta-análise, requerendo dependência em síntese narrativa que pode ser mais subjetiva.

Outras limitações se devem a qualidade variável dos estudos incluídos, particularmente em relação a métodos de análise econômica, restringindo a capacidade de sintetizar os dados de forma irrefutável e afetando a confiança nas conclusões. A forte presença de estudos financiados pela indústria requer uma interpretação cautelosa dos resultados. Devido à concentração geográfica dos estudos incluídos, a extrapolação dos resultados para outros sistemas de saúde é limitada.

A natureza emergente das terapias celulares significa que evidências de longo prazo sobre eficácia e segurança ainda estão sendo acumuladas, criando incerteza sobre benefícios e custos de longo prazo. A possibilidade de viés de publicação, onde estudos com resultados favoráveis são mais provavelmente publicados, não pode ser completamente excluída. Para mitigar estas limitações, foram implementadas várias estratégias, incluindo busca abrangente em múltiplas bases de dados, avaliação rigorosa da qualidade metodológica, análises da qualidade dos estudos e interpretação cautelosa dos resultados considerando limitações identificadas.

7. CONCLUSÃO

Os resultados corroboram que as terapias celulares provaram ser custo-efetivas em comparação ao cuidado padrão para ambos os tipos de úlceras vasculares, com variação significativa entre produtos e tipos de úlceras. A economia é gerada principalmente pela redução de complicações, hospitalizações e aceleração da cicatrização.

Todos os produtos celulares avaliados foram custo-efetivos comparados ao cuidado padrão. Para úlcera venosa, o ECM (OASIS®) foi o produto mais custo-efetivo, com ICER de \$86 por semana livre de úlcera. Para úlceras diabéticas, o vCPM (Grafix®) foi dominante, apresentando menor custo (\$10,907) e melhores resultados clínicos (0.783 QALYs).

Dentre as limitações metodológicas, destaca-se o conflito de interesse da maioria dos estudos (financiamento pela indústria) e utilização de comparações indiretas entre os produtos estudados. Há necessidade de ensaios clínicos independentes. Pesquisas futuras devem focar em estudos comparativos diretos entre produtos, horizontes de tempo mais longos, identificação de subgrupos de pacientes que mais se beneficiam, avaliações independentes sem financiamento da indústria.

Para a prática clínica, os achados ampliam as possibilidades de abordagem pela equipe de enfermagem, estomaterapeutas e cirurgiões vasculares, ao fornecer suporte para a incorporação de terapias celulares selecionadas nos protocolos de tratamento em ambulatórios e hospitais. Ademais, favorecem a adoção de algoritmos de decisão que considerem o tipo de úlcera, as características do paciente e a análise de custo-efetividade, permitindo a individualização das condutas e a otimização dos resultados. Nesse contexto, tais estratégias possibilitam uma abordagem mais eficaz das úlceras crônicas, ao promover cicatrização mais rápida e favorecer o retorno do paciente ao seu estado de saúde, com redução de custos tanto para o indivíduo quanto para o sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER, James B. Lower-extremity vascular ulcers: assessment and approaches to management. **Medical Clinics of North America**, Philadelphia, v. 107, n. 5, p. 911-923, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.05.003>

ARMSTRONG, David G.; TAN, Tze-Woei; BOULTON, Andrew J. M.; BUS, Sicco A. Diabetic foot ulcers: a review. **JAMA**, Chicago, v. 330, n. 1, p. 62-75, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10578>

AUGUSTIN, Matthias; HERBERGER, Kathrin; KROEGER, Kerstin; et al. Cost-effectiveness of treating vascular leg ulcers with UrgoStart® and UrgoCell® Contact. **International Wound Journal**, v. 13, n. 1, p. 82–87, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.12238>

CASADO-DÍAZ, Alejandro; QUESADA-GÓMEZ, José M.; DORADO, Gonzalo. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells (MSC) in regenerative medicine: applications in skin wound healing. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, Lausanne, v. 8, p. 146, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00146>

CARTER, Michael J.; WAYCASTER, Clay; SCHAUM, Kevin; et al. Cost-effectiveness of three adjunct cellular/tissue-derived products used in the management of chronic venous leg ulcers. **Value in Health**, v. 17, n. 8, p. 801–813, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.001>

CHIU, Amanda; SHARMA, Dinesh; ZHAO, Fang. Tissue engineering-based strategies for diabetic foot ulcer management. **Advances in Wound Care**, v. 12, n. 3, p. 145–167, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0081>

DUBSKÝ, Michal; HUSÁKOVÁ, Jana; SOJÁKOVÁ, Darina; FEJFAROVÁ, Viera; JUDE, Elaine B. Cell therapy of severe ischemia in people with diabetic foot ulcers – do we have enough evidence? **Molecular Diagnosis & Therapy**, v. 27, n. 6, p. 673-683, nov. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40291-023-00667-w>

EL HAGE, Rami; KNIPPSCHILD, Uwe; ARNOLD, Thomas; et al. Stem cell-based therapy: a promising treatment for diabetic foot ulcer. **Biomedicines**, v. 10, n. 7, p. 1507, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071507>

ELAINEIN, Mohamed Abdel A.; WHDAN, Mahmoud M.; SAMIR, Mahmoud; et al. Therapeutic potential of adipose-derived stem cells for diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 17, n. 1, p. 9, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01523-5>

FARABI, Banu; ROSTER, Katie; HIRANI, Rahim; et al. The efficacy of stem cells in wound healing: a systematic review. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 25, n. 5, p. 3006, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25053006>

GAO, Q.; WANG, L.; WANG, S.; HUANG, B.; JING, Y.; SU, J. Bone marrow mesenchymal stromal cells: identification, classification, and differentiation. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 787118, 03 jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.787118>

GAO, Mou; GUO, Hao; DONG, Xiaolei; et al. Regulation of inflammation during wound healing: the function of mesenchymal stem cells and strategies for therapeutic enhancement. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1345779, 15 fev. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1345779>

GBD 2016 BRAZIL COLLABORATORS. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet**, 2018, v. 392, n. 10149, p. 760-775. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31221-2.

GUILLAMAT-PRATS, Rosa. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration. **Cells**, v. 10, n. 7, p. 1729, 08 jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10071729>

HETTA, Hamdy F.; ELSAGHIR, Ahmed; SIJERCIC, Vedad C.; et al. Mesenchymal stem cell therapy in diabetic foot ulcer: an updated comprehensive review. **Health Science Reports, Hoboken**, v. 7, n. 4, e2036, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr2.2036>

HEUBLEIN, Holger; BADER, Andreas; GIRI, Shibnath. Preclinical and clinical evidence for stem cell therapies as treatment for diabetic wounds. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 6, p. 703–717, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.01.005>

HUANG, Yong-Zhi; GOU, Min; DA, Li-Cheng; ZHANG, Wen-Qing; XIE, Hai-Qing. Mesenchymal stem cells for chronic wound healing: current status of preclinical and clinical studies. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 26, n. 6, p. 555-570, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2019.0351>

KIRSNER, Robert S. Clinical evidence for and cost-effectiveness of advanced cellular tissue products for the treatment of diabetic foot ulcers. **American Journal of Managed Care**, v. 24, n. 14 (Spec No.), p. SP607–SP608, 2018.

KOLLURI, Rakesh; LUGLI, Marco; VILLALBA, Luis; et al. An estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease. **Vascular Medicine**, v. 27, n. 1, p. 63–72, fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/1358863X211028298>

LANGER, Alfred; ROGOWSKI, Wolf. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. **BMC Health Services Research**, v. 9, p. 115, 10 jul. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-115>

LOPES, Bruno; SOUSA, Paulo; ALVITES, Rita; BRANQUINHO, Mónica; SOUSA, Ana; MENDONÇA, Célia; et al. The application of mesenchymal stem cells on wound repair and

regeneration. **Applied Sciences**, v. 11, n. 7, p. 3000, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/app11073000>.

NASADIUK, Khrystyna; KOLANOWSKI, Tomasz; KOWALEWSKI, Cezary; et al. Harnessing mesenchymal stromal cells for advanced wound healing: a comprehensive review of mechanisms and applications. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 26, n. 1, p. 199, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26010199>

NHERERA, Lumbwe M.; BANERJEE, Joydip. Cost effectiveness analysis for commonly used human cell and tissue products in the management of diabetic foot ulcers. **Health Science Reports**, v. 7, n. 3, e1991, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr2.1991>

PARHAM, Matthew J.; GRUSH, Andrew E.; FERRY, Andrew M.; et al. Stem cell treatment for diabetic foot ulcers: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Advances in Skin & Wound Care**, v. 36, n. 5, p. 234–241, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000923320.13406.01>

PORTELA, F. S. O.; LOUZADA, A. C. S.; DA SILVA, M. F. A.; TEIVELIS, M. P.; KUZNIEC, S.; WOLOSKER, N. Editor's Choice - Analysis of Lower Limb Amputations in Brazil's Public Health System over 13 Years. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, 2024, v. 68, n. 1, p. 91-98. doi: 10.1016/j.ejvs.2024.02.028.

RAGGHIANI, Benedetta; BERARDI, Benedetta Maria; MANNUCCI, Edoardo; et al. Autologous peripheral blood mononuclear cells in patients with small artery disease and diabetic foot ulcers: efficacy, safety, and economic evaluation. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 12, p. 4148, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12124148>

RAGHURAM, Anjali C.; YU, Roy P.; LO, Andrea Y.; et al. Role of stem cell therapies in treating chronic wounds: a systematic review. **World Journal of Stem Cells**, v. 12, n. 7, p. 659–675, 2020. DOI: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i7.659>

RAI, Vinod; MOELLMER, Rainer; AGRAWAL, Devendra K. Stem cells and angiogenesis: implications and limitations in enhancing chronic diabetic foot ulcer healing. **Cells**, v. 11, n. 15, p. 2287, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11152287>

REHMAN, Zubair U.; KHAN, Jawad; NOORDIN, Shahid. Diabetic foot ulcers: contemporary assessment and management. **Journal of the Pakistan Medical Association**, Karachi, v. 73, n. 7, p. 1480-1487, 2023. DOI: <https://doi.org/10.47391/JPMA.6634>

SADEGHI, Mahsa; MOGHADDAM, Abdolamir; AMIRI, Ali M.; et al. Improving the wound healing process: pivotal role of mesenchymal stromal/stem cells and immune cells. **Stem Cell Reviews and Reports**, v. 21, n. 3, p. 680-697, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12015-025-10849-0>

TERAÂ, Martin; SPRENGERS, Ralf W.; VAN DER GRAAF, Yolanda; PETERS, Charmaine E. J.; MOLL, Frans L.; VERHAAR, Marianne C. Autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Annals of Surgery**, v. 258, n. 6, p. 922-929, dez. 2013. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182854cf1

TAVAKOLI, Shirin; GHADERI JAFARBEIGLOO, Hamid Reza; SHARIATI, Ali; JAHANGIRYAN, Afsaneh; JADIDI, Faezeh; JADIDI KOUHBANANI, Mohammad Amin; HASSANZADEH, Ali; ZAMANI, Majid; JAVIDI, Kamran; NAIMI, Adel. Mesenchymal stromal cells; a new horizon in regenerative medicine. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 12, p. 9185-9210, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.29803>.

URAO, Naoki; LIU, Jie; TAKAHASHI, Kazuhiro; GANESH, Gautham. Hematopoietic stem cells in wound healing response. **Advances in Wound Care**, New Rochelle, v. 11, n. 11, p. 598-621, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0065>

VERDI, Jean; SHIRIAN, Sam; SALEH, Mohammad; et al. Mesenchymal stem cells regenerate diabetic foot ulcers: a review article. **World Journal of Plastic Surgery**, Tehran, v. 11, n. 1, p. 12-22, 2022. DOI: <https://doi.org/10.52547/wjps.11.1.12>

VIANA, S. W.; FALEIRO, M. D.; MENDES, A. L. F.; TORQUATO, A. C.; TAVARES, C. P. O.; FERES, B.; FERNANDEZ, M. G.; SOBREIRA, I. R. M.; AQUINO, C. M.; ABIB, S. C. V.; BOTELHO, F. Limitations of using the DATASUS database as a primary source of data in surgical research: a scoping review. **Rev Col Bras Cir**, 2023, v. 50, e20233545. doi: 10.1590/0100-6991e-20233545-en.

WECK, Mathias; SLESACZECK, Torsten; RIETZSCH, Hannes; et al. Noninvasive management of the diabetic foot with critical limb ischemia: current options and future perspectives. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 2, n. 6, p. 247–255, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018811427721>.

WU, ShuHui; ZHOU, ZhongSheng; LI, Yang; JIANG, Jinlan. Advancements in diabetic foot ulcer research: focus on mesenchymal stem cells and their exosomes. **Heliyon**, v. 10, n. 17, e37031, 29 ago. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37031>.

ANEXOS

ANEXO A- Artigo a ser submetido em periódico

Revista: Einstein

Classificação CAPES: A4 | Fator de impacto (JCR): 1.4

COST-EFFECTIVENESS OF CELLULAR THERAPIES FOR VASCULAR ULCERS: A NARRATIVE REVIEW

Euclides Carneiro Neiva Neto¹, Orlando José dos Santos², Débora Luana Ribeiro Pessoa³, Maria do Socorro de Sousa Cartagenes⁴.

¹ Adult Health Postgraduate Program, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brazil.

² Experimental Laboratory for Pain Research - LEED, Federal University of Maranhão, 65080805 São Luís, Brazil.

³ Coordination of the medical course-CCMP, Federal University of Maranhão, 65200000 Pinheiro, Ma, Brazil.

⁴ Experimental Laboratory for Pain Research - LEED, Federal University of Maranhão, 65080805 São Luís, Brazil.

Corresponding Author:

Euclides Carneiro Neiva Neto

Adult Health Postgraduate Program, Universidade Federal do Maranhão

Av Depto Luis Eduardo Magalhães SN, Bairro Alto do Calhau.

Zip code: 65071914 – São Luís, MA, Brazil

Phone: +55 (98) 981619580

E-mail: neivaneto@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of cellular therapies for vascular ulcers. **Method:** This narrative review identified eleven publications examining the cost-effectiveness of cellular therapies in the treatment of chronic vascular ulcers. Of these, nine studies were subsequently excluded owing to the lack of explicit description or quantitative reporting of the cost components incorporated in the economic evaluations. **Results:** The study by Carter et al. (2014) concludes that the extracellular matrix (ECM; OASIS®) represents the most cost-effective adjunctive therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers when compared with human skin equivalent (Apligraf®) and living skin equivalent (Dermagraft®), demonstrating economic dominance over these alternatives. Relative to standard care alone, ECM entails a modest incremental investment of \$86 for each additional ulcer-free week gained by the patient. The study by Nherera and Banerjee (2024) provides evidence, derived from an economic modeling approach, that all evaluated human cell and tissue products are cost-effective in the management of diabetic foot ulcers compared with standard care. Notably, it identifies viable cryopreserved placental membrane (vCPM; Grafix®) as the dominant option, associated with reduced total costs (\$10,907) and improved clinical outcomes (0.783 QALYs). **Conclusion:** although initial costs of biotechnological products may exceed those of standard care, evidence suggests these can be offset by reduced healing time, lower complication rates, fewer hospitalizations, prevention of amputations and better quality of life.

Keywords: vascular ulcers, stem cells, cell therapy, economic evaluation and cost effectiveness.

ANEXO B- Cartinha diretriz clínica e gerencial

DIRETRIZ CLÍNICA E GERENCIAL

Custo-Efetividade de Terapias Celulares em Úlceras Vasculares Crônicas

*Público-Alvo: Cirurgiões Vasculares, Estomaterapeutas e Gestores de Saúde
Baseado em: Revisão Narrativa (Neiva Neto, EC, 2026)*

1. INTRODUÇÃO

As úlceras vasculares crônicas (venosas, arteriais e diabéticas) representam um grave problema de saúde pública global. Afetam aproximadamente 1% a 1,5% da população geral, com prevalência que aumenta significativamente com a idade, atingindo até 4% em indivíduos acima de 65 anos. Estas condições estão associadas a altos custos assistenciais, impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e recorrência elevada após cicatrização inicial.

Os custos diretos do tratamento de úlceras nos Estados Unidos são estimados entre 9 a 13 bilhões de dólares anualmente. No Brasil, dados do DATASUS demonstram tendência crescente de hospitalizações por úlceras vasculares, especialmente entre idosos e pessoas com doenças crônicas como diabetes mellitus e insuficiência arterial periférica.

Nos últimos anos, terapias celulares avançadas despontam como alternativas promissoras para acelerar a cicatrização. No entanto, a incorporação de novas tecnologias em sistemas de saúde com recursos limitados exige rigorosa análise de custo-efetividade.

3. OBJETIVO DA DIRETRIZ

Esta diretriz tem como objetivo sintetizar as evidências científicas sobre custo-efetividade de terapias celulares no tratamento de úlceras vasculares crônicas, em comparação com o cuidado padrão, fornecendo um guia prático para a tomada de decisão clínica, alocação de recursos e políticas de incorporação tecnológica.

2. DEFINIÇÕES E CONCEITOS-CHAVE

2.1 Terapias Celulares e Produtos Derivados De Tecidos

Para fins desta diretriz, terapias celulares incluem qualquer intervenção terapêutica baseada em células vivas ou produtos derivados de células, compreendendo: Células-tronco mesenquimais (MSCs) de diferentes fontes (medula óssea, tecido adiposo, cordão umbilical); Produtos de bioengenharia tecidual contendo células vivas (ex: Apligraf®, Dermagraft®); Membranas celulares com componentes viáveis (ex: Graftix®); Matrizes acelulares derivadas de tecidos (ex: OASIS®); Aloenxertos de membranas biológicas (amniótica, córion).

2.2 Cuidado Padrão (Standard of Care)

O cuidado padrão para úlceras vasculares tipicamente inclui: terapia compressiva (para úlceras venosas), desbridamento de tecido necrótico, controle de infecção, curativos apropriados, manejo da doença de base (diabetes, insuficiência venosa, doença arterial).

2.3 Medidas de Custo-Efetividade

Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI): Diferença de custo dividida pela diferença de efetividade entre duas intervenções. Expressa quanto se investe adicionalmente para obter uma unidade adicional de benefício.

QALYs (Quality-Adjusted Life Years): Anos de vida ajustados pela qualidade. Combina quantidade de vida com qualidade de vida (0 = morte; 1 = saúde perfeita).

Dominância Econômica: Uma terapia é dominante quando oferece maior efetividade a menor custo que as alternativas.

3. RECOMENDAÇÕES BASEADAS EM EVIDÊNCIAS

A análise econômica de dois estudos de custo-efetividade de alta qualidade demonstra que terapias celulares específicas são custo-efetivas e, em alguns casos, economicamente dominantes em relação ao cuidado padrão.

3.1 Para Úlceras Venosas de Perna (UVP)

Recomendação Principal

A Matriz Extracelular (ECM), especificamente produtos como OASIS® (derivado de submucosa de intestino delgado porcino), é a terapia adjuvante recomendada por apresentar o melhor perfil de custo-efetividade entre as terapias celulares avaliadas.

Fundamentação Científica

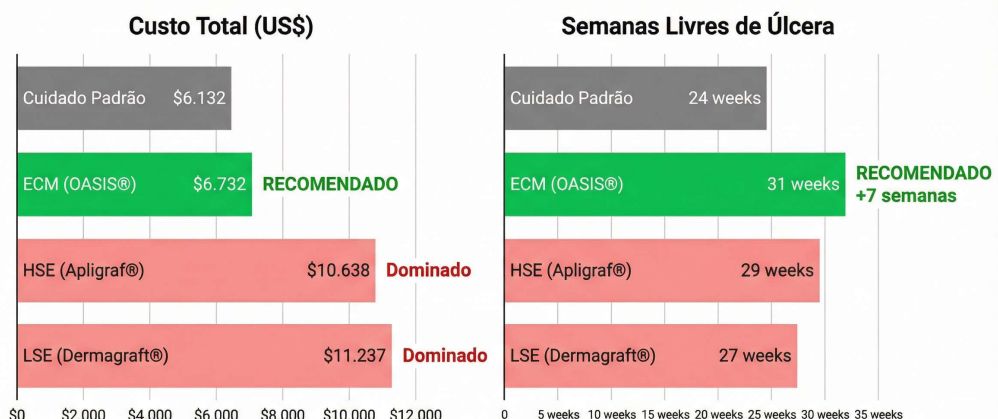
O ECM funciona como um arcabouço tridimensional que mimetiza a matriz extracelular natural. Ao ser aplicado na ferida, fornece uma estrutura para migração e proliferação de células do próprio paciente (fibroblastos, células endoteliais), essenciais para formação de tecido de granulação e angiogênese. Seu principal mecanismo é modular a resposta inflamatória crônica, reduzindo enzimas proteolíticas (metaloproteinases) que degradam a matriz em feridas crônicas.

Vantagens Comparativas

- Dominância sobre outras terapias avançadas: O ECM dominou o HSE (Apligraf®, 29 semanas/US\$ 10.638) e o LSE (Dermagraft®, 27 semanas/US\$ 11.237).
- Custo incremental mínimo: Apenas US\$ 600 a mais que o cuidado padrão.
- Ganho clínico significativo: Sete semanas adicionais livres de úlcera em um ano.

CUSTO-EFETIVIDADE - ÚLCERAS VENOSAS DE PERNA

Comparação entre Terapias Celulares e Cuidado Padrão (Carter et al., 2014)



Info

- **RCEI do ECM:** US\$ 86 por semana livre de úlcera adicional
- **Custo incremental mínimo:** apenas US\$ 600 a mais que o cuidado padrão

Fonte: Carter et al. (2014) | Modelo de Markov, horizonte 1 ano

3.2 Para Úlceras de Pé Diabético (UPD)

Recomendação Principal

A Membrana Placentária Criopreservada com Células Viáveis (vCPM), especificamente o produto Grafix®, é a terapia de primeira e única escolha recomendada, sendo considerada economicamente dominante (menor custo total com maior eficácia).

Fundamentação Científica

O vCPM contém não apenas a matriz de colágeno da membrana placentária, mas também uma população de células vivas, incluindo células-tronco mesenquimais, fibroblastos e células epiteliais. Estas células viáveis atuam ativamente no leito da ferida através de efeitos parácrinos, secretando fatores de crescimento, citocinas e moléculas bioativas que promovem angiogênese, modulam inflamação e estimulam proliferação e migração de células do paciente.

Dominância Econômica do vCPM

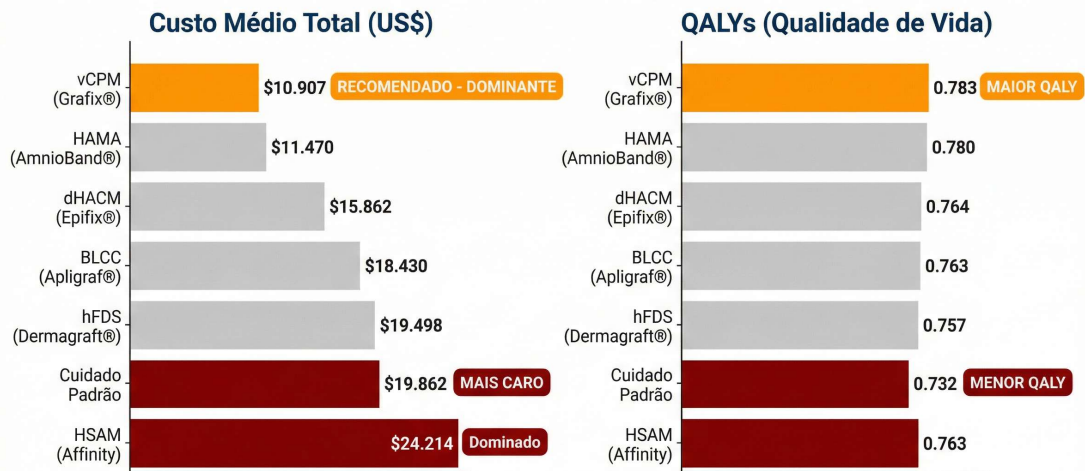
O vCPM é considerado dominante porque:

- Menor custo total: US\$ 10.907 (US\$ 8.955 menos que o cuidado padrão)
- Maior efetividade: 0.783 QALYs (0.051 QALYs a mais que o cuidado padrão)
- Superioridade em relação a todas as outras terapias avaliadas

Taxa de cicatrização: 91,4% (vs. 60,1% com cuidado padrão) = +51% de melhora

CUSTO-EFETIVIDADE - ÚLCERAS DE PÉ DIABÉTICO

Ranking Completo de Terapias Celulares vs Cuidado Padrão (Nherera & Banerjee, 2024)

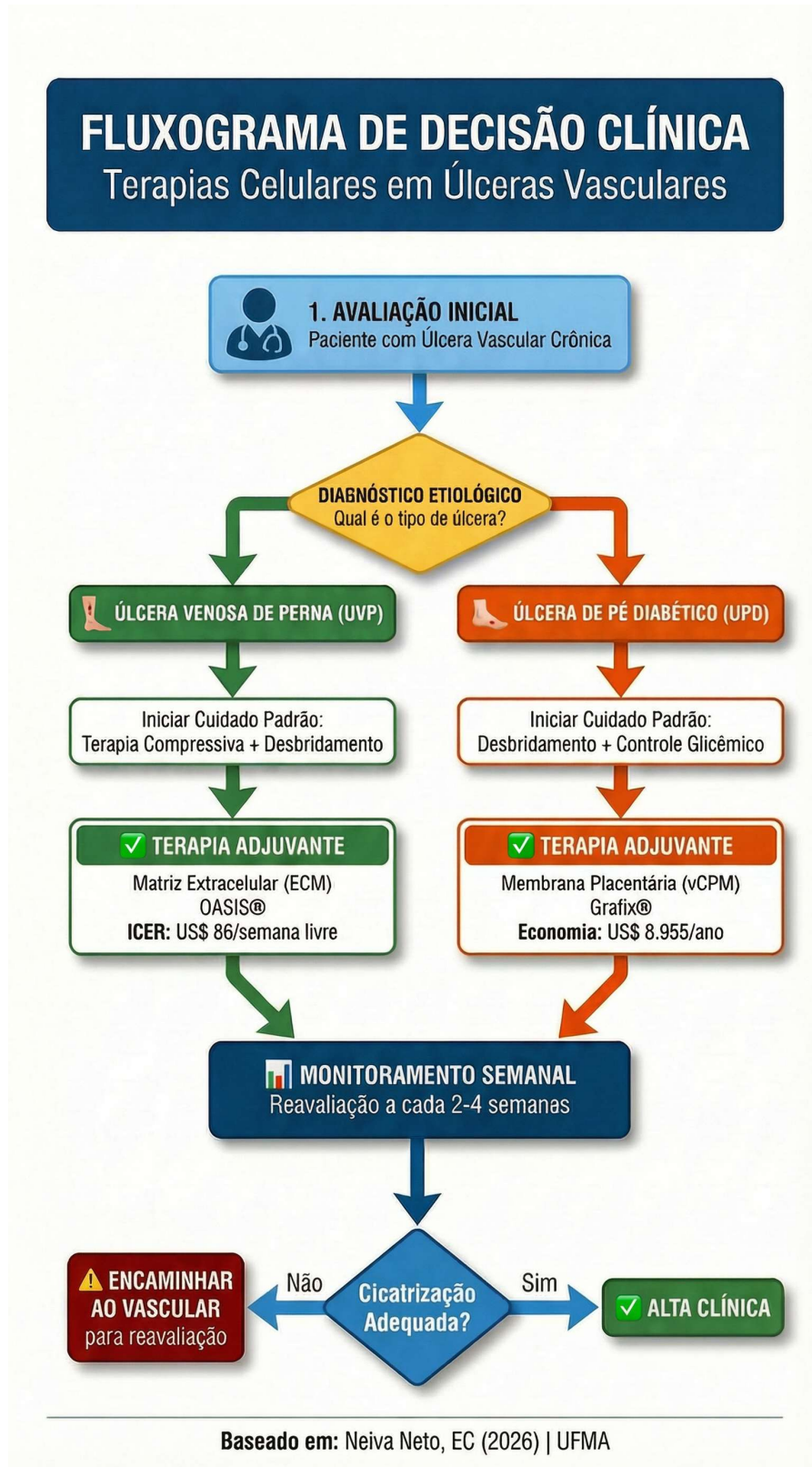


vCPM (Grafix®): Menor custo + Maior eficácia = ESTRATÉGIA DOMINANTE
Economia de US\$ 8.955 por paciente/ano vs Cuidado Padrão
Taxa de cicatrização: 91,4% vs 60,1% (Cuidado Padrão) = +51%

Fonte: Nherera & Banerjee (2024) | Modelo de Markov, horizonte 1 ano

4. FLUXOGRAMA DE DECISÃO CLÍNICA

O fluxograma abaixo orienta a tomada de decisão clínica desde a avaliação inicial até a alta clínica ou encaminhamento ao cirurgião vascular para reavaliação.



5. RECOMENDAÇÕES DIRECIONADAS POR PÚBLICO-ALVO

5.1 Para Cirurgiões Vasculares e Estomaterapeutas

Recomendações Clínicas

- a) Incorporação Precoce: Considere adicionar terapias celulares (ECM para venosas; vCPM para diabéticas) como adjuvantes ao cuidado padrão quando houver evidência de cicatrização lenta.
- b) Não Substituição: Terapias celulares complementam, mas não substituem as boas práticas de preparo do leito da ferida e controle de infecção.
- c) Seleção Baseada em Etiologia: A escolha da terapia deve ser guiada pela etiologia da úlcera.
- d) Documentação: Registre a indicação clínica, tipo de terapia utilizada e resposta clínica para fins de auditoria.
- e) Educação Continuada: Mantenha-se atualizado sobre novos produtos e evidências.

5.2 Para Gestores de Saúde e Formuladores de Políticas

Recomendações para Alocação de Recursos

- a) Análise Holística de Custos: Considerar o custo total do tratamento, não apenas o valor do produto.
- b) Estratégias Custo-Poupadoras: Terapias como vCPM geram economia de quase US\$ 9.000 por paciente/ano.
- c) Priorização:
 Prioridade Alta: vCPM para úlceras de pé diabético
 Prioridade Média: ECM para úlceras venosas
- d) Negociação de Preços: Use dados de custo-efetividade como base para negociação.
- e) Monitoramento: Implemente sistemas de registro de desfechos clínicos e econômicos.

6. CONCLUSÕES

As Terapias Celulares são Custo-Efetivas: As evidências demonstram que terapias celulares específicas são economicamente favoráveis em comparação ao cuidado padrão.

Recomendações Específicas:

- Úlceras Venosas: Matriz Extracelular (ECM - OASIS®)
- Úlceras Diabéticas: Membrana Placentária Criopreservada (vCPM - Grafix®)

Impacto Clínico: Terapias recomendadas demonstram ganhos clínicos substanciais.

Pesquisa Adicional: Ensaio clínico comparativo direto são prioritários.

Implementação: Os gestores devem considerar a incorporação da terapia celular com base em análise holística de custos.