



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0919260-3 B1



(22) Data do Depósito: 24/09/2009

(45) Data de Concessão: 07/04/2020

(54) Título: EQUIPAMENTOS PARA FORMAR PLURALIDADE DE TECIDOS DE ENXERTO, PARA EXPANDIR MEMBRANA, PARA FORMAR PLURALIDADE DE MICROENXERTOS A PARTIR DE PELO MENOS PARTE DE TECIDO DE ENXERTO E PARA PRODUIR BOLHAS DE SUÇÃO E MÉTODO PARA AFETAR REGIÃO DE PELE

(51) Int.Cl.: A61B 17/322; A61F 2/10; A61B 17/00.

(30) Prioridade Unionista: 19/02/2009 US 61/153,846; 24/09/2008 US 61/099,799.

(73) Titular(es): MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY; THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION.

(72) Inventor(es): FALGUNI ASRANI; WILLIAM A. FARINELLI; AJAY SHAH; VINCENT LIU; R. ROX ANDERSON.

(86) Pedido PCT: PCT US2009058194 de 24/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/036788 de 01/04/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/03/2011

(57) Resumo: Para Expandir Membrana, Para Formar Pluralidade de Microenxertos a Partir de Pelo Menos Parte de Tecido de Enxerto e Para Produzir Bolhas de Sucção e Método Para Afetar Região de Pele São providos métodos e equipamento para afetar um aparecimento de pele por coleta de pequenas partes de tecido a partir de um (primeiro) local doador e aplicando-as num (segundo) local recipiente. Uma pluralidade de microenxertos pode ser formada a partir de um pedaço de tecido de enxerto e ligada a um material de vestidura. O material de vestidura pode ser, então, expandido para aumentar uma distância de separação entre os microenxertos e tendo o material de vestidura microenxertos separadamente espaçados fixados a ele pode ser aplicado a um local recipiente preparado. Pode ser provido um equipamento que expande o material de vestidura usando um fluido pressurizado. Um método adicional pode incluir proporcionar uma suspensão de pequenas partes de tecido de enxerto numa solução. A solução pode ser injetada em bolhas formadas num (segundo) local recipiente e as partes de tecido deixadas prender-se e proliferar. Um método e equipamento podem ser também proporcionados para formar bolhas correspondentes num local doador e num local recipiente. As partes (removidas) levantadas (...).

“Equipamentos Para Formar Pluralidade de Tecidos de Enxerto,

Para Expandir Membrana, Para Formar Pluralidade

de Microenxertos a Partir de Pelo Menos Parte de Tecido

de Enxerto e Para Produzir Bolhas de Sucção

5 **e Método Para Afetar Região de Pele”**

Relatório Descritivo

Referência Remissiva a Pedidos Correlatos

O presente Pedido reivindica a prioridade do Pedido de Patente Provisional US N.º de Série 61/099.799 depositado em 24 de setembro de 2008, e do Pedido de Patente Provisional US N.º de Série 61/153.846 depositado em 19 de fevereiro de 2009, cujas exposições são aqui incorporadas em sua totalidade para referência em sua totalidade.

Campo Técnico

15 A presente revelação é direcionada para métodos e equipamento para o enxerto de tecido de pele usando enxertos de tecido microscópicos a partir de um local doador.

Antecedentes

O tecido da pele pode ser sujeito a muitas formas de lesões, incluindo queimaduras, trauma, despigmentação (por exemplo, vitiligo), e similares. Os enxertos são frequentemente usados para reparar esse dano da pele. Todavia, as técnicas de enxerto geralmente envolvem uma grande quantidade de tecido que é removido a partir de um local doador, preferivelmente a partir do paciente, e/ou procedimentos de cultivo caros e complexos usando equipamentos de laboratório para

25

formar maiores porções de tecido de enxerto a partir de menores amostras de doador.

Por exemplo, muitas pessoas exibem uma condição conhecida como vitiligo, que resulta em regiões de pele despigmentadas, que
5 podem ser esteticamente indesejáveis. Essa despigmentação pode causar um estigma psico-social, especialmente para os indivíduos de pele mais escura. O vitiligo afeta aproximadamente 1-4% da população, incluindo uma estimativa de 1 a 2 milhões de norte-americanos. Ela afeta tanto os homens quanto as mulheres de todas as raças e idades.

10 A melanina é um pigmento que proporciona à pele a sua cor característica. Ela é produzida por certas células de pele, chamadas melanócitos. O vitiligo resulta quando ou melanócitos morrem ou quando param de produzir a melanina. Esta condição pode se iniciar como pequenas manchas de pele iluminada ou embranquecida que
15 podem se espalhar e crescer com o tempo. A despigmentação pode ocorrer ciclicamente, com períodos de nenhuma alteração, seguidos por períodos de outra perda de pigmento. As regiões de pele despigmentada tendem a ser irregulares e são mais perceptíveis em pessoas que têm pele mais escura. A causa exata de vitiligo é atualmente desconhecida,
20 mas acredita-se que esteja associada com uma reação auto-imune.

O vitiligo estável geralmente refere-se a uma condição de vitiligo em que as lesões não são perceptivelmente crescentes em tamanho ou número sobre um período de observação prolongado (por exemplo, dias ou semanas ou mais longos). Os atuais tratamentos para
25 o vitiligo estável têm efetividade limitada. Esses tratamentos podem incluir medicações orais ou cremes tópicos contendo compostos de corticóide. A terapia ultravioleta à base de revelação, por exemplo, a radiação de UV-A ou UV-B, combinada com a aplicação de psoraleno (um fotossensibilizador), pode também ser usada. O escurecimento

temporário das áreas despigmentadas pode também ser obtido por aplicação de cosméticos ou corantes matizados que colorem a pele. Outra opção é remover permanentemente pigmento na pele normalmente pigmentada envolvente para obter um tom de pele homogêneo, que é possível por aplicação tópica de um composto contendo 20% de monobenziléter de hidroquinona. Esta terapia geralmente leva aproximadamente um ano para ser completada, e a remoção de pigmento é permanente.

Os procedimentos de auto-enxertos, nos quais os próprios melanócitos de um paciente são aplicados nas áreas despigmentadas, são outra técnica de tratamento para vitiligo. O cultivo de melanócitos e o transplante dos mesmos para as áreas despigmentadas podem em repigmentação uniforme, mas essas técnicas de auto-enxerto podem ser incômodas, caras, demoradas e/ou requerem equipamentos de laboratório avançados. Uma recente versão comercial desta proposta usa um dispositivo de coleta e bio-enzimas para dispersar melanócitos antes do auto-enxerto. Este tratamento pode ser caro e frequentemente introduz enzimas que podem não ser desejáveis.

O enxertos de lâmina podem prover uma melhor aparência do local de tecido reparado e têm sido usados, por exemplo, para tratar vitiligo. Por exemplo, podem ser usados enxertos de lâmina em grandes áreas da face, pescoço e mãos, de forma que essas partes mais visíveis do corpo possam parecer menos cicatrizadas depois da cura. Um enxerto de lâmina pode ser usado para cobrir uma região de pele inteira despigmentada ou danificada, por exemplo, se o local danificado for pequeno. Áreas pequenas de um enxerto de lâmina podem ser perdidas depois da colocação, porque uma formação de fluido (por exemplo, um hematoma) pode ocorrer sob o enxerto de lâmina em seguida à colocação do enxerto de lâmina

Os enxertos de lâmina podem ser de espessura total ou espessura dividida. Um enxerto de espessura dividida convencional pode ser formado, por exemplo, por colher uma lâmina da epiderme e do tecido dérmico superior a partir de um local doador, num procedimento similar àquele de descascar uma maçã. O enxerto de espessura dividida pode, então, ser colocado sobre o local da queimadura ou úlcera. O tecido de pele pode, então, crescer de volta no local doador depois de um tempo de cura geralmente prolongado. Os enxertos de espessura dividida podem ser preferíveis aos enxertos de espessura total, porque a remoção de grandes quantidades do tecido de pele de espessura total a partir do local doador pode conduzir à cicatrização extensiva e tempos de cura extensivos no local doador, bem como um risco elevado de infecção. Todavia, o tecido de pele removido a partir do local doador para um auto-enxerto de pele de espessura dividida pode incluir tanto a epiderme quanto uma porção da derme, o que pode conduzir a alguma cicatriz e/ou despigmentação (por exemplo, hiperpigmentação ou hipopigmentação) no local doador.

Outra técnica convencional que pode ser usada para tratar defeitos de pigmentação de pele pode ser referida como “transplante de melanócitos análogos não cultivados”. Nesta técnica, o tecido de enxerto colhido pode ser dissociado usando um processo de digestão enzimático (por exemplo, tratando o tecido com tripsina ou similar) ou moendo mecanicamente o tecido para formar uma substância do tipo de pasta. A solução de célula resultante pode, então, ser transplantada para sobre um curativo (por exemplo, um curativo convencional, uma bandagem de colágeno etc.) e o curativo, então, aplicado à área afetada. Todavia, enxertos formados usando essas técnicas podem não ser bem controlados e/ou reprodutíveis. O processamento do tecido de enxerto em tais técnicas pode também produzir trauma celular, o que pode reduzir a efetividade dos enxertos aplicados.

As queimaduras são outra forma comum de trauma de pele que pode ser tratada por auto-enxerto. Grandes áreas de pele podem ser danificadas por queimaduras, as quais geralmente requerem a remoção de maiores áreas de tecido a partir de locais doadores para reparar as mesmas. O reparo de tecido queimado é frequentemente baseado na provisão de tecido contendo queratinócitos viáveis na área queimada. A proliferação dos queratinócitos pode ajudar o crescimento do tecido de pele e reparar as áreas danificadas.

Outra proposta de auto-enxerto é o enxerto de bolha, em que bolhas são criadas sobre a pele pigmentada usando sucção. As bolhas elevadas são, então, cortadas e transferidas para áreas despigmentadas da pele, onde bolhas do mesmo tamanho foram formadas e removidas. Esta técnica geralmente requer um uso extensivo de locais doadores tendo substancialmente a mesma área que as regiões despigmentadas sendo tratadas. Um enxerto exemplificativa de técnica de enxerto de bolha, em que pequenas tiras de enxerto formadas a partir de bolhas elevadas são transferidas para um local receptor para um local receptor com derme raspada, é descrito em S. S. Awad, *Dermatol Surg*, **34**:9 (Set. de 2008), 1186-1193. O artigo de Awad também descreve vários dispositivos usados para formar bolhas de sucção.

Outra técnica de auto-enxerto é o auto-enxerto de “mini-perfuração”, onde biópsias de mini-perfuração são tomadas a partir da área doadora. As biópsias de mini-perfuração do mesmo tamanho são tomadas a partir dos locais receptores despigmentados e substituídos pelos enxertos de mini-perfuração da área de doador. Esta técnica frequentemente resulta numa aparência de “paralelepípedo” no local receptor e também pode resultar em alguma cicatrização no local doador. O auto-enxerto de mini-perfuração pode também não ser eficaz para grandes áreas de repigmentação.

Ainda uma técnica convencional que pode ser usada para tecido de auto-enxerto, frequentemente referida na literatura como a “técnica de Meek”, inclui a remoção de uma região de tecido de enxerto a partir de um local doador, o corte do tecido de enxerto em micro-enxertos, cada um tendo um tamanho na ordem de milímetros, a aplicação do tecido de enxerto cortado sobre uma peça de gaze pré-dobrada, e o desdobramento da gaze para separar os micro-enxertos individuais por uma distância de separação desejada. A gaze expandida contendo os micro-enxertos separados pode, então, ser aplicada a um local de ferida para permitir que os micro-enxertos cresçam dentro do tecido no local da ferida. Depois de vários dias, a gaze pode ser removida e uma cobertura de aloenxerto ou similar pode ser aplicada sobre os micro-enxertos. Essa técnica é descrita, por exemplo, em R. W. Kreis *et al.*, *Burns*, **20** (1) (1994), S39-S42, e em A.R. Lari *et al.*, *Burns*, **27**, (2001), 61-66. A técnica de Meek pode ser limitada pelo tamanho relativamente grande dos micro-enxertos usados, o que pode conduzir a uma aparência desuniforme da pele, e o uso de gaze que é pré-dobrada em uma configuração particular que determina as distâncias de separação subsequentes dos micro-enxertos.

Outra técnica de auto-enxerto, descrita em S. V. Mulekar *et al.*, *Dermatol Surg*, **35**:1 (Jan. de 2009), 66-71, inclui a formação de uma suspensão centrifugada de célula obtida a partir de uma porção superficial de um local doador. Esta suspensão é, então, aplicada sobre um local receptor maior do que foi raspado, e, então, coberto com um filme de colágeno seco.

Por conseguinte, existe uma necessidade de métodos e equipamentos aperfeiçoados para o reparo de tecido de pele, tal como o tratamento de vitiligo, por regiões de repigmentação de pele ou cura de queimaduras, que sejam duradouros, relativamente simples e baratos e

eficazes. Esses métodos e equipamentos preferivelmente não exigem enzimas nem equipamentos de laboratório caros e complexos nem culturas de células e preferivelmente serão capazes de reparar áreas de tecido relativamente grandes sem precisar da remoção de grandes porções de pele a partir de locais doadores.

Sumário

Essas necessidades podem ser abordadas com as modalidades exemplificativas da presente revelação, como descritas aqui.

Por exemplo, modalidades exemplificativas da presente revelação referem-se a métodos e equipamentos para proporcionar reparo, incluindo repigmentação, de regiões danificadas de tecido de pele que podem ser significativamente maiores do que a área de tecido removida a partir dos locais doadores. Esse reparo exemplificativo pode ser realizado em uma clínica usando procedimentos mecânicos que não requerem culturas de células, enzimas, ou equipamentos de laboratório especializados. Modalidades exemplificativas da presente revelação são relativamente simples e baratas em comparação com as técnicas existentes de auto-enxerto.

Em uma primeira modalidade exemplificativa, podem ser providos métodos para reparar tecido danificado, que incluem obter uma porção de tecido doador, por exemplo, tecido epidérmico de espessura total, que pode ser obtido usando qualquer de várias técnicas, por exemplo, formação de uma bolha de sucção em um local doador. O tecido de doador pode, então, ser dividido em pequenas peças de tecido de enxerto individual tendo, por exemplo, uma dimensão lateral inferior a aproximadamente 1 mm, por exemplo, aproximadamente 200-1.000 micra, ou, de preferência, entre aproximadamente 400- 800 micra. Essas peças de tecido de enxerto (por exemplo, micro-

enxertos) podem, então, ser aderidas a um material de curativo flexível, e o material de curativo expandido para prover um arranjo espaçado de micro-enxertos. Os micro-enxertos e material de curativo podem ser aplicados diretamente em um local receptor preparado, de forma que os
5 micro-enxertos contatam o tecido no local receptor e pode se afixar ao mesmo e crescer.

Em uma segunda modalidade exemplificativa da presente revelação, um equipamento de corte pode ser provido, o qual é configurado para formar uma pluralidade de micro-enxertos a partir de uma
10 peça de tecido de enxerto. Uma armação e/ou manipulador pode opcionalmente ser provido para facilitar a manipulação do equipamento. O equipamento exemplificativo pode incluir uma pluralidade de lâminas substancialmente paralelas ou arestas de corte espaçadas por menos que aproximadamente 1 mm, por exemplo, aproximadamente 200-
15 1.000 micra ou, de preferência, entre aproximadamente 400-800 micra. As arestas de corte podem ser pressionadas para dentro do tecido de enxerto pelo menos duas vezes, em orientações diferentes, para formar small micro-enxertos a partir do tecido de enxerto. Em outra modalidade exemplificativa, as arestas de corte podem ser providas na forma de
20 uma malha fina, onde as larguras das aberturas na malha são menores do que cerca de 1 mm, por exemplo, aproximadamente 200 - 1.000 micra de largura ou, de preferência, entre mais ou menos 400-800 micra de largura.

Em uma terceira modalidade exemplificativa da presente
25 revelação, pode ser provido um equipamento de estiramento, que pode ser usado para estirar ou expandir controladamente um material de curativo tendo micro-enxertos aderidos ao mesmo, para produzir uma maior distância de separação entre micro-enxertos individuais. O equipamento de estiramento exemplificativo pode incluir um alojamento

tendo um volume interno e uma extremidade aberta configurada para receber uma peça de material de curativo. Uma fonte de pressão e, ou arranjo de válvula, pode ser provida em comunicação com o alojamento. O equipamento de estiramento exemplificativo pode ser configurado para expandir o material de curativo com base, por exemplo, numa
5 força provida por um gás pressurizado ou outro fluido introduzido no volume interno do equipamento. Um substrato pode ser provido, que é conectado ao alojamento de modo móvel ou deslizante, de forma que o substrato possa ser colocado em contato com uma porção do material
10 de curativo, enquanto é expandido.

Em uma quarta modalidade exemplificativa, pode ser proporcionado um equipamento de sucção, que pode ser usado para formar uma rede ou pluralidade de bolhas de sucção em várias configurações sobre uma região da pele. A geometria dessas configurações
15 exemplificativas pode ser selecionada para facilitar substancialmente uma repigmentação uniforme da região de pele quando melanócitos são providos dentro das bolhas. Por exemplo, o equipamento de sucção exemplificativo pode incluir uma placa tendo um ou mais canais providos em uma superfície do mesmo. Uma passagem pode ser provida
20 entre cada canal e uma porção externa da placa que é configurada para ser afixada a um uma fonte de baixa pressão ou vácuo. Uma distância entre canais adjacentes pode ser menor do que 4 mm, ou menor do que aproximadamente 2 mm. Os canais podem ser configurados como uma pluralidade de sulcos alongados, ou opcionalmente como uma rede de
25 interseção de tais sulcos. Uma largura de cada canal ser inferior a aproximadamente 10 mm de largura, ou inferior a aproximadamente 5 mm de largura.

Em uma quinta modalidade exemplificativa, podem ser providos método e equipamento para formar uma pluralidade de bolhas em

locais predeterminados em um local doador e em um local receptor. Uma porção superior das bolhas pode opcionalmente ser removida de ambos os locais, expondo áreas de pele embaixo das bolhas removidas. As porções de tecido de bolha removido a partir do local doador podem ser colocadas sobre áreas associadas de tecido de pele exposto no local receptor usando um material de curativo. Opcionalmente, as peças removidas de tecido de bolha a partir do local receptor podem similarmente ser colocadas sobre correspondentes áreas expostas de pele no local doador. Um equipamento pode ser provido, o qual inclui uma placa tendo uma pluralidade de furos providos através da mesma para facilitar formação da pluralidade de bolhas. O equipamento pode opcionalmente incluir um ou mais espaçadores configurados para posicionar a placa longe da superfície de tecido, de forma que uma lâmina de corte ou similar possa ser atravessada entre a placa e superfície de tecido para separar as porções elevadas das bolhas. Outra placa tendo furos que correspondem (e alinhados aos) aos furos na primeira placa pode ser afixada à, e ligeiramente espaçada da primeira placa (superior) de forma que uma porção das bolhas elevadas passa através dos correspondentes furos em ambas as placas. Uma lâmina ou outra disposição de corte pode ser atravessada entre as placas para separar as porções elevadas das bolhas. Alternativamente, a placa inferior pode ser deslizavelmente afixada à placa superior. A placa inferior pode ser fina e/ou provida com arestas agudas em torno dos furos, de forma que as porções elevadas das bolhas são separadas a partir do tecido subjacente, quando a placa inferior é transladada com relação à placa superior.

Em uma sexta modalidade exemplificativa, um método para reparar tecido danificado pode ser provido, o qual inclui obter uma porção de tecido doador, por exemplo, tecido epidérmico de espessura total, que pode ser obtido usando qualquer de várias técnicas, tal como

formação de uma bolha de sucção em um local doador. O tecido de doador pode, então, ser dividido em pequenas porções de tecido de enxerto que podem, então, ser introduzidas em uma solução para formar uma suspensão. A suspensão contendo as porções de tecido de
5 enxerto pode ser injetada sob uma ou mais bolhas formadas no receptor de forma que as porções de tecido podem contatar e aderir à pele embaixo da bolha no local receptor, e crescer. A suspensão pode ser injetada dentro da porção inferior da bolha elevada através de tecido adjacente para permitir que a bolha elevada permaneça intacta,
10 encerrando assim a suspensão injetada e porções de tecido dentro da bolha.

Esses e outros objetivos, características e vantagens da presente revelação ficarão aparentes na leitura da seguinte descrição detalhada de modalidades da invenção, quando consideradas em
15 conjunção com as reivindicações anexas.

Breve Descrição dos Desenhos

Outros objetivos, características e vantagens, providos pela presente revelação ficarão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada tomada em conjunção com as Figuras acompanhantes que
20 mostram modalidades ilustrativas, nas quais:

a **Figura 1** é uma imagem de uma pluralidade de bolhas de sucção exemplificativa sendo formadas em um local doador para produzir tecido de enxerto;

a **Figura 2** é uma imagem de uma peça de tecido de enxerto
25 formado pela remoção de uma bolha de sucção em um local doador;

a **Figura 3A** é uma imagem de um equipamento exemplificativo compreendendo uma pluralidade de lâminas que podem ser usadas para formar micro-enxertos;

5 a **Figura 3B** é uma imagem de micro-enxertos exemplificativos formados usando o equipamento exemplificativo mostrado na Figura 3A;

a **Figura 4A** é uma imagem de um equipamento de malha exemplificativo, colocado sobre uma peça de tecido de enxerto para formar micro-enxertos de acordo com modalidades exemplificativas da
10 presente revelação;

a **Figura 4B** é uma imagem de micro-enxertos exemplificativos formados a partir do tecido de enxerto mostrado na Figura 4A;

a **Figura 4C** é uma vista lateral esquemática de um equipamento de malha exemplificativo que pode ser usado para formar
15 micro-enxertos;

a **Figura 5** é uma imagem dos micro-enxertos mostrados na Figura 3B, aderidos a um material de curativo que é subsequentemente estirado;

a **Figura 6** é uma imagem de micro-enxertos mostrados na
20 Figura 4B, aderidos a um material de curativo que foi subsequentemente estirado;

a **Figura 7** é uma imagem de um material de curativo estirado exemplificativo tendo micro-enxertos aderidos ao mesmo, que é colocado sobre uma área de pele a ser repigmentada;

a **Figura 8A** é uma imagem de um equipamento de malha exemplificativo colocado sobre uma peça de tecido de enxerto de acordo com modalidades exemplificativas da presente revelação;

5 a **Figura 8B** é uma imagem do equipamento de malha exemplificativo da Figura 8A sendo pressionado sobre o tecido de enxerto para formar micro-enxertos;

a **Figura 9** é uma imagem de uma suspensão de micro-enxertos exemplificativos na solução;

10 a **Figura 10A** é uma imagem de um padrão de bolha exemplificativo que pode ser usado para prover uma repigmentação exemplificativa de uma área de pele;

a **Figura 10B** é uma imagem de um outro padrão de bolha exemplificativo que pode ser usado para proporcionar uma repigmentação exemplificativa de uma área da pele;

15 a **Figura 11** é uma vista lateral esquemática que ilustra uma introdução de uma agulha em uma bolha de sucção sem perfurar o tecido elevado acima da bolha de acordo com modalidades exemplificativas da presente revelação;

20 a **Figura 12A** é uma ilustração esquemática de um equipamento exemplificativo que pode ser usado para estirar controladamente um material de curativo tendo micro-enxertos aderidos ao mesmo;

a **Figura 12B** é uma ilustração esquemática de outro equipamento exemplificativo que pode ser usado para estirar controladamente um material de curativo, que inclui um substrato móvel que pode
25 ser posicionado em contato com o material de curativo estirado;

a **Figura 12C** é uma ilustração esquemática do equipamento exemplificativo mostrado na Figura 12B, com o substrato posicionado em contato com o material de curativo estirado;

5 a **Figura 12D** é uma ilustração esquemática do substrato com uma porção do material de curativo estirado aderido ao mesmo;

a **Figura 13A** é uma vista lateral esquemática de um equipamento exemplificativo que pode ser usado para formar uma pluralidade ou rede de bolhas de sucção;

10 a **Figura 13B** é uma vista inferior esquemática do equipamento exemplificativo mostrado na Figura 13A;

a **Figura 14** é uma imagem exemplificativa de uma pluralidade de bolhas formadas em locais predeterminados;

15 a **Figura 15** é uma ilustração de uma placa exemplificativa que pode ser usada com um equipamento de sucção exemplificativa ou similar para formar as bolhas exemplificativas mostradas na Figura 14;

a **Figura 16A** é uma vista lateral de um equipamento exemplificativo que pode ser usado para remover as porções elevadas da pluralidade de bolhas mostradas na Figura 14 e facilitar sua afixação a um material de curativo;

20 a **Figura 16B** é uma vista lateral de um outro equipamento exemplificativo que pode ser usado para remover as porções elevadas da pluralidade de bolhas mostradas na Figura 14 e facilitar sua afixação a um material de curativo;

25 a **Figura 17A** é uma imagem exemplificativa de um local doador seis semanas depois do tecido epidérmico de cinco bolhas ter sido removido;

a **Figura 17B** é uma imagem exemplificativa de um local receptor com derme raspada, coberta com um curativo tendo uma pluralidade de micro-enxertos aderidos ao mesmo;

5 a **Figura 17C** é uma imagem exemplificativa de um local receptor antes do tratamento, mostrando áreas despigmentadas; e

a **Figura 17D** é uma imagem exemplificativa do local receptor mostrado na Figura 17C, seis semanas depois do tratamento, mostrando a repigmentação de áreas despigmentadas.

10 Em todos os desenhos, são usados os mesmos números e caracteres de referência, a menos que apontado de outra forma, para indicar as mesmas características, elementos, componentes ou amostras das modalidades ilustradas. Além disso, embora a presente revelação seja agora descrita em detalhe com referência às Figuras, isto é feito em conexão com as modalidades ilustrativas e não é limitado
15 pelas modalidades particulares ilustradas nas Figuras.

Descrição Detalhada

de Modalidades Exemplificativas

A presente revelação refere-se a métodos e equipamentos exemplificativos para reparar pele usando tecido de auto-enxerto e
20 particularmente esses métodos e equipamentos exemplificativos que podem não exigir grandes áreas de tecido doador e que são relativamente fáceis e baratos de serem realizados e usados em uma clínica. Esses métodos e equipamentos exemplificativos podem ser usados para reparar pele danificada por queimaduras, incluindo tanto queimaduras
25 térmicas quanto químicas, formação de bolhas, condições dermatológicas, como epidermólise bolhosa ou pioderma gangrenoso, úlceras de

terapia por radiação, úlceras diabéticas, úlceras isquêmicas ou úlceras tróficas, trauma, ou despigmentação (por exemplo, vitiligo).

Em um aspecto, modalidades exemplificativas da presente revelação podem prover um método para reparar ou repigmentar tecido de pele usando auto-enxertos, onde tecido colhido de locais doadores pode ser usado para reparar ou repigmentar áreas de tecido que são maiores do que os locais doadores. Uma pluralidade de bolhas elevadas pode ser formada em um local doador, como mostrado na Figura 1. Essas bolhas podem ser formadas como bolhas epidérmicas de sucção.

10 A Um dispositivo de formação de bolha de sucção convencional pode ser usado, o qual pode incluir uma bomba de vácuo manual, controle de pressão e/ou controle de temperatura. Por exemplo, bolhas de sucção podem ser formadas depois de um ligeiro aquecimento do tecido, por exemplo, para uma temperatura de aproximadamente 40-41°C. Os

15 diâmetros ou dimensões laterais das bolhas podem ser entre aproximadamente 6 mm e aproximadamente 12 mm, embora possam ser usados tamanhos de bolha maiores ou menores.

O tecido epidérmico elevado das bolhas, que geralmente contém melanócitos, pode ser removido a partir do local doador por corte. Este tecido de enxerto pode, então, ser colocado sobre uma lâmina de vidro ou outra superfície estéril, por exemplo, com o estrato córneo (superfície de pele externa) voltado para cima, como mostrado na Figura 2.

20

O tecido de enxerto pode, então, ser dividido ou picado, por exemplo, por fazer cortes ou usar outras técnicas similares, para formar uma pluralidade de micro-enxertos a partir do tecido de enxerto. Os cortes podem passar parcialmente ou completamente através do tecido de enxerto. Por exemplo, quando da repigmentação de tecido de pele, os micro-enxertos usados podem preferivelmente ter uma presença de

25

melanócitos. Por conseguinte, uma dimensão lateral de tais micro-enxertos pode ser inferior a aproximadamente 1 mm, por exemplo, aproximadamente 200-1.000 micra, ou, de preferência, entre aproximadamente 400-800 micra. A área dos micro-enxertos pode ser entre aproximadamente 0,04 mm² e aproximadamente 1 mm², ou com maior preferência, entre aproximadamente 0,16 mm² e aproximadamente 0,64 mm². Essas faixas de tamanho exemplificativas podem proporcionar micro-enxertos suficientemente grandes, de forma que é provável que cada micro-enxerto contenha alguns melanócitos, mas suficientemente pequenas para prover um grande número de micro-enxertos a partir de uma peça particular de tecido de enxerto, o que pode facilitar um significativo grau de expansão sobre o local de enxerto, como descrito aqui. Para tratar queimaduras ou úlceras, onde a presença e proliferação de queratinócitos pode ser importante, os tamanhos de micro-enxerto podem ser algo menores. Por exemplo, uma dimensão lateral dos micro-enxertos contendo queratinócitos pode ser entre aproximadamente 50 micra e aproximadamente 1.000 micra ou, de preferência, entre aproximadamente 100 micra e aproximadamente 800 micra. A área de tais micro-enxertos pode ser entre aproximadamente 0,0025 mm² e aproximadamente 1 mm, ou, de preferência, entre aproximadamente 0,01 mm² e aproximadamente 0,36 mm². Essas faixas de tamanho exemplificativas podem prover micro-enxertos suficientemente grandes para conter queratinócitos viáveis e não danificados e suficientemente pequenas para prover um grande número desses micro-enxertos a partir de uma peça particular de tecido de enxerto para facilitar o reparo de uma maior área de pele danificada.

Em uma modalidade exemplificativa, os micro-enxertos podem ser formados usando um equipamento que inclui uma pluralidade de lâminas substancialmente paralelas, estreitamente separadas, por exemplo, como mostradas na Figura 3A. Uma distância entre lâminas

adjacentes neste equipamento pode ser entre aproximadamente 200-1.000 micra, ou, de preferência, entre aproximadamente 400-800 micra. Este equipamento exemplificativo pode ser pressionado sobre o tecido de enxerto para formar uma primeira pluralidade de cortes
5 substancialmente paralelos através do mesmo. O equipamento exemplificativo pode, então, ser pressionado para dentro do tecido de enxerto uma segunda vez para formar uma segunda pluralidade de cortes substancialmente paralelos, os quais podem ser substancialmente ortogonais a, ou orientados em algum ângulo com relação à primeira
10 pluralidade de cortes. Micro-enxertos exemplificativa, formados pelo equipamento de corte mostrado na Figura 3A são mostrados na Figura 3B.

Noutra modalidade exemplificativa, os micro-enxertos podem ser formados usando um equipamento de malha exemplificativa,
15 tal como aquele mostrado na Figura 4A. O equipamento de malha pode ser pressionado para dentro do tecido de enxerto para cortar substancialmente através do tecido de enxerto e formar uma pluralidade de micro-enxertos. Micro-enxertos exemplificativos formados usando o equipamento de malha da Figura 4A são mostrados na Figura 4B.

20 O equipamento de malha exemplificativo pode ser formado, por exemplo, usando um material estruturalmente rígido que não é prejudicial a tecido biológico, tal como um ácido inoxidável ou similar. Por exemplo, o equipamento de malha exemplificativo pode ser formado usando um aço inoxidável 316L, ou usando outro metal ou liga de
25 metal que pode também ser usado para formar instrumentos cirúrgicos. O equipamento de malha exemplificativo pode incluir uma pluralidade de aberturas providas em uma folha delgada do material de malha. Essa configuração exemplificativa pode ser menos provável que aprisione peças de tecido que, por exemplo, uma configuração de tela tecida

(por exemplo, a malha tendo fios metálicos ou meadas de material tecido conjuntamente em direções ortogonais), e pode facilitar a separação dos micro-enxertos a partir do equipamento exemplificativa.

As aberturas ou furos providos no equipamento de malha exemplificativo podem ser dimensionadas para prover micro-enxertos na faixa de tamanho desejada. Por exemplo, as aberturas podem ter tamanhos laterais (por exemplo, larguras de aberturas ou diâmetros) entre aproximadamente 100 micra e aproximadamente 600 micra ou, de preferência, entre aproximadamente 200 micra e aproximadamente 400 micra. A largura do material de malha entre essas aberturas pode ser preferivelmente pequena, por exemplo, inferior a aproximadamente 100 micra. Larguras menores podem ser preferíveis para facilitar o corte e/ou a separação do tecido de enxerto depois do equipamento de malha exemplificativo ser pressionado para dentro do tecido. A largura do material de malha entre as aberturas deve também ser suficientemente grande para prover estabilidade mecânica e não quebrar ou se romper quando o equipamento de malha exemplificativo é pressionado para dentro do tecido de enxerto.

A espessura do equipamento de malha exemplificativo (por exemplo, a espessura da folha de material, a partir do qual o equipamento de malha é formado) pode de preferência ser aproximadamente a mesma ou maior do que a espessura da amostra de tecido de enxerto. Tal espessura de malha pode facilitar o equipamento de malha exemplificativo a ser facilmente pressionado para baixo sobre o tecido de enxerto para dividi-lo em peças de micro-enxerto sem ter o tecido de enxerto e/ou micro-enxertos formado a partir do mesmo que se projetar acima de uma superfície superior do equipamento de malha exemplificativa. Tal espessura pode facilitar a aplicação de uma pressão (por exemplo, uma pressão mecânica ou hidráulica) à superfície de malha

para empurrar a malha através do tecido de enxerto e dividi-lo em uma pluralidade de micro-enxertos. Por exemplo, a espessura de uma malha exemplificativa pode ser maior do que aproximadamente 100 micra, por exemplo, entre aproximadamente 100 micra e aproximadamente 250 micra. Uma pilha de duas ou mais malhas mais finas pode também ser usada, por exemplo, onde a espessura total da pilha pode ser maior do que a espessura do tecido sendo cortado. A espessura da pilha pode ser, por exemplo, maior do que aproximadamente 100 micra, por exemplo, entre aproximadamente 100 micra e aproximadamente 250 micra.

As aberturas no equipamento de malha exemplificativo e os micro-enxertos formados usando este equipamento exemplificativo, mostrados nas Figuras 4A e 4B, respectivamente, podem ser de formato substancialmente quadrado. Outras modalidades exemplificativas do equipamento de malha podem incluir aberturas de malha tendo outros formatos, incluindo formatos retangulares alongados, formatos triangulares, formatos de favo de mel (ou seja, hexagonais), ou formatos do tipo de diamante estreitos. Os formatos dessas aberturas podem ser usados para formar micro-enxertos tendo formatos substancialmente similares quando o equipamento de malha é pressionado para dentro do tecido de enxerto, como descrito aqui.

Uma modalidade exemplificativa do equipamento de malha 400 pode ainda incluir a manípulo 410, uma armação 420, e/ou material adicional provido ao longo de um ou mais lados laterais da malha 430, como mostrado na Figura 4C. Por exemplo, uma armação rígida 420 pode ser afixada a uma porção periférica da malha 430. A malha 430 pode ser provida em tensão quando afixada à armação 420 para aumentar a rigidez estrutural da malha 430. Tais características exemplificativas podem facilitar a manipulação do equipamento de

malha 400, incluindo o pressionamento da malha 430 para dentro do tecido de enxerto e a remoção da malha 430 a partir do mesmo.

Em outras modalidades exemplificativas da presente revelação, cortes ou entalhes providos no tecido de enxerto para formar
5 micro-enxertos, por exemplo, usando o equipamento de lâmina exemplificativo ou equipamento de malha exemplificativo descrito aqui, podem não passar completamente através do tecido de enxerto. Por exemplo, tais cortes ou entalhes podem ser providos de forma que uma delgada camada de tecido substancialmente contínuo permanece em uma
10 porção inferior do tecido de enxerto. Essa camada delgada pode ser provida pelo ajuste da pressão ou força usada para pressionar o equipamento de lâmina ou o equipamento de malha sobre a porção superior do tecido de enxerto. Uma camada substancialmente contínua de tecido pode facilitar (i) a remoção dos micro-enxertos a partir de um
15 equipamento usado para formar os mesmos, (ii) a manipulação dos pequenos micro-enxertos, e/ou (iii) a afixação dos micro-enxertos a um curativo, como descrito abaixo. Os micro-enxertos individuais podem, então, ser separados um do outro ao longo dos cortes ou entalhes pela aplicação de uma força lateral entre eles, como aqui descrito.

20 Depois de os micro-enxertos serem formados a partir do tecido de enxerto, um material de curativo pode ser colocado sobre os micro-enxertos de forma que o material de curativo pelo menos parcialmente adere a uma superfície superior (por exemplo, o estrato córneo) dos micro-enxertos. Alternativamente, uma peça de material de curativo
25 pode ser provida sobre a superfície com uma superfície adesiva voltada para cima. Uma peça de material de enxerto pode ser colocada sobre o material de curativo de forma que o estrato córneo fica voltado para baixo e contata e adere ao o material de curativo. Micro-enxertos podem, então, ser formados, por exemplo, usando um equipamento

exemplificativo que pode incluir uma pluralidade de lâminas ou um equipamento de malha, enquanto o material de enxerto é aderido ao material de curativo.

O material de curativo pode ser provido como uma película, que pode ser biocompatível e capaz de ser estirada quando da aplicação de uma força de tração moderada, e que pode também ser permeável a gás. O material de curativo pode incluir uma superfície tendo propriedades adesivas em um lado. Por exemplo, o material de curativo pode compreender o curativo Tegaderm™, o curativo Opsite™ ou similar. O material de curativo pode ter propriedades adesivas intrínsecas, ou, alternativamente, um lado do material de curativo pode ser tratado com um material adesivo, por exemplo, um spray de curativo adesivo, tal como Leukospray® (Beiersdorf GmbH, Alemanha).

O material de curativo (por exemplo, o curativo Tegaderm™) tendo os micro-enxertos aderidos ao mesmo pode, então, ser estirado para aumentar as distâncias entre os micro-enxertos adjacentes dos micro-enxertos afixados. Se os micro-enxertos forem formados com uma camada delgada substancialmente contínua de tecido ao longo de uma superfície da mesma, como descrito aqui, o estiramento do material de curativo pode também facilitar a separação dos micro-enxertos. Por exemplo, forças laterais produzidas entre micro-enxertos individuais, por exemplo, por estiramento do material de curativo, podem preferencialmente rasgar as porções da camada de tecido substancialmente contínua, se presente, para separar os micro-enxertos ao longo dos cortes ou entalhes previamente formados. O estiramento pode ser feito à mão ou usando um dispositivo exemplificativo configurado para estirar o material de curativo até um tamanho particular. Por exemplo, o material de curativo pode ser estirado puxando-o tenso sobre uma armação ou superfície lisa, tal como um mandril etc.

Noutra modalidade exemplificativa da presente revelação, um equipamento exemplificativo pode ser provido, o qual facilita o estiramento substancialmente uniforme do material de curativo tendo micro-enxertos aderidos ao mesmo, usando um fluido pressurizado, tal como um gás. Esse equipamento exemplificativo é descrito com mais detalhe aqui abaixo.

Para a repigmentação de tecido de pele, uma quantidade de estiramento pode ser aplicada ao material de curativo de forma que uma distância entre micro-enxertos adjacentes seja inferior a aproximadamente 4 mm. Melanócitos, quando enxertados na região despigmentada, pode migrar até aproximadamente 2 mm a partir de cada micro-enxerto para repigmentar as regiões entre os micro-enxertos. As distâncias entre micro-enxertos adjacentes podem ser mais de preferência inferiores a aproximadamente 2 mm para prover repigmentação mais uniforme. Qualquer distância mínima pode ser provida entre micro-enxertos depois de o material de curativo ser estirado. A quantidade de estiramento pode preferivelmente ser suficientemente grande para prover uma área suficientemente grande de material de curativo contendo micro-enxertos para permitir que uma maior área de tecido danificado seja reparada usando uma quantidade particular de tecido de enxerto removido a partir do local doador. Por exemplo, uma distância entre micro-enxertos adjacentes sobre o material de curativo estirado pode ser maior do que aproximadamente 0,5 mm, embora possam também ser usadas distâncias de separação menores.

A quantidade de expansão de área, por exemplo, a razão entre uma área de tecido danificado que pode ser reparada e uma área de tecido de enxerto removido a partir de um local doador, pode ser em torno de 500x ou superior. Uma expansão de área entre aproximadamente 10x-100x pode ser preferível em certas modalidades exemplifica-

tivas para prover uma cobertura e/ou repigmentação mais uniforme do local receptor. Para reparar queimaduras ou tecido ulcerado, os micro-enxertos podem ser algo menores, como descrito acima, e as distâncias de separação entre micro-enxertos adjacentes pode ser algo maior
5 depois do estiramento do material de curativo com base na maior faixa de migração de queratinócitos. Em tais aplicações exemplificativas, pode ser usada uma expansão de área de aproximadamente 1.000x ou mais.

A Figura 5 mostra um material de curativo exemplificativo
10 contendo micro-enxertos formados usando o equipamento exemplificativo da Figura 3A. O material de curativo exemplificativo, como mostrado na Figura 5, foi estirado como descrito aqui para separar os micro-enxertos e expandir um distância entre micro-enxertos adjacentes. Uma peça de tecido de enxerto não cortado é mostrada à esquerda do
15 curativo estirado na Figura 5. Uma peça similar de material de curativo estirado tendo micro-enxertos aderidos ao mesmo, que foram formados usando o equipamento de malha exemplificativo mostrado na Figura 4A, é mostrada na Figura 6. O material de curativo estirado exemplificativo mostrado nas Figuras 5 e 6 suportam uma disposição de micro-
20 enxertos espacialmente separados. Como mostrado na Figura 5 e descrito aqui, a área do material de curativo estirado contendo os micro-enxertos separados pode ser muito maior do que a área total do tecido de enxerto não cortado original.

O tecido epidérmico, se presente na área a ser tratada, pode
25 ser removido para preparar a área para receber os micro-enxertos. Áreas queimadas ou ulceradas podem não precisar da remoção de tecido epidérmico, embora alguma limpeza da área ou outra preparação do local receptor possa ser realizada. O tamanho da área onde o tecido epidérmico foi removido no local receptor pode ser aproximadamente o

mesmo tamanho que a área do material de curativo estirado tendo micro-enxertos aderidos ao mesmo. Este tamanho pode ser maior do que a área do tecido original de enxerto que foi removido a partir do local doador para formar os micro-enxertos. A área de pele despigmentada ou danificada, a ser tratada, pode ter a derme raspada com lixa ou outro material áspero. Alternativamente, o tecido epidérmico pode ser removido a partir do local receptor por meio da formação de uma ou mais bolhas sobre a área a ser tratada, por exemplo, uma bolha de sucção ou uma bolha de congelamento, e o tecido de bolha epidérmico elevado pode, então, ser removido por corte ou outro procedimento. As bolhas de sucção podem ser preferidas para o preparo de locais receptores porque elas podem produzir menos dano ao tecido subjacente que outras técnicas, tais como a abrasão. O material de curativo estirado pode ser colocado sobre a área a ser tratada para formar um curativo, como mostrado na imagem exemplificativa da Figura 7. Uma porção do material de curativo tendo micro-enxertos aderidos ao mesmo pode ser posicionada sobre a área a ser reparada, por exemplo, a área a partir da qual o tecido epidérmico foi raspado ou removido para repigmentação. O material de curativo estirado pode ser fixado no local sobre a área de tratamento, por exemplo, usando fita ou similar. O material de curativo pode ser removido a partir depois de um tempo suficiente ter decorrido, para permitir a afixação e o crescimento dos micro-enxertos na área de tratamento, por exemplo, depois de aproximadamente 1-2 semanas. Opcionalmente, a área de tratamento pode, então, ser exposta a radiação UV-B para promover a formação de melanina na área tratada para procedimentos de repigmentação.

Este método de micro-enxerto exemplificativo pode facilitar a repigmentação de uma área de pele que pode ser muito maior do que a área de tecido de enxerto removido a partir do local doador, por exemplo, 25x maior ou superior. Outros graus de expansão exemplifi-

cativa podem ser usados pela variação da quantidade de estiramento do material de curativo. Todavia, a quantidade de estiramento é preferivelmente suficientemente pequena para produzir uma aparência uniforme da área tratada após a cura ter ocorrido.

5 Em outro aspecto, modalidades exemplificativas da presente revelação podem prover outro método para repigmentar tecido de pele usando técnicas de auto-enxerto. Por exemplo, uma ou mais bolhas elevadas de tecido epidérmico podem ser formadas em um local doador, como descrito acima e mostrado na Figura 1. O diâmetro das bolhas
10 pode ser entre aproximadamente 6 mm e aproximadamente 12 mm, embora tamanhos de bolha maiores ou menores possam também ser usados. O tecido epidérmico elevado da bolha pode ser removido a partir do local doador por corte ou por outra técnica. Este tecido de enxerto removido pode, então, ser colocado sobre uma lâmina de vidro
15 ou outra superfície estéril com o estrato córneo voltado para baixo, de forma que a camada basal do tecido epidérmico fica voltada para cima.

 Outro equipamento de malha exemplificativo, similar àquele mostrado na Figura 4A, pode ser, então, colocado sobre o tecido de enxerto, como mostrado na Figura 8A. A malha exemplificativa, provida
20 neste outro equipamento de malha pode ser mais delgada que a espessura do tecido de enxerto. Por exemplo, uma folha de material usado para formar a malha (e, por conseguinte, a malha propriamente dita) pode ser inferior a aproximadamente 60 micra de espessura, ou inferior a aproximadamente 50 micra em espessura. Essa dimensão
25 pode facilitar para que uma porção do tecido de enxerto se projete acima de uma superfície superior da malha quando o outro equipamento de malha é pressionado para dentro do tecido de enxerto. Esta configuração exemplificativa pode facilitar formação de porções de

tecido que podem ser usadas em um procedimento de auto-enxerto, como descrito em mais detalhe abaixo.

As larguras laterais ou diâmetros das aberturas de malha neste outro equipamento de malha exemplificativo são, de preferência, entre aproximadamente 100 micra e aproximadamente 600 micra de largura, ou com maior preferência, entre aproximadamente 200 micra e aproximadamente 500 micra de largura. A largura do material de malha entre essas aberturas é preferivelmente small, por exemplo, inferior a aproximadamente 100 micra. A largura do material de malha entre as aberturas é preferivelmente suficientemente grande para prover estabilidade mecânica e não se quebrar ou romper quando o outro equipamento de malha é pressionado para dentro do tecido de enxerto.

O outro equipamento de malha pode ser pressionado sobre o tecido de enxerto como mostrado na Figura 8B, de forma que uma porção do tecido de enxerto se projeta acima de uma superfície superior da malha. Um dispositivo de raspagem, por exemplo, uma lâmina afiada ou um raspador de aço, pode, então, ser aplicado sobre a superfície superior da malha para remover porções do tecido de enxerto que se projetam a partir da mesma. Essas porções exemplificativas de tecido removido podem ser inferiores a aproximadamente 600 micra de largura ou de preferência inferiores a cerca de 400 micra de largura, onde esses tamanhos correspondem aos tamanhos das aberturas na malha. Por exemplo, a área média das porções de tecido pode ser entre mais ou menos $0,01 \text{ mm}^2$ e aproximadamente $0,4 \text{ mm}^2$ ou com maior preferência, entre aproximadamente $0,04 \text{ mm}^2$ e cerca de $0,25 \text{ mm}^2$. Esses tamanhos exemplificativos podem ser suficientemente pequenos para prover boa dispersão quando suspensos na solução, como descrito em maior detalhe abaixo, e suficientemente grandes, de forma que a maioria das porções de tecido geralmente contém pelo menos um

melanócito ativo. As porções removidas de tecido, mostradas na Figura 9, podem ser usadas como micro-enxertos para tratar uma área danificada ou despigmentada, como descrito abaixo. O tamanho atual dessas porções de tecido pode ser algo menor e/ou irregular em formato com base no procedimento das porções de raspagem do tecido que se projeta desde a malha para formá-las.

Micro-enxertos exemplificativos apropriados para uso com este método podem também ser formados por corte mecânico do tecido de enxerto epidérmico em micro-enxertos tendo um tamanho pode ser, por exemplo, entre aproximadamente 100 micra e aproximadamente 600 micra em tamanho. Por exemplo, um dispositivo que inclui uma pluralidade de lâminas estreitamente espaçadas, como aquelas mostradas na Figura 3A, pode ser usado como descrito aqui. Alternativamente, o equipamento de malha exemplificativo mostrado na Figura 4A pode ser usado para cortar o tecido de enxerto em micro-enxertos individuais. Nessas técnicas mecânicas, o estrato córneo do tecido de enxerto pode ser colocado contra a lâmina ou outra superfície de suporte. O equipamento de corte pode, então, ser pressionado sobre a porção superior do tecido de enxerto com suficiente força ou pressão para produzir cortes que passam substancialmente através do tecido de enxerto, formando assim micro-enxertos individuais tendo um tamanho que pode ser inferior a aproximadamente 400 micra.

Esses micro-enxertos podem, então, ser suspensos em uma solução que pode preferivelmente ser estéril e injetável. Por exemplo, uma solução que contém uma pequena quantidade de glicerina (por exemplo, em uma concentração inferior a aproximadamente 10%), pode ser usada para ajudar a impedir a adesão dos micro-enxertos às superfícies adjacentes, enquanto é mantida a viabilidade dos micro-enxertos. A solução pode também incluir eletrólitos (por exemplo, uma

solução salina) para ajudar a manter a viabilidade do tecido de micro-enxerto suspenso no mesmo. Outras concentrações e componentes de solução ou aditivos podem ser usados. Em geral, a solução pode preferivelmente ser capaz de suportar tecido de micro-enxerto viável e ser injetável no tecido sem causar reações adversas. A suspensão contendo os micro-enxertos pode ser aspirada para dentro de uma seringa. Por exemplo, a suspensão pode ser aspirada através de um tubo de baixa fricção, por exemplo, um tubo de Teflon® , o qual é afixado à seringa para impedir a adesão de micro-enxertos durante a transferência da suspensão para dentro e para fora da seringa.

Uma bolha de sucção pode ser formada na área despigmentada a ser tratada. Em outras modalidades exemplificativas, uma pluralidade de bolhas de sucção pode ser formada sobre a área a ser tratada, que pode permitir uma área maior a ser tratada. Essas bolhas exemplificativas podem ser formadas individualmente ou como uma rede interconectada de bolhas. Por exemplo, uma pluralidade de bolhas alongadas, tais como aquelas mostradas na Figura 10A, pode ser formada na área despigmentada a ser tratada. Alternativamente, uma pluralidade de bolhas alongadas de interseção pode ser formada, como mostrado na Figura 10B. As regiões quadradas mostradas na Figura 10B representam áreas exemplificativas de pele não perturbada (sem bolhas ou não elevadas), enquanto a rede de linhas de interseção substancialmente perpendiculares represente porções elevadas da epiderme formada por bolhas de sucção.

Como mostrado na Figura 11, de acordo com uma modalidade exemplificativa, uma agulha 1100 (por exemplo, uma agulha de 25G ou similar) afixada a uma pequena seringa 1110 (por exemplo, uma seringa de 1 cc) pode ser inserida na cavidade de bolha 1120. A agulha 1100 pode ser dirigida de forma que a ponta de agulha entra na

cavidade de bolha 1120 através de uma superfície inferior 1130 e não perfura o tecido elevado 1140 que cobre a bolha, como mostrado na Figura 11. A suspensão contendo micro-enxertos na seringa 1110 pode, então, ser injetada dentro da cavidade de bolha 1120, e a agulha 1110
5 subsequentemente removida. A agulha 1100 e uma seringa vazia 1110 podem também ser usadas para opcionalmente drenar a bolha de fluido. A seringa 1110 pode, então, ser destacada a partir da agulha 1100 e outra seringa 1110 contendo a solução com micro-enxertos suspensos na mesma pode, então, ser afixada a uma agulha 1100, e a
10 suspensão injetada dentro da bolha drenada.

Os micro-enxertos exemplificativos dentro da bolha podem, então, se depositar e afixar a o tecido na superfície inferior 1130 da bolha. Os micro-enxertos podem conter melanócitos e queratinócitos saudáveis que podem crescer sobre a área sendo tratada para promover
15 uma cura e/ou repigmentação do tecido de pele. Algumas células providas nas porções de tecido preparadas como descritas aqui podem ser submetidas a um processo de desdiferenciação quando transplantadas, possivelmente devido a mecanismos de sinalização. Essas células podem, então, se proliferar e subsequentemente se diferenciar em
20 melanócitos quando transplantadas para os locais receptores (por exemplo, dentro das bolhas de sucção ou um curativo de ferimento). Por conseguinte, a solução ou curativo contendo as porções de tecido pode também incluir ainda aditivos conhecidos na arte, que promovem esses efeitos (tais como proliferação ou diferenciação de células) e pode incluir
25 os aditivos de uma maneira temporizada para promover as diferentes fases de proliferação, diferenciação etc.

Evitando uma punção ou perfuração do tecido elevado 1140 sobre a bolha, como mostrado na Figura 11, a suspensão contendo os micro-enxertos pode ser mais facilmente retida dentro da cavidade de

bolha 1120. O tecido elevado intacto 1140 pode também prover a proteção para a pele subjacente para facilitar uma cura e reduzir o risco de infecção.

Os padrões exemplificativos de bolhas, mostrados nas Figuras 10A e 10B, incluem porções de pele não elevadas entre as bolhas. Uma pequena largura dessas porções não elevadas pode ser inferior a aproximadamente 4 mm ou preferivelmente inferior a cerca de 2 mm, para facilitar a migração de melanócitos desde embaixo das bolhas elevadas para as porções não elevadas adjacentes. Por conseguinte, essas porções não elevadas exemplificativa podem ser suficientemente pequenas para resultar em uma aparência pigmentada uniforme depois da cura das bolhas.

Se uma repigmentação mais uniforme for desejada, um outro padrão de bolhas pode opcionalmente ser formado sobre a mesma região de pele sendo tratada, preferivelmente depois de as bolhas prévias terem sido curadas. Essas bolhas individuais podem ser formadas sobre áreas de uma região que eram previamente não elevadas/que não eram em forma de bolha quando as bolhas prévias foram formadas. Essas outras bolhas podem, então, ser drenadas e injetadas com uma suspensão de micro-enxertos, como descrito acima, e deixadas que saem. Este procedimento exemplificativo pode ser repetido até ser atingido o grau de repigmentação e uniformidade desejados na área que está sendo tratada.

Outros padrões de bolhas elevadas podem ser usados. Os padrões de bolhas de interseção, tais como aqueles mostrados na Figura 10B, podem ser formados para facilitar a distribuição da solução contendo melanócitos através de toda a 'rede' de bolhas usando uma única injeção, tal como aquela mostrada na Figura 11 (ou um pequeno número de tais injeções providas em vários locais dentro da rede de

bolhas). As bolhas podem ser suavemente massageadas ou apalpadas depois da injeção da solução contendo os melanócitos para facilitar o espalhamento dos melanócitos através da rede de bolhas. Outros padrões de bolhas de interseção que podem ser usados incluem, por exemplo, padrões triangulares ou hexagonais, os quais podem ser formados como uma pluralidade de bolhas elevadas alongadas que se interceptam em vários ângulos.

O método exemplificativo descrito acima pode facilitar o reparo e/ou a repigmentação de tecido de pele embaixo das bolhas, enquanto evita a formação de feridas abertas na área sendo tratada. Ainda, a área tratada pode ser muitas vezes maior do que o tamanho do tecido de enxerto removido a partir de um local doador. Assim, maiores áreas de pele podem ser reparadas ou repigmentadas usando uma quantidade particular de tecido de enxerto removido nos locais doadores.

Em outras modalidades exemplificativas da presente revelação, os métodos descritos aqui podem ser aplicados a outros tecidos, além do tecido de pele, incluindo outros tecidos epiteliais tais como o trato GI inferior para tecido ulcerado. Assim, enxertos podem ser formados para vários tecidos, que provêm relativamente pouco dano e rápida cura em um local doador, enquanto criam tecido de enxerto apropriado para reparar maiores áreas nos locais receptores.

Noutro aspecto, modalidades exemplificativas da presente revelação podem prover um equipamento de estiramento exemplificativo 1200, que pode ser usado para esticar controladamente o material de curativo 1250 (por exemplo, o curativo Tegaderm®) tendo micro-enxertos aderidos ao mesmo, como mostrado nas Figuras 12A-12D. O equipamento exemplificativo 1200 pode ser usado para controladamen-

te aumentar as distâncias entre os micro-enxertos afixados, como descrito aqui, para reparar ou repigmentar maiores áreas da pele.

O equipamento de estiramento exemplificativo 1200 mostrado na Figura 12A pode incluir um alojamento 1210 tendo uma
5 extremidade fechada 1220 e uma extremidade aberta 1230. O alojamento 1210 pode ser substancialmente cilíndrico, ou outros formatos podem ser usados. O tamanho e formato do casco 1210 podem ser selecionados para prover uma extremidade aberta 1230 que pode ser de tamanho substancialmente similar tamanho ao, ou maior do que o,
10 tamanho do material de curativo 1250 (por exemplo, tendo micro-enxertos aderidos) que deve ser estirado. O alojamento 1210 e extremidade fechada 1220 podem ser providos conjuntamente como uma estrutura contínua que circunda um volume interno e define a abertura 1230.

15 O material de curativo 1250 pode ser colocado sobre a extremidade aberta 1230 do equipamento de estiramento 1200, com os micro-enxertos aderidos à superfície externa do material de curativo 1250 (por exemplo, o lado externo ao interior do equipamento de estiramento 1200). O material de curativo 1250 pode, então, ser preso
20 sobre a abertura 1230, por exemplo, por usando um anel em O 1260, uma cinta elástica, ou similar. Uma fonte de pressão 1270 pode ser provida em comunicação com o volume interno do casco 1210, opcionalmente através de uma disposição de válvula 1275. A fonte de pressão 1270 e o arranjo de válvula 1275, por exemplo, podem ser configurados
25 para prover e/ou manter uma predeterminada pressão dentro do volume interno do equipamento de estiramento exemplificativo 1200. Alternativamente, a fonte de pressão 1270 e o arranjo de válvula 1275 podem ser configurados para controladamente aumentar a pressão no volume interno do equipamento de estiramento 1200 até uma quanti-

dade particular de estiramento do material de curativo 1250 ter ocorrido.

A fonte de pressão 1270 pode incluir, por exemplo, uma bomba de ar (por exemplo, uma bomba elétrica ou uma bomba manual). Em uma modalidade exemplificativa, a fonte de pressão 1270 pode ser um tubo que facilita que ar seja soprado para dentro do volume interno do equipamento de estiramento 1200 oralmente. Noutra modalidade exemplificativa, a fonte de pressão 1270 pode incluir uma vasilha encerrando um volume de gás comprimido que pode ser controladamente liberado para dentro do volume interno do equipamento de estiramento 1200 usando, por exemplo, o arranjo de válvula 1275.

A pressão pode ser aumentada dentro do volume interno do casco 1210, por exemplo, por forçar um gás ou outro fluido para dentro do volume interno. Esta pressão aumentada pode conduzir a uma expansão do material de curativo 1250 sobre a extremidade aberta 1230 do equipamento de estiramento 1200. A fonte de pressão 1270 pode incluir uma disposição de controle configurado para controlar a quantidade de estiramento do material de curativo 1250. Por exemplo, um interruptor simples de liga/desliga pode ser usado, com a quantidade de estiramento manualmente controlada usando o interruptor com base em observação visual. O arranjo de controle pode incluir um exibidor de pressão, e/ou um sensor de pressão conectado ao arranjo de válvula 1275, de forma que uma pressão predeterminada pode ser provida dentro do volume interno do casco 1210,

O equipamento de estiramento exemplificativo 1200 mostrado na Figura 12A pode assim facilitar uma quantidade de controlada de estiramento do material de curativo 1250. O material de curativo 1250 pode ser estirado substancialmente uniformemente em diferentes direções usando o equipamento de estiramento 1200. Esse estiramento

pode não ser uniforme ou omnidirecional se o material de curativo for estirado usando técnicas convencionais, por exemplo, se as bordas do material de curativo 1250 são puxadas em diferentes direções a mão ou usando um dispositivo de fixação.

5 Noutra modalidade exemplificativa, mostrado in FIGS 12B e 12C, o equipamento de estiramento exemplificativo 1200 pode ainda incluir um substrato 1280 afixado a uma haste 1285. O substrato 1280 pode ser posicionado dentro do volume interno do equipamento de estiramento 1200. A haste 1285 pode passar através de uma abertura
10 na extremidade fechada 1220 do equipamento 1200, ou, de outra maneira, é conectada de forma móvel ao alojamento 1210, de maneira que a posição do substrato 1280 possa ser variada em relação à extremidade aberta 1230 do alojamento 1210 por mover uma extremidade proximal da haste 1285 que se projeta além de uma superfície
15 inferior da extremidade fechada 1220. Uma vedação pode ser provida entre a extremidade fechada 1220 e a haste 1285 que passa através da mesma, onde a vedação é configurada para manter uma pressão elevada dentro do equipamento 1200, por exemplo, a vedação pode não permitir que uma quantidade significativa de gás vaze para fora através
20 da abertura na extremidade fechada 1220, mesmo quando a haste 1285 é movida.

O volume interno do equipamento de estiramento exemplificativo 1200 pode ser pressurizado usando a fonte de pressão 1270 e/ou o arranjo de válvula 1275, de forma que o material de curativo 1250
25 tendo micro-enxertos aderidos ao mesmo é estirado como mostrado na Figura 12B. O substrato 1280 pode ser movido em direção ao material de curativo estirado 1250 de forma que ele contata pelo menos uma porção do material de curativo 1250, como mostrado na Figura 12C. A pressão dentro do interior do equipamento 1200 pode, então, opcional-

mente ser liberada ou reduzida, por exemplo, usando o arranjo de válvula 1275. O material de curativo 1250 pode, então, ser aparado ou cortado aproximadamente no perímetro do substrato 1280. Este procedimento exemplificativo pode prover uma porção de material de curativo 1250 que é parcialmente aderida ao substrato 1280 em um estado estirado ou expandido, como mostrado na Figura 12D. Uma porção do material de curativo 1250 pode ser deixada projetando-se além das bordas do substrato 1280 para facilitar o posicionamento e a aplicação do material de curativo expandido 1250 em uma área da pele preparada, a ser tratada, como descrito aqui. A haste 1285 pode também ser usada como um manípulo para posicionar a porção de material de curativo 1250 sobre a área a ser tratada.

Noutro aspecto, modalidades exemplificativas da presente revelação podem prover um equipamento de sucção 1300, como mostrado na Figura 13A, o qual pode ser usado para formar bolhas de sucção em várias configurações, tais como a rede de bolhas exemplificativa, mostrada na Figura 10B. Um dispositivo geral de bolha de sucção é descrito, por exemplo, na Patente US N.º 6.071.247. O equipamento de sucção exemplificativo 1300 pode incluir uma fonte de vácuo 1310, Por exemplo, a fonte de vácuo 1310 pode ser uma bomba portátil que inclui um corpo de bomba 1312 e um par de manípulos carregados por mola 1316 que podem ser comprimidos conjuntamente uma ou mais vezes para produzir sucção. Alternativamente, a fonte de vácuo 1310 pode incluir, por exemplo, uma bomba elétrica ou um recipiente contendo um volume aquecido de gás que é permitido que se resfrie e contraia.

A fonte de vácuo 1310 pode ser provida em conexão com uma placa 1340 via o tubo 1330. Um ou mais canais 1342 podem ser providos ao longo da superfície inferior da placa 1340. Por exemplo,

uma rede contínua de tais canais 1342, quando observados a partir da superfície inferior da placa 1340, é mostrada na Figura 13B. Um ou mais condutos 1344 podem ser providos para formar uma passagem entre o canal 1342 e uma superfície externa da placa 1340. Por exemplo, pelo menos um conduto 1344 pode ser provido para cada canal separado 1342 no bloco 1340. Cada canal separado 1342 pode, então, ser usado para formar uma bolha de sucção separada. Um manômetro 1320 pode opcionalmente ser conectado à fonte de vácuo 1310 para indicar a pressão atual presente entre a superfície de tecido e o canal

10 1342.

O equipamento de sucção exemplificativo 1300 pode ser operado pela colocação da placa 1340 sobre a região de pele a ser tratada. Um gel ou outro material pode ser provido sobre a superfície inferior da placa 1340 para melhorar uma vedação entre a placa 1340 e a superfície de pele. A região de pele pode opcionalmente ser aquecida antes de a placa 1340 ser aplicada, por exemplo, para uma temperatura até aproximadamente 45°C, ou, de preferência, entre aproximadamente 39 °C - 41 °C. O aquecimento pode ser realizado usando uma técnica convencional, tal como contatando um objeto quente à pele ou expondo a pele à água aquecida ou a outro fluido. Técnicas e dispositivos de aquecimento sem contato, por exemplo, lâmpadas aquecidas ou radiadores de infravermelhos, podem também ser usados. Tal aquecimento pode opcionalmente ser provido, enquanto a bolha está sendo formada. A fonte de vácuo 1310 pode, então, ser ativada para produzir um vácuo parcial (por exemplo, uma pressão mais baixa) nos canais 1342. Uma baixa pressão apropriada pode ser mantida nos canais 1342 por um tempo suficiente para formar bolhas de sucção na pele subjacente, tendo o mesmo padrão que os canais 1342. O tempo e pressão requeridos para formar bolhas de sucção podem ser determinados de acordo com técnicas convencionais de bolha de sucção. O tempo

15

20

25

30

preferido para formar tais bolhas de sucção pode ser reduzido se a pele for pré-aquecida antes da aplicação do equipamento de sucção exemplificativo 1300.

O equipamento de sucção exemplificativo 1300 pode facilitar a formação de uma variedade de padrões de bolhas de sucção que podem ser configuradas por projeto apropriado dos canais 1342. A superfície inferior do bloco 1340 contendo esses canais 1342 pode ser provida em uma variedade de formatos, tais como quadrados (como mostrado na Figura 13B), por exemplo, circulares, ovais etc. para tratar diferentes regiões da pele. A superfície inferior do bloco 1340 pode também ser curva para seguir mais estreitamente o contorno da região de pele sendo tratada. Por exemplo, ela pode ter um perfil substancialmente cilíndrico para se conformar com a curvatura de um braço ou uma perna. Uma distância entre canais adjacentes pode ser inferior a aproximadamente 4 mm, ou preferivelmente inferior a aproximadamente 2 mm, para permitir a migração de melanócitos desde embaixo das bolhas formadas para as porções não elevadas adjacentes, como descrito aqui. Uma largura de cada canal pode ser inferior a aproximadamente 10 mm, ou inferior a aproximadamente 5 mm de largura. Essas larguras exemplificativas podem formar bolhas que são suficientemente grandes para prover uma quantidade suficiente de área de bolha a ser enxertada, enquanto evita bolhas excessivamente grandes, que podem levar um tempo longo para a cura.

Noutro aspecto adicional, modalidades exemplificativas da presente revelação podem prover um método e equipamento de auto-enxerto, em que uma pluralidade de pequenos enxertos espaçados é formada em locais predeterminados em um local doador e aplicados a um local de tratamento. Por exemplo, uma pluralidade de pequenas bolhas, por exemplo, bolhas de sucção ou outras porções elevadas de

tecido de pele, podem ser formadas em um local doador, como mostrado na Figura 14.

Tais bolhas podem ser formadas, por exemplo, usando um equipamento de bolha de sucção exemplificativo 1500 que pode incluir
5 uma placa ou folha 1510 tendo uma pluralidade de furos 1520 através da mesma, por exemplo, como mostrado na Figura 15. Uma largura ou diâmetro de cada bolha pode ser entre aproximadamente 0,5 mm e aproximadamente 2,5 mm em diâmetro, o que pode prover amostras de tecido de enxerto que são suficientemente grandes para reparar uma
10 grande área de pele em um local receptor, enquanto são suficientemente pequenas para facilitar a cura depois de as amostras de tecido de enxerto serem removidas do local doador. Alternativamente, tamanhos de bolha maiores ou menores podem também ser usados. Os furos 1520 podem ser providos em qualquer um de uma variedade de
15 formatos. Os furos que são substancialmente circulares ou elipsoidais, por exemplo, tendo formatos curvos convexos, podem ser preferíveis para produzir bolhas elevadas tendo bordas bem definidas.

Um equipamento exemplificativo 1600, mostrado na Figura 16A, pode, então, ser colocado sobre a pluralidade de bolhas no local
20 doador. O equipamento exemplificativo 1600 mostrado na Figura 16 pode incluir uma placa superior 1610 afixada a uma placa inferior 1615 de forma que um pequeno interstício é provido entre as placas, onde o interstício é suficientemente amplo para permitir que uma lâmina ou outra aresta de corte passe entre as placas. Por exemplo, as placas
25 1610, 1615 podem ser afixadas uma à outra usando uma pluralidade de espaçadores 1630 que podem ser providos nas, ou próximos às, porções periféricas das placas 1610, 1615. Em certas modalidades exemplificativas, cada uma das placas 1610, 1615 pode incluir uma pluralidade de furos 1620 através da mesma, onde o padrão dos furos

1620 pode ser substancialmente o mesmo, ou similar, àquele usado para formar as bolhas. Em outras modalidades exemplificativas, a placa inferior 1615 pode ser omitida, e os espaçadores 1630 podem ser configurados para posicionar a placa superior 1610 tendo o padrão dos furos 1620 a uma pequena distância afastados da superfície da pele quando o equipamento 1600 é colocado sobre as bolhas formadas. Noutra modalidade exemplificativa, uma fonte de vácuo pode ser provida sobre o equipamento 1600 depois de ele ser colocado sobre a pele, para formar uma pluralidade de bolhas através dos furos 1620.

10 O equipamento exemplificativo 1600 na Figura 16A pode, então, ser colocado sobre as bolhas formadas no local doador, de forma que uma porção superior das bolhas se projeta a partir da superfície superior da placa superior 1610 através dos furos 1620, um material de curativo, que pode ter propriedades adesivas em pelo menos um lado
15 (por exemplo, o curativo Tegaderm® ou similar), pode, então, ser aplicado sobre a placa superior 1610 e os topos projetantes das bolhas, de forma que ele pelo menos parcialmente adere às bolhas. Uma lâmina ou outro dispositivo de corte pode, então, ser transladado entre a placa superior 1610 e a placa inferior 1620, ou alternativamente entre a placa
20 superior 1610 e a superfície da pele, se nenhuma placa inferior 1615 for provida, para separar as bolhas elevadas a partir do tecido de pele subjacente. O curativo tendo porções elevadas das bolhas aderidas ao mesmo pode, então, ser removido a partir da placa superior 1610. Nesta maneira exemplificativa, um padrão de pequenos enxertos formados a
25 partir de uma pluralidade de bolhas pode ser provido em locais predefinidos em um material de curativo. Noutra modalidade exemplificativa, mostrada na Figura 16B, um equipamento 1640 pode ser provido, o qual inclui uma placa inferior 1615 que pode ser deslizavelmente afixada à placa superior 1610, por exemplo, usando projeções
30 1650 que podem deslizar dentro de sulcos substancialmente paralelos

providos na placa superior 1610. A placa inferior 1615 pode ser delgada e/ou provida com arestas agudas em torno dos furos 1620, de forma que as porções elevadas das bolhas podem ser separadas a partir do tecido subjacente pelas bordas dos furos 1620 na placa inferior 1615 quando a placa inferior 1615 é transladada com relação à placa superior 1610.

Uma pluralidade de bolhas pode ser formada em um local receptor usando a mesma técnica descrita acima para o local doador . O padrão ou arranjo espacial de bolhas pode ser substancialmente o mesmo tanto nos locais doadores quanto nos receptores. Por exemplo, cada conjunto de bolhas pode ser formado usando o mesmo equipamento 1500 mostrado na Figura 15 ou um equipamento similar ou artigo de fabricação similar. As bolhas no local receptor podem ser separadas e descartadas, ou, alternativamente, elas podem ser afixadas a uma segunda peça de material de curativo, como descrito acima com relação às pequenas bolhas formadas no local doador.

O material de curativo tendo o padrão de pequenos enxertos a partir do local doador, aderidos ao mesmo, pode, então, ser colocado sobre o local receptor, de forma que os enxertos são substancialmente alinhados com as áreas expostas de onde as bolhas foram removidas, o curativo pode ser deixado no local por um tempo suficiente ou para permitir que os enxertos se fixem ao tecido circundante (por exemplo, vários dias até poucas semanas), e o material de curativo pode, então, ser removido. Se as bolhas a partir do local receptor forem aderidas a uma segunda peça de material de curativo (ao invés de descartadas), esta segunda peça de material de curativo pode ser afixada sobre o local doador, de forma que as bolhas removidas a partir do local receptor substancialmente se alinham com as áreas expostas do local doador onde bolhas foram separadas. Este segundo material de curativo pode

também ser deixado no local até as peças de bolha ter sido suficientemente afixadas ao tecido circundante no local doador.

Desta maneira exemplificativa, uma pluralidade de pequenos enxertos separados pode ser formada e os enxertos podem ser removidos a partir de um local doador e posicionados sobre as correspondentes áreas expostas de pele em um local receptor. Opcionalmente, as pequenas peças de tecido removidas a partir do local receptor podem também ser posicionadas sobre áreas associadas expostas de pele no local doador. Depois deste procedimento de auto-enxerto exemplificativo ser realizado, a maioria ou todas das feridas e peças de tecido recolocadas podem ser cobertas e revestidas com curativo, de forma que elas podem prosseguir na cura.

Ainda noutra modalidade exemplificativa, o local receptor pode ser preparado, por exemplo, pela remoção de pelo menos uma porção da epiderme no local receptor. Essa preparação pode ser realizada, por exemplo, usando técnicas convencionais de abrasão dérmica. O material de curativo tendo os pequenos enxertos do local doador aderidos ao mesmo pode, então, ser colocado sobre o local receptor, de forma que pelo menos uma porção dos enxertos é alinhada com áreas do local receptor onde alguns ou todo do tecido epidérmico foi removido. O curativo pode ser deixado no local por um tempo suficiente para facilitar ou permitir que os enxertos se fixem ao tecido circundante (por exemplo, vários dias até poucas semanas), como descrito acima. Distâncias médias entre pequenos enxertos adjacentes sobre o material de curativo (que podem corresponder a uma distância entre as bolhas formadas no local doador) podem ser selecionadas com base na migração de melanócitos e/ou queratinócitos, como descrito acima. Por exemplo, uma distância média entre as bordas mais próximas de pequenos enxertos adjacentes pode ser inferior a aproximada-

mente 4 mm, ou inferior a aproximadamente 2 mm, para facilitar a migração de melanócitos entre os pequenos enxertos. Esta distância média pode ser maior se a migração de queratinócitos for relevante para o tecido sendo tratado, por exemplo, com base nas maiores distâncias de migração típicas dos queratinócitos em comparação com os melanócitos.

Exemplo [Nota: esta seção descreve procedimentos reais formados, assim, nenhuma outra linguagem 'exemplificativa' deve ser inserida nesta seção.

10 Um procedimento de enxerto exemplificativo foi realizado de acordo com modalidades exemplificativas da presente revelação, como descrito abaixo em detalhe. O procedimento exemplificativo foi realizado para prover repigmentação de uma área de pulso de um indivíduo que exibe despigmentação associada com vitiligo.

15 Cinco peças de epiderme de tecido doador foram obtidas aproximadamente uma hora a partir da coxa de um indivíduo, assepticamente, pela formação de bolhas de sucção, como descrito aqui. As bolhas foram formadas pelo aquecimento do local doador para uma temperatura de aproximadamente 41°C e usando uma pressão de
20 sucção de aproximadamente 1/2 atm (15 polegadas). Cada peça de tecido obtida a partir de uma bolha tinha aproximadamente 8 mm de diâmetro. O local doador, a partir do qual as cinco peças de tecido foram removidas, é mostrado na Figura 17A, aproximadamente seis semanas depois de as bolhas terem sido formadas. Uma pequena
25 quantidade de hiperpigmentação (escurecimento) é visível onde o tecido epidérmico foi removido. Nenhum envolvimento ou cicatrização foi observado, e a suave hiperpigmentação pode desaparecer dentro de aproximadamente 3-6 meses.

Cada uma dessas peças de tecido de enxerto epidérmico foi, então, usada para formar uma pluralidade de micro-enxertos por prensagem das duas malhas de aço inoxidável empilhadas no lado externo (superfície de pele ou estrato córneo) do enxerto usando uma
5 prensa mecânica, como descrito aqui. Cada malha tinha aproximadamente 90 micra de espessura (correspondente a uma pilha tendo uma espessura total de aproximadamente 180 micra), com uma largura de cada linha de malha de aproximadamente 100 micra. Os furos na malha tinham aproximadamente 400 micra de largura. Usando este
10 procedimento exemplificativo, uma pluralidade de micro-enxertos foi formada a partir de cada peça de tecido doador, com cada micro-enxerto tendo aproximadamente 400 micra de largura. Os micro-enxertos foram somente parcialmente separados um do outro pelo equipamento de malha, conectados por pequenas porções de tecido não cortadas, de
15 forma que cada peça de tecido doador poderia ser manuseada como uma unidade simples depois de formar a pluralidade de micro-enxertos a partir da mesma.

As cinco peças de epiderme de tecido de enxerto foram, então, colocadas sobre o lado pegajoso de uma peça de curativo Tegaderm® (3M) como descrito aqui, uma adjacente à outra, com a superfície
20 de pele externa (estrato córneo) aderido ao curativo Tegaderm®. Esta orientação facilita o contato direto entre os queratinócitos e os melanócitos presentes no tecido de enxerto e a superfície preparada do local receptor, quando o curativo Tegaderm® é colocado sobre o local receptor.
25 O curativo Tegaderm® com o tecido de enxerto aderido ao mesmo foi, então, afixado ao dispositivo de expansão exemplificativo mostrado na Figura 12A usando um anel em O. Uma bomba foi usada para aumentar a pressão dentro do dispositivo de expansão e expandir o curativo Tegaderm™ como um balão, de forma a esticar o curativo
30 uniformemente. Este procedimento resultou na separação de micro-

enxertos adjacentes, como descrito aqui. Os micro-enxertos individuais não pareceram ser estirados individualmente por causa de seus pequenos tamanhos e porque a camada de estrato córneo morto de cada micro-enxerto é aderida ao curativo, o qual não contata diretamente células vivas da epiderme, permitindo que cada micro-enxerto mantenha sua integridade. O curativo Tegaderm® foi expandido de forma que uma distância de aproximadamente 2 mm entre micro-enxertos adjacentes foi formada sem rasgar o curativo estirado. Isto correspondeu a uma área de curativo contendo micro-enxertos que foi aproximadamente 2,5 a 3 vezes o tamanho do local doador. Um anel de plástico foi, então, aderido ao curativo exatamente além do perímetro externo do arranjo de micro-enxertos aderidos ao curativo, para manter o curativo em uma configuração estirada, e as porções externas do curativo foram, então, cortadas em torno do anel. Outra peça de curativo Tegaderm™ não estirado foi, então, aderida ao lado não pegajoso do curativo estirado, para prover resistência e estabilidade ulteriores.

O local receptor foi dermicamente esfolado usando um procedimento convencional, e mantido úmido. O curativo Tegaderm™ estirado tendo os micro-enxertos separados aderidos ao mesmo, conjuntamente com a camada de curativo Tegaderm™ não estirado e anel de plástico, foi, então, colocado sobre o local receptor dermicamente esfolado. O curativo Tegaderm™ não estirado manteve a superfície externa do curativo afastada a partir do tecido de pele. Este arranjo de curativo, incluindo micro-enxertos aderidos ao mesmo, é mostrado, aplicado ao local receptor no pulso esquerdo do indivíduo, na Figura 17B. O indivíduo foi, então, enviado para sua residência com este material de curativo mantido no local.

O curativo no local receptor foi trocado depois de sete dias. Antibióticos ou analgésicos não foram prescritos e eles pareceram não ser necessários. Quando o curativo foi trocado (sete dias depois dos micro-enxertos terem sido aplicados ao local receptor), nenhuma repigmentação foi observada. O local receptor pareceu limpo, sem qualquer evidência de infecção ou qualquer outra complicação. Duas semanas depois dos micro-enxertos terem sido aplicados ao local receptor, os primeiros sinais de repigmentação foram visíveis na forma de múltiplos pontos pigmentados na área tratada, sem pontos pigmentados similares evidentes no controle e áreas não tratadas. Depois de seis semanas, as máculas pigmentadas coalesceram para formar maiores manchas pigmentadas. Este comportamento observado sugere que os micro-enxertos foram aceitos e têm expansão exibida. As Figuras 17C e 17D mostram o local receptor antes de seis semanas depois da aplicação dos micro-enxertos, como descrito aqui. A altura da área de tratamento circunscrita nessas Figuras é aproximadamente 3 cm. Muitas partes das áreas despigmentadas mostradas na Figura 17C se tornaram pigmentadas depois de seis semanas, como mostrado na Figura 17D, através de afixação e crescimento dos micro-enxertos aplicados.

O precedente ilustra meramente os princípios da invenção. Várias modificações e alterações nas modalidades descritas serão aparentes para aqueles especializados na técnica em vista dos ensinamentos dados aqui. Assim, será tido em consideração que aqueles especializados na técnica serão capazes de conceber inúmeras técnicas que, embora não explicitamente aqui descritas, incorporam os princípios da invenção e estão assim dentro do espírito e escopo da invenção. Todas as patentes e publicações citadas aqui são incorporadas para referência em suas totalidades.

REIVINDICAÇÕES

1. Aparelho para formar uma pluralidade de tecidos de enxerto, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma primeira placa (1610) que forma uma primeira
5 superfície e que compreende uma pluralidade de primeiros orifícios (1620) que vão desde a primeira superfície até à primeira placa (1610), em que os primeiros orifícios (1620) formam um padrão de orifícios (1620) distribuídos pela primeira superfície da primeira placa (1610) e os primeiros orifícios (1620) são configurados para serem
10 alinhados com uma pluralidade de porções elevadas de bolhas formadas no tecido da pele para se projetarem através dos primeiros orifícios (1620);

uma segunda placa (1615) que forma uma segunda superfície e é acoplada à primeira placa (1610), em que a segunda
15 placa (1615) compreende uma pluralidade de segundos orifícios (1620) que se estendem da segunda superfície até à segunda placa (1615); e

um dispositivo de corte fornecido entre a primeira superfície da primeira chapa (1610) e a segunda chapa (1615), o
20 dispositivo de corte que inclui uma aresta de corte ou lâmina configurada para se traduzir na primeira superfície da primeira chapa (1610) para separar as porções elevadas de bolhas do tecido cutâneo, em um local em que as porções elevadas de bolhas são projetadas através dos primeiros orifícios (1620) acima da primeira
25 superfície da primeira chapa (1610).

2. A parelho, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os segundos furos (1620) são configurados para serem

fornecidos com as porções elevadas de bolhas quando separadas do tecido da pele.

3. Aparelho, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que inclui ainda um aparelho de sucção de blister (1300) configurado para envolver o tecido cutâneo para formar as porções elevadas de blisters formadas no tecido cutâneo.

4. Aparelho para formar uma pluralidade de tecidos do enxerto, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma primeira placa (1610) compreendendo uma pluralidade de primeiros orifícios (1620), onde os primeiros orifícios (1620) formam um padrão de orifícios (1620) distribuídos através da primeira placa (1610) a ser alinhada com uma pluralidade de porções elevadas de bolhas formadas no tecido cutâneo para projetar através dela;

uma segunda placa (1615) acoplada à primeira placa (1610), em que a segunda placa (1615) compreende uma pluralidade de segundos orifícios (1620); e

um dispositivo de corte fornecido entre a primeira e a segunda placas (1610, 1615), sendo o dispositivo de corte configurado para separar as porções elevadas de bolhas do tecido cutâneo quando as porções elevadas de bolhas são projetadas através dos primeiros orifícios (1620);

sendo que o dito aparelho compreende ainda um aparelho de sucção de blisters (1300) configurado para se ligar ao tecido cutâneo de modo a formar as porções elevadas de blisters formadas no tecido cutâneo; e

sendo que o aparelho de sucção blister (1300) inclui uma fonte de vácuo (1310) em uma comunicação de pressão com uma das duas placas.

5. Aparelho, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo
5 fato de que o aparelho de blister de sucção (1300) é configurado para engatar a segunda placa (1615) para formar uma placa de blister (1340) e em que os segundos orifícios (1620) formam orifícios de blister (1342) e em que a pluralidade dos primeiros orifícios (1620) na primeira placa (1610) é a mesma que a pluralidade dos primeiros
10 orifícios de blister (1342) formados na placa de blister (1340), em que a pluralidade dos primeiros orifícios (1620) na primeira placa (1610) é configurada para permitir que as porções elevadas de blisters formadas no tecido da pele pelo aparelho de blister de sucção (1300) se projetem através dela.

15 6. Aparelho, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o aparelho de sucção de blister (1300) inclui uma fonte de vácuo (1310) em uma comunicação de pressão com a placa de blister (1340) para entregar uma sucção para a placa de blister (1340) configurado para atrair o tecido da pele para a pluralidade de orifícios
20 de blister (1342) para formar as porções levantadas.

7. Aparelho para formar uma pluralidade de tecidos do enxerto, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma primeira placa (1610) que forma uma primeira superfície e compreende uma pluralidade de orifícios (1620) que vão
25 da primeira superfície até à primeira placa (1610), onde os orifícios (1620) formam um padrão de orifícios (1620) distribuídos pela primeira placa (1610);

uma segunda placa (1615) que forma uma segunda superfície e uma pluralidade de espaçadores (1630) configurados para organizar a primeira placa (1610) que compreende a pluralidade de orifícios (1620) a uma distância de uma superfície de tecido cutâneo para receber uma pluralidade de porções elevadas de bolhas formadas no tecido cutâneo através da pluralidade de orifícios (1620);
5 e

um dispositivo de corte configurado para passar ao longo da primeira superfície da primeira placa (1610) para separar as
10 porções elevadas de bolhas recebidas através da pluralidade de orifícios (1620) do tecido cutâneo em um local onde as porções elevadas de bolhas se estendem através da pluralidade de orifícios (1620) na primeira placa (1610) e acima da primeira superfície da primeira placa (1610).

15 8. Aparelho, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que compreende ainda uma fonte de vácuo (1310) configurado para ser acoplado à primeira placa (1610) para desenhar o tecido da pele através da pluralidade de orifícios (1620) e formar as porções levantadas de bolhas recebidas pela pluralidade de buracos (1620) na
20 primeira placa (1610).

9. Aparelho, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a segunda placa (1615) é acoplado à primeira placa (1610) e compreende outra pluralidade de orifícios (1620) que estão alinhados com a pluralidade de orifícios (1620).

25 10. Aparelho, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o arranjo de corte é organizado entre a primeira placa (1610) e a segunda placa (1615).



Figura 1

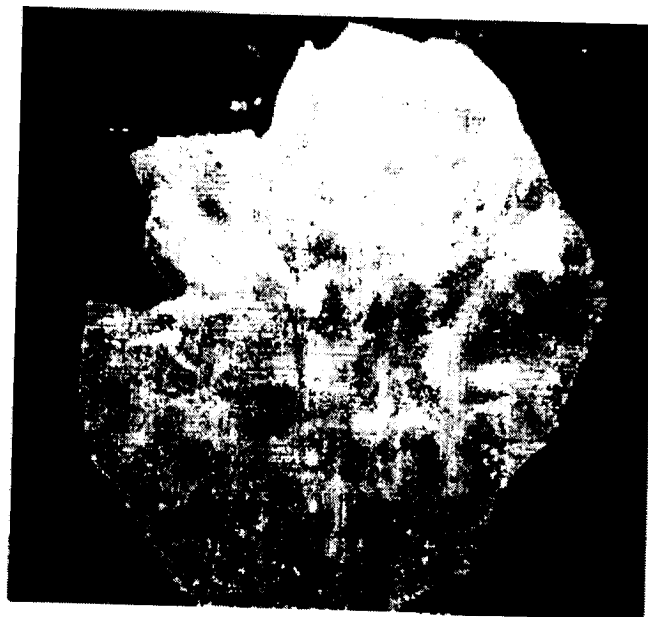


Figura 2

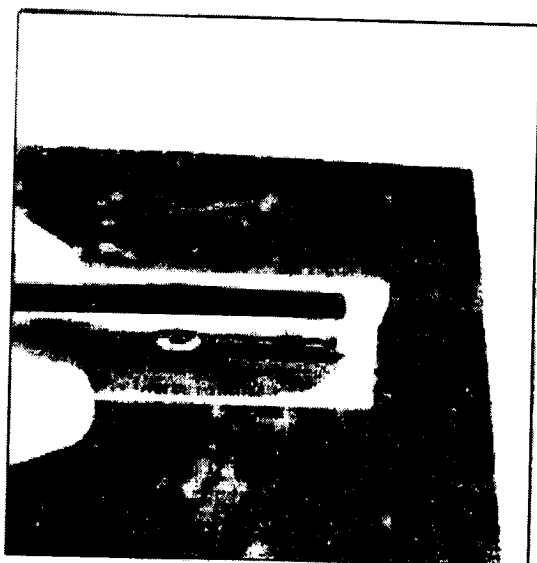


Figura 3A



Figura 3B

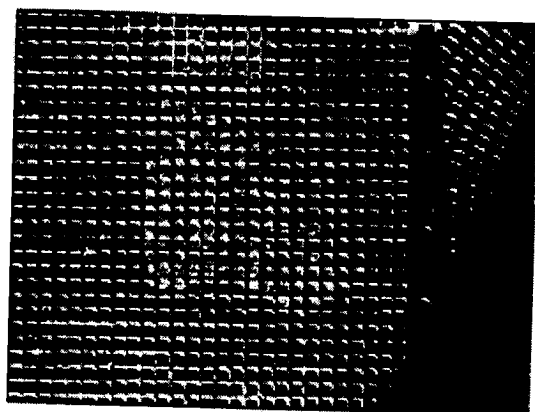


Figura 4A



Figura 4B

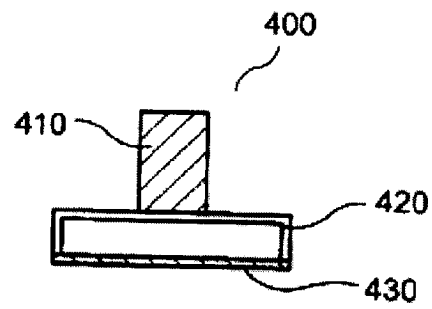


Figura 4C



Figura 5



Figura 6

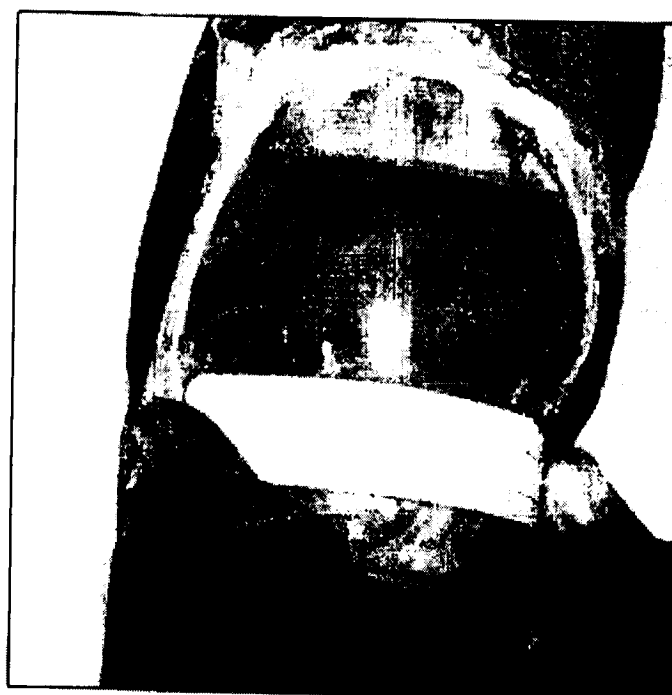


Figura 7

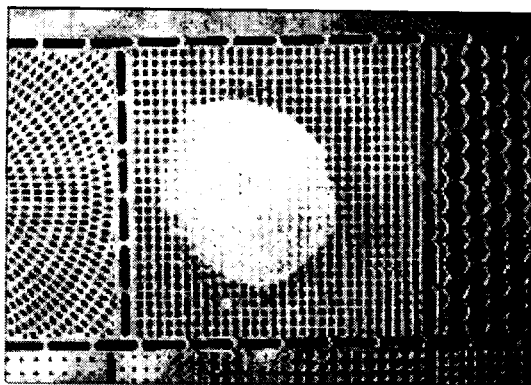


Figura 8A



Figura 8B

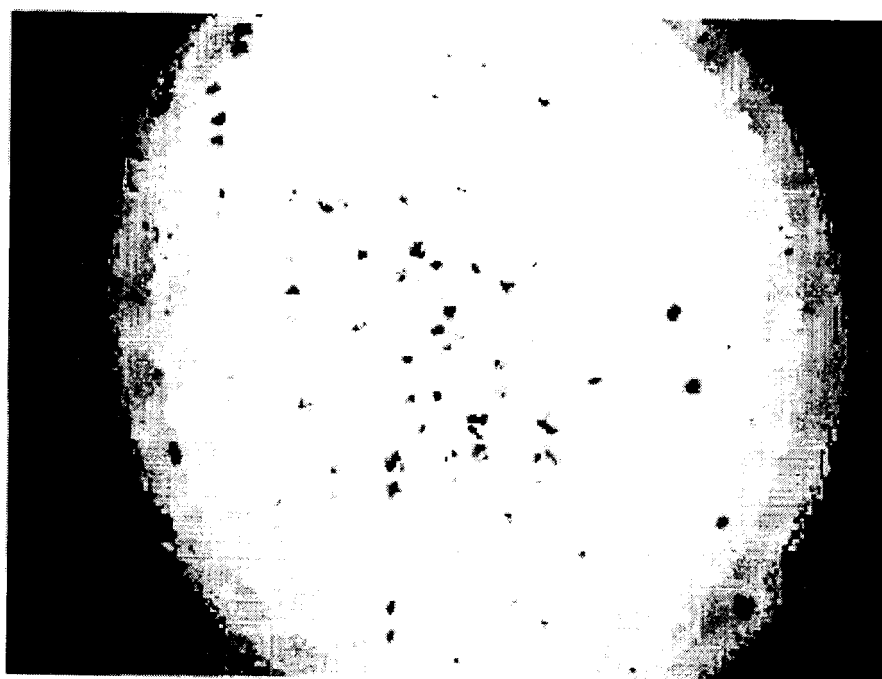


Figura 9

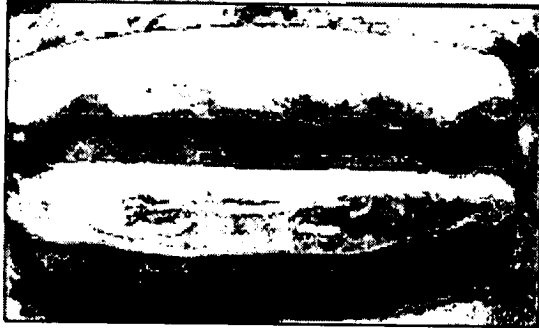


Figura 10A

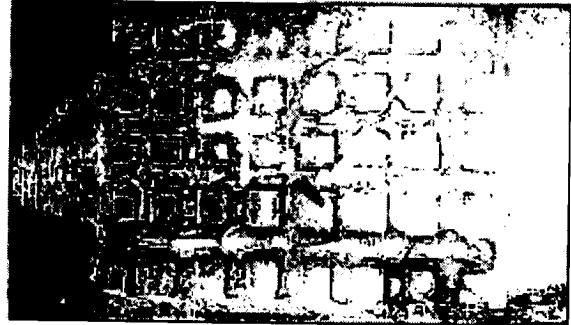


Figura 10B

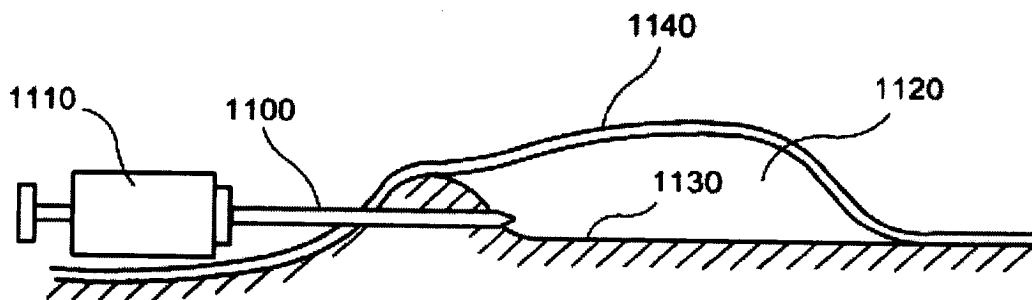


Figura 11

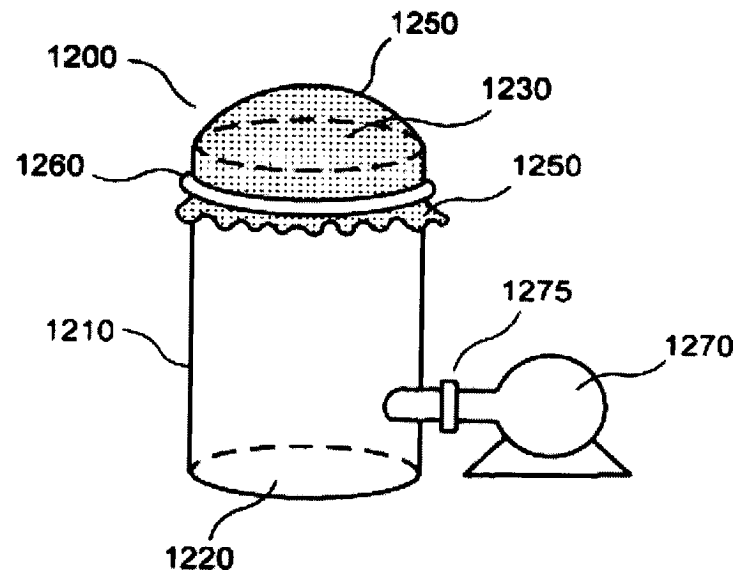


Figura 12A

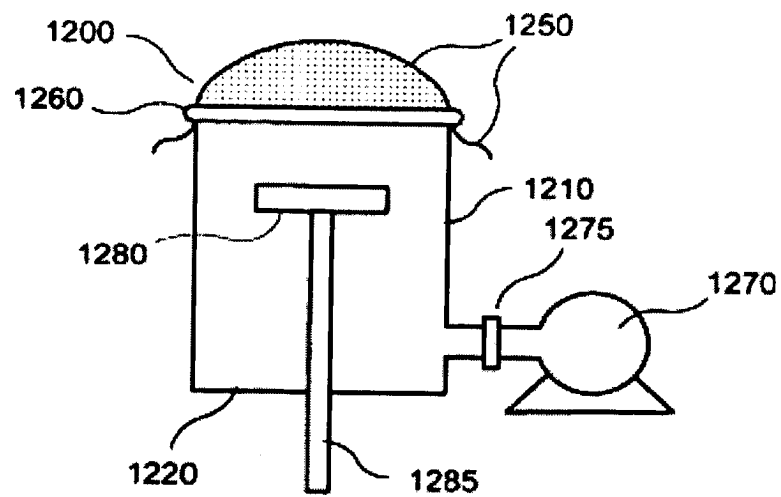


Figura 12B

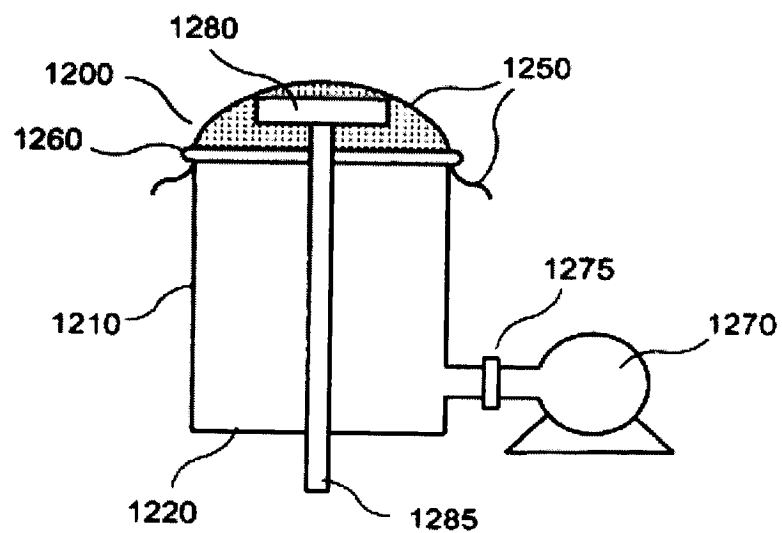


Figura 12C

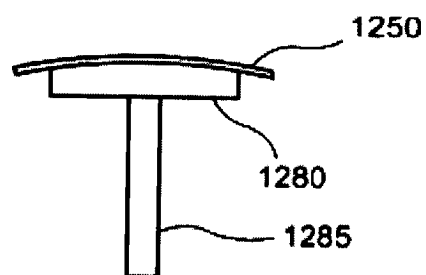


Figura 12D

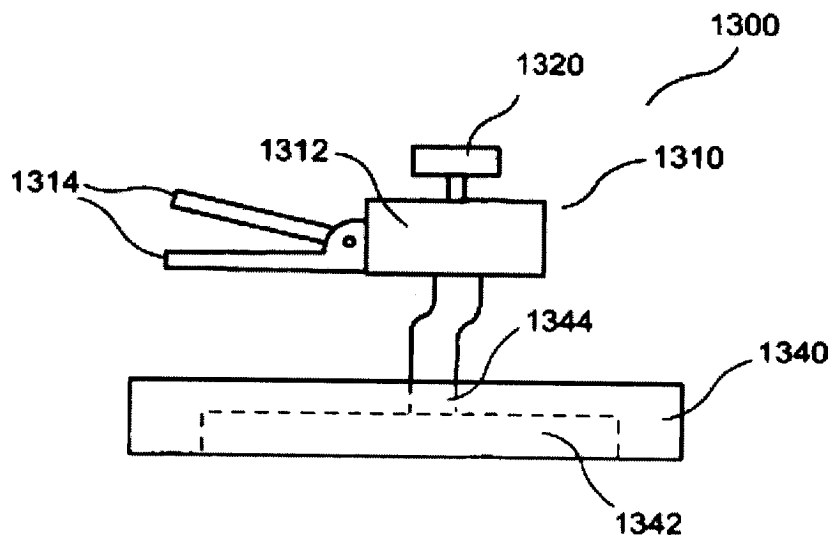


Figura 13A

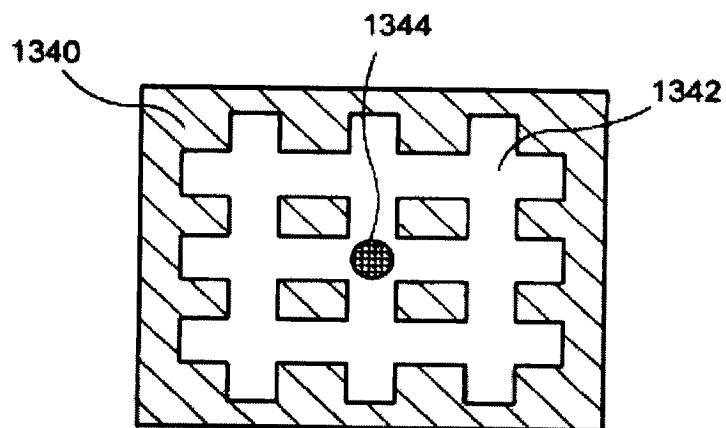


Figura 13B



Figura 14

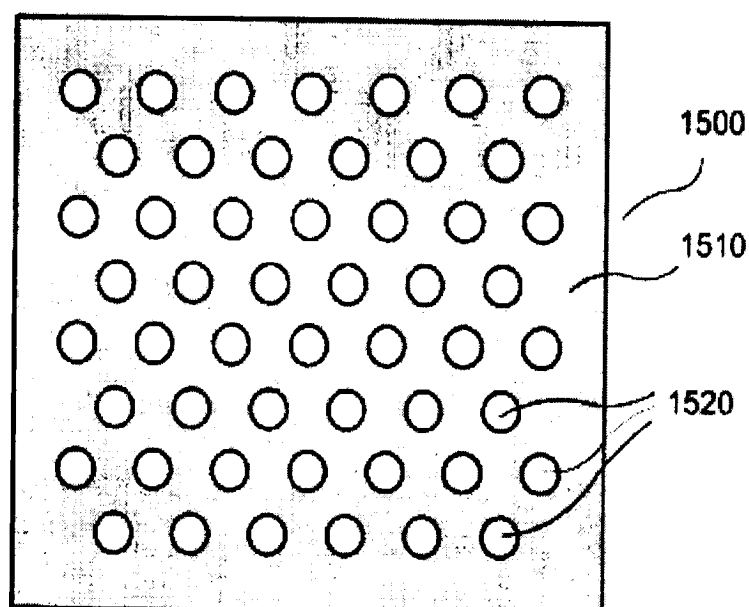


Figura 15

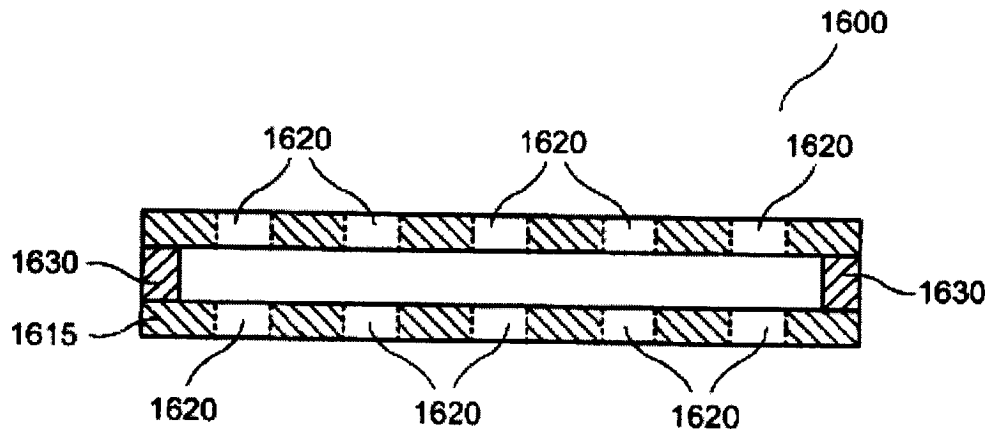


Figura 16A

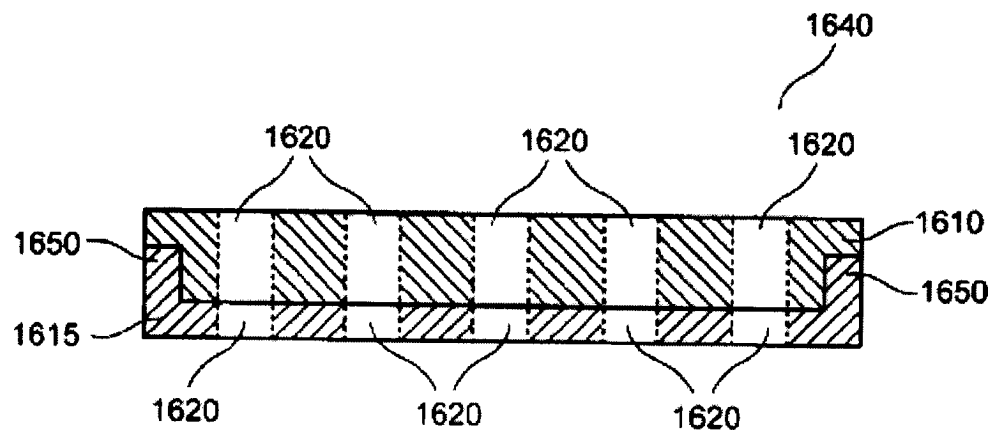


Figura 16B



Figura 17A



Figura 17B



Figura 17C



Figura 17D