

Capítulo 2

ABORDAGENS INTEGRADAS PARA O TRATAMENTO DE CICATRIZES HIPERTRÓFICAS E QUELOIDES: UMA REVISÃO DE TÉCNICAS DERMATOLÓGICAS E CIRÚRGICAS

RODRIGO DANIEL ZANONI¹

BRUNO SILVA ZANUTO²

CHRISTIAN FONSECA DA MATTÀ BARBOSA³

MARIA EDUARDA ALVES SANTOS³

GABRIEL ATAIDES BARROS⁴

MAYSE SOUZA FRANÇÃO⁵

MENDEL SOARES BARCELO⁵

ANA CAROLINA PEIXOTO RODRIGUES⁴

LETICIA CHAGAS FERNANDES⁶

GHUSTAVO CHAGAS FERNADES⁶

SHELLEY LOPES FROTA⁶

ÁGUILA LIMA GOMES⁶

BIANCA MAYARA SAMPAIO DE ARAÚJO⁶

JOSUÉ FERNANDES BARBOSA FILHO⁶

JADDE MELL RAYMISON ALMEIDA SOUTO MONTEIRO⁶

1. Mestre em Saúde Coletiva pela Faculdade São Leopoldo Mandic Campinas.

2. Discente de Medicina na Universidade de Rio Verde/ Campus Rio Verde (GO).

3. Discente de Medicina na Universidade de Buenos Aires.

4. Discente de Medicina na Universidade de Rio Verde/ Campus Goianésia (GO).

5. Discente de Medicina na Universidade Discente de Medicina na Universidade Brasil.

6. Discente de Medicina na Universidade Nilton Lins.

Palavras Chave Cicatrizes hipertróficas, Queloides, Tratamento.

INTRODUÇÃO

As cicatrizes hipertróficas e queloides são cicatrizes anormais decorrentes de lesões na derme reticular, caracterizada pela inflamação persistente e localizada. Essas cicatrizes representam manifestações clínicas desafiadoras e frequentes no contexto da reparação tecidual cutânea. Resultantes de processos de cicatrização aberrantes, essas formações dérmicas anômalas surgem em resposta a diversos tipos de lesões cutâneas, como traumas, cirurgias, queimaduras e picadas de insetos. Apesar de compartilharem características histopatológicas semelhantes, como inflamação persistente e acúmulo excessivo de colágeno, as diferenças na intensidade e na extensão desse processo inflamatório distinguem as cicatrizes hipertróficas dos queloides (OGAWA,2017).

A gestão eficaz das cicatrizes hipertróficas e queloides representa um desafio clínico significativo, dada a complexidade dos processos biológicos subjacentes e a variabilidade na resposta de cada paciente ao tratamento. Estas manifestações patológicas da cicatrização cutânea, caracterizadas por um excesso de resposta inflamatória e produção de colágeno, frequentemente comprometem não apenas a estética, mas também a funcionalidade da pele. Dentre os tratamentos mais utilizados para esses tipos de cicatrizes, temos : injeções intralesionais de esteroides, cirurgia, laserterapia, radioterapia, crioterapia, entre outras. (LEE *et al*, 2018).

Esta revisão explora os mecanismos patogênicos subjacentes, os fatores predisponentes e as opções terapêuticas para estas condições, visando contribuir para uma compreensão mais abrangente e eficaz do manejo clínico dessas entidades dermatológicas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de novembro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed . Foram utilizados os descritores “ hypertrophic scars AND keloids AND treatment”. Desta busca foram encontrados 98 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2013 a 2023, artigos que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra, não havendo restrição quanto à linguagem dos artigos. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Patogênese

O processo clássico de cicatrização de feridas compreende três fases sobrepostas em uma sequência temporal: inflamação, proliferação e remodelação. Perturbações em qualquer um desses processos pode culminar em feridas que não cicatrizam ou em cicatrizes excessivas, como é o caso das cicatrizes hipertróficas e queloides (ARNO *et al*, 2014)

A fase inflamatória, iniciada imediatamente após a lesão, envolve cascatas de coagulação, ativação do complemento e degradação plaque-tária para evitar perdas de fluidos e sangue. O sistema imunológico é ativado para prevenir infecções e remover tecidos danificados, recru-

tando neutrófilos e posteriormente monócitos que se diferenciam em macrófagos (LEE *et al*, 2018).

A fase proliferativa, que ocorre de 2 a 3 dias após a lesão, é caracterizada pela proliferação celular. Queratinócitos migram para a área danificada, novos vasos sanguíneos se formam, e macrófagos e fibroblastos trabalham na substituição da matriz de fibrina por tecido de granulação. Os queratinócitos amadurecem no tecido de granulação, restaurando a função protetora do epitélio. Na fase proliferativa tardia, uma parte dos fibroblastos se diferenciarão em miofibroblastos, juntos eles irão atuar na produção da matriz extracelular (MEC), principalmente na forma de colágeno, principal componente da cicatriz propriamente dita. Outro importante papel dos miofibroblastos na cicatrização se deve a sua capacidade contrátil, o que o torna um importante meio para a união das bordas da ferida. Esta fase encontra-se alterada nas cicatrizes hipertróficas e queloides, uma vez que a desgranulação das plaquetas liberam diversos fatores de crescimento, que agem ativando a fibrinogênese, que por sua vez aumenta a produção da MEC (LEE *et al*, 2018).

Outra importante função desses fatores de crescimento está relacionada ao recrutamento de células epiteliais, células endoteliais, neutrófilos, macrófagos, mastócitos e fibroblastos. Fibroblastos de tecidos propensos a queloides possuem receptores aumentados para esses fatores de crescimento e exibem maior capacidade de resposta em comparação com fibroblastos de tecidos normais. Além disso, inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs), como TIMP-1 e TIMP-2, têm sido associados à formação de cicatrizes hipertróficas, pois inibem as enzimas metaloproteinases de matriz (MMPs) (LEE *et al*, 2018).

A fase de remodelação tem início com o fechamento da ferida e pode durar mais de um ano, ocorre a degradação do tecido excessivo e a transformação do colágeno tipo III imaturo, principal componente da MEC, presente no início da cicatrização, em colágeno tipo I maduro, formando a maior parte da cicatriz. A fase de remodelação conta com diversos mecanismos que auxiliam na quebra do colágeno tipo III em colágeno tipo I, e que se encontram alteradas em portadores de cicatrizes hipertróficas e queloides (LEE *et al*, 2018).

Dentre esses fatores podemos destacar os metaloproteinases de matriz (MMPs), membros da família de enzimas, desempenham um papel crucial na degradação e remodelação da MEC, mediando a quebra dos colágenos tipo III e tipo I, principais componentes da MEC. Durante a fase de remodelação, as MMP-2 e MMP-9 estão ativas e contribuem para a degradação de diferentes componentes da MEC (LEE *et al*, 2018)

Outro fator que se encontra alterado em indivíduos portadores de cicatrizes hipertróficas e queloides é a decorina, apresentando níveis reduzidos nesses pacientes. Esse proteoglicano do tecido conjuntivo dérmico tem como função neutralizar o TGF-β, diminuindo seus efeitos estimuladores da síntese de colágeno fibronectina e glicosaminoglicanos, inibindo também a angiogênese e interagindo com receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). As propriedades antifibróticas da decorina são consideradas como uma possível opção terapêutica no futuro (LEE *et al*, 2018).

As cicatrizes queloides extravasam as bordas da ferida e possuem fatores genéticos e ambientais como mecanismos predisponentes para essa cicatriz. Já foi comprovado que indivíduos do grupo sanguíneo A, indivíduos com hiperimunoglobulina e certas etnias, como hispânica, afroamericana e asiática, bem como

gestantes e pessoas que encontram-se na puberdade são mais suscetíveis de desenvolverem cicatrizes queloides. A formação de queloides é um processo complexo envolvendo fatores genéticos e ambientais (ARNO *et al*, 2014).

Estudos demonstraram que fibroblastos anormais, queratinócitos e interferências de sinalização alteradas são fatores desencadeantes de queloides. Além disso, presença elevada de mastócitos está associada à expressão aumentada de HIF-1 α , VEGF e PAI-1, conhecidos promotores de fibrose. A sinalização do TGF β , com destaque para TGF- β 1 e 2 devido à alteração do gene POMC, e a transição epitelialmesenquimal também desempenham papéis importantes na formação de queloides (ARNO *et al*, 2014).

Além disso, a interleucina-6, o PDGF, a α 1 β 1-integrina e a expressão de Ig A, G e M foram relacionados à origem de queloides. A fisiopatologia dos queloides também está ligada a alterações no sistema imunológico das glândulas sebáceas (ARNO *et al*, 2014).

Quanto às cicatrizes hipertróficas sua diferenciação em relação aos queloides está no prognóstico, com a primeira limitando seu crescimento às margens originais da ferida e tendo a capacidade de regressão ao longo do tempo. A fisiopatologia das cicatrizes hipertróficas tem como papel central a ativação dos miofibroblastos. Esta ativação é resultado de uma interação coordenada entre diferentes tipos de células, incluindo plaquetas, macrófagos, linfócitos T, mastócitos, células de Langerhans, queratinócitos e fibroblastos. Isso leva a alterações na matriz extracelular, com produção excessiva e remodelamento anormal, incluindo o aumento dos colágenos tipo I e III e ligações cruzadas anormais de colágeno cutâneo (ARNO *et al*, 2014).

Além disso, ocorrem alterações na hemostasia devido ao aumento da expressão de

PAI-1 e à deposição crônica de fibronectina. A neovascularização e o tempo de reepitelização aumentados também estão envolvidos na patogênese das cicatrizes hipertróficas. A diminuição da apoptose e o aumento da inflamação também desempenham papéis importantes. Fatores como as células T auxiliares 2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-21 aumentados, juntamente com a diminuição dos níveis de IL-12 e interferon- γ (IFN- γ), também foram relacionados à formação de cicatrizes hipertróficas (ARNO *et al*, 2014).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das cicatrizes hipertróficas (CH) podem variar e estão associadas a uma variedade de fatores que iniciam a formação das CH. Elas podem se desenvolver em qualquer parte do corpo, mas são mais comuns em áreas de alta tensão da pele. Outra característica das cicatrizes hipertróficas está em relação à área afetada, com essa se limitando à margem original da ferida. Em contraste, os queloides tendem a se desenvolver preferencialmente nas orelhas, ombros e pele pré-esternal e não se limitam às margens originais da ferida. Eles não possuem folículos pilosos nem outras glândulas e geralmente se projetam acima do nível da pele circundante. Curiosamente, cicatrizes patológicas são raras no couro cabeludo (RABELLO *et al*, 2014).

A cicatrização hipertrófica após procedimentos cirúrgicos, traumas e especialmente queimaduras tem como principais características ser dolorosa, causar coceira, apresentar vermelhidão, elevar-se acima da pele circundante e ser pouco aceita esteticamente. Um estudo relatou que as complicações que mais afetam os pacientes queimados que desenvolveram CH foram uma aparência anormal, seguido por coceira e dor (RABELLO *et al*, 2014).

Diagnóstico

As cicatrizes hipertróficas se caracterizam por nódulos dérmicos que consistem em um aumento no número de feixes de colágeno dispostos em diversas direções. Por contraste, os queloides contêm fibras de colágeno espessas e uniformemente coloridas, conhecidas como colágeno queloidal ou hialinizado. Essas fibras de colágeno queloidal estão misturadas com nódulos dérmicos que se assemelham aos encontrados em cicatrizes hipertróficas (OGAWA *et al*, 2019).

No âmbito histopatológico, queloides e cicatrizes hipertróficas se diferenciam pelo nível de colágeno queloide, não havendo um consenso sobre o limite absoluto dessa substância que estabelece uma diferenciação entre os dois tipos de cicatrizes (OGAWA *et al*, 2019).

Os exames de imagem, como tomografia computadorizada, ultrassonografia e ressonância magnética, são grandes aliados para o diagnóstico de queloides e cicatrizes hipertróficas, podendo auxiliar nos casos de suspeita de tumor maligno e/ou benigno. No entanto, os exames de imagem não conseguem diferenciar com precisão entre queloides e cicatrizes hipertróficas (OGAWA *et al*, 2019).

Outro exame que podemos utilizar no diagnóstico desses tipos de cicatrizes, quando não se tem suspeita de tumores, é a elastografia ultrassônica que mostra nas áreas com cicatrizes hipertróficas e queloides uma região mais dura do que os tecidos circundantes (OGAWA *et al*, 2019).

Os tumores malignos e benignos por possuírem semelhanças significativas são considerados o principal diagnóstico diferencial de cicatrizes hipertróficas e queloides. São exemplos desses tumores: o tumor maligno dermatofibrossarcoma protuberans, a escleroderma nodular, esclerodermia queloide, pseu-

dolinfoma, cantogranuloma, neurofibroma esclerótico, eritema elevatum diutinum, fibromatose digital infantil, dermatofibroma, edema peniano, hiperplasia pseudoangiomatosa e líquen escleroso (RABELLO *et al*, 2014). Ao se suspeitar de um tumor deve-se pedir uma biópsia antes de iniciar o tratamento (OGAWA *et al*, 2019).

Tratamento

A terapia com esteroides, incluindo injeções intralesionais, fitas/emplastros e pomadas, é utilizada para tratar cicatrizes hipertróficas e queloides devido ao seu efeito anti-inflamatório. Além disso, ela reduz a síntese de colágeno, a produção de glicosaminoglicanos, a proliferação de fibroblastos e a degradação de colágeno e fibroblastos. A terapia com esteroides também pode induzir vasoconstrição por meio da ligação a receptores de glicocorticoides. Para o tratamento de queloides o medicamento de melhor escolha é o acetônido de triancinolona, em monoterapia na dose de 40 mg/mL. As injeções são administradas mensalmente até que a cicatriz se torne plana (LEE *et al*, 2018). No entanto, é importante notar que as injeções de esteróides podem causar efeitos colaterais, como atrofia da pele e da gordura subcutânea, telangiectasias e hipopigmentação (RABELLO *et al*, 2014).

Outro tratamento muito preconizado nos casos de cicatrizes patológicas é a cirurgia. Esse método tem como ação fundamental, a diminuição do processo inflamatório da pele. Desse modo, para se evitar o surgimento de cicatrizes hipertróficas e queloides recomenda-se o uso de técnicas cirúrgicas específicas, como suturas de redução de tensão subcutânea/fascial, z-plastias e transferência de retalho local. No entanto, para queloides típicos com alta inflamação, a cirurgia isolada pode não ser suficiente. Nesses casos, abordagens

multimodais, como cirurgia seguida de radio-terapia e/ou administração de esteróides, podem ser mais apropriadas (OGAWA,2017).

No entanto, vale destacar que cicatrizes hipertróficas normalmente regredem, apresentando redução das contraturas, por esse motivo na maioria dos casos as cirurgias não são indicadas para o tratamento de cicatrizes hipertróficas, se limitando apenas aos casos onde há contraturas cicatriciais, em especial as articulares, que podem causar perda da função (RABELLO *et al*, 2014).

As células tronco mesenquimais (CTM), colhida de locais, como medula óssea, tecido adiposo e umbilical, possuem efeitos anti-inflamatório e anti-fibróticos por meio das quimiocinas e microvesículas que secretam. Desse modo, as CTM transplantadas são capazes de diminuir a inflamação e promover o retorno da homeostase. As células-tronco mesenquimais (MSCs) podem realizar essa função ao induzirem uma alteração no perfil dos macrófagos, transformando-os de um estado próinflamatório (fenótipo M1) para um estado anti-inflamatório (fenótipo M2). Além disso, as MSCs possuem a capacidade de influenciar negativamente a deposição da matriz extra-cellular (MEC), provavelmente por meio da promoção de uma resposta de células T que resulta na regulação negativa do TGF- β 1, que desempenha um papel fundamental na síntese de colágeno. Desse modo, estudos recentes têm mostrada que a CTM possui eficácia no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides, uma vez que essas células agem dire-tamente na patogênese dessas cicatrizes excessivas (BOJANIC *et al*, 2021).

Outra forma de tratamento que está sendo estudada é a laserterapia. São utilizados diferentes tipos de laser na terapia de cicatrizes hipertróficas e queloides. Os laser ablativos, cuja função está na destruição direta do tecido

cicatricial, diminuindo o volume cicatricial. Além disso, lasers não ablativos podem causar destruição dos capilares sanguíneos, consequentemente, causam uma hipoxia no tecido cicatricial. Dessa maneira a diminuição do aporte de oxigênio a cicatriz leva a produção de um novo colágeno, bem como a dissociação das fibras de dissulfeto, acarretando em um realinhamento das fibras de colágeno, o que melhora o aspecto clínico e sintomas de cicatrizes hipertróficas e queloides (PINTO *et al*, 2022).

Além disso, a radioterapia tem sido usada em cicatrizes hipertróficas e queloides, uma vez que atua suprimindo a atividade dos fibroblastos. Estudos recentes mostraram que sua principal contribuição para o tratamento desses tipos de cicatrizes se dá pela sua capacidade de inibição da angiogênese. Desse modo, a destruição dos vasos sanguíneos diminui a resposta inflamatória, consequentemente, reduz a atividade dos fibroblastos (OGAWA,2017).

O uso do 5-Fluorouracil (5-FU) também se mostrou eficaz no tratamento de cicatrizes patológicas. O 5-FU é um análogo da pirimidina que inibe a síntese de DNA, que atua interrompendo a proliferação de células que se dividem rapidamente, como os fibroblastos, e promovendo a degradação da cicatriz. Além disso, acredita-se que ele inibe a expressão do gene do colágeno tipo I e os efeitos do fator de crescimento transformador beta 1. Dessa maneira o 5-FU se mostrou eficaz em monoterapia para o tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas, porém estudos evidenciaram que o seu uso em combinação com outras terapias, como o acetônido de triacinolona (TAC), melhora significativa-mente o tratamento desses tipos de cicatrizes (Shah *et al*, 2016).

A crioterapia tem sido empregada no tratamento de cicatrizes hipertróficas e que-

loides, seja como abordagem isolada ou em combinação com injeções intralesionais de corticosteroides. A combinação de crioterapia e injeções de triancinolona tem mostrado melhorias significativas em cicatrizes hipertróficas e queloides, conforme evidenciado por diversos estudos. Os métodos de administração de crioterapia inclui spray, contato ou agulhas intralesionais, com este apresentando maior eficácia em relação aos outros métodos de administração (LEE *et al*, 2018).

A bleomicina, medicamento usado no tratamento de câncer, é uma opção terapêutica para cicatrizes hipertróficas e queloides. Esse fármaco pode ser indicado para pacientes que não tiveram resultados com o tratamento de injeções intralesionais de esteróides, sendo prescrita injeções intralesionais de múltiplos jatos de bleomicina 0,1 ml (1,5 UI/ml) na dose máxima de 6 ml para evitar toxicidade, 2 a 6 sessões dentro de um mês. A ação da bleomicina está baseada na inibição da síntese de colágeno por meio da supressão da estimulação do TGF- β 1 (ARNO *et al*, 2014).

CONCLUSÃO

Com este estudo, conclui-se que as cicatrizes hipertróficas e queloides são distúrbios proliferativos, provocada por fatores genéticos e ambientais. Ao longo dos anos foram feitos estudos importantes sobre a origem dessa doença, evidenciando, em resumo, que distúrbios no processo inflamatório de lesões na pele estão intimamente relacionados à origem dessas cicatrizes. A cicatriz hipertrófica apresenta-se em regiões de alta tensão da pele e, normalmente, regredem com o passar do tempo, além de não ultrapassarem as margens originais da lesão. Por outro lado, queloides não regredem sem tratamento e não respeitam as margens da ferida original. A compreensão aprofundada da patogênese e diferenciação dos tipos de cicatrizes é crucial para orientar estratégias terapêuticas eficazes. Abordagens multidisciplinares, incluindo intervenções cirúrgicas, terapias a laser, corticosteroides, imunomoduladores e inovações emergentes, têm demonstrado impacto variável na redução do volume e sintomas associados a essas cicatrizes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

OGAWA, Rei *et al.* Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars—Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns & Trauma*, [s. l.], 27 dez. 2019. DOI 10.1186/s41038-019-0175-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6933735/>. Acesso em: 3 nov. 2023.

LEE, Ho Jun; JANG, Yong Ju. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], 2 mar. 2018. DOI 10.3390/ijms19030711. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877572/>. Acesso em: 3 nov. 2023.

OGAWA, Rei. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], 10 mar. 2017. DOI 10.3390/ijms18030606. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372622/>. Acesso em: 3 nov. 2023.

PINTO, Ana Carolina Pereira Nunes *et al.* Laser therapy for treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Library*, [s. l.], 26 set. 2022. DOI 10.1002/14651858.CD011642.pub2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9511989/>. Acesso em: 4 nov. 2023.

ARNO, Anna I. *et al.* Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: A useful guide. *HHS Public Access*, [s. l.], 24 abr. 2014. DOI 10.1016/j.burns.2014.02.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4186912/>. Acesso em: 4 nov. 2023.

BOJANIC, Christine *et al.* Mesenchymal stem cell therapy in hypertrophic and keloid scars. *Cell and Tissue Research*, [s. l.], 2 jan. 2021. DOI 10.1007/s00441-020-03361-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7960584/>. Acesso em: 5 nov. 2023.

RABELLO, Felipe Bettini *et al.* Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics*, [s. l.], 1 ago. 2014. DOI 10.6061/clinics/2014(08)11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129552/>. Acesso em: 9 nov. 2023.

SHAH, Vidhi V. *et al.* 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Comprehensive Review of the Literature. *Dermatolgy and Therapy*, [s. l.], 22 abr. 2016. DOI 10.1007/s13555-016-0118-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4906112/>. Acesso em: 9 nov. 2023.