

Keloid Treatment

Resumo

Introdução

Existem diversos métodos que podem ser utilizados no tratamento de cicatrizes hipertróficas e quelóides. No entanto, poucos são os estudos que evidenciam as vantagens de cada terapêutica.

Objetivos

O objetivo do presente estudo é revisar as características das cicatrizes hipertróficas, dos quelóides e os métodos disponíveis para o tratamento.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Foi feita uma busca bibliográfica realizada em 2020, utilizando a base dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), entre 1995 e 2020, sendo utilizados 20 artigos que foram considerados relevantes para o tema.

Resultados

Diversas são as formas de tratamento descritas na literatura, podendo ser utilizadas de forma isolada ou combinada. As mais comuns são a remoção cirúrgica, crioterapia, pressão, massagem, injeção intralesional de corticosteroides, utilização de cremes ou gel de silicone e laserterapia.

Conclusões

O manejo terapêutico de cicatrizes hipertróficas e quelóides permanecem um desafio, não havendo consenso em relação à modalidade terapêutica adequada. Mais estudos são necessários para se chegar à forma de terapêutica ideal que otimize o tratamento de pacientes com defeitos cicatriciais.

Abstract

There are several treatment methods that can be used to prevent and control both hypertrophic scars and keloids. However, there are few studies that really show the main advantages of each therapy. The aim of the present study is to verify the main characteristics, both of hypertrophic scars and of keloids, emphasizing the consensus in the literature about treatment. A bibliographic search was carried out in 2020, using the search site "BVS - Biblioteca Virtual de Saúde" at www.ncbi.nlm.nih.gov, Using 20 articles that were considered relevant to the topic. There are several forms of treatment described in the literature, which can be used alone or in combination. The most common are surgical removal, cryotherapy, pressure, massage, intralesional injection of various agents, irradiation, use of silicone creams or gels and laser therapy. The therapeutic management of hypertrophic scars and keloids remains a challenge, with no consensus regarding the most appropriate therapeutic modality. Further studies are needed to arrive at the ideal form of treatment that optimizes the treatment of patients.

Autor/Orientadora



Gabriel Calaça Guido

Pós-graduando em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil



Clarissa Margarida da Hora Negretti

Professora - Cirurgia Dermatológica e
Oncologia Cutânea
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Quelóide. Tratamento. Cicatriz.

Keywords

Keloid. Treatment. Scars.

INTRODUÇÃO

A cicatrização de uma lesão tecidual não pode ser vista como um processo isolado, mas sim uma série complexa de eventos biológicos que ocorrem de forma simultânea com o objetivo final de preservar a vida ⁽¹⁾.

As cicatrizes normais são precedidas por uma lesão, têm início imediato, são planas e assintomáticas. As cicatrizes hipertróficas são elevadas e confinadas à margem do ferimento. Às vezes, elas melhoram espontaneamente e tendem a apresentar uma boa resposta ao tratamento. Os queloides se estendem além da margem do ferimento e têm início tardio. Raramente eles se resolvem espontaneamente e sua resposta ao tratamento é frequentemente ruim. Comparadas com a pele e as cicatrizes normais, as cicatrizes hipertróficas e queloides têm celularidade, vascularização e tecido conjuntivo aumentado.

Corresponde a uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares, interagindo na busca pela repavimentação e reconstituição tecidual, envolvendo, para isto, fenômenos bioquímicos e fisiológicos. Para que haja o processo de cicatrização, houve primeiramente um evento danoso, que por sua vez ocasionou algum grau de perda tecidual que, de acordo com sua intensidade e amplitude, pode atingir a derme completa ou incompletamente, ou, ainda, todo o órgão chegando ao tecido celular subcutâneo ⁽²⁾.

O processo cicatricial é comum às feridas e é dividido didaticamente em fases: inflamatória, de proliferação e remodelamento/ maturação.

Fase inflamatória: há imediata degranulação de plaquetas, ativação da cascata do complemento e formação do coágulo de fibrina, a fim de que se promova a homeostase. O coágulo será o "esqueleto": em cima do qual a cicatriz será estruturada. A degranulação plaquetária leva à liberação de citocinas: fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e "transformig growth factor- β " (TGF- β), agentes quimiotáticos que recrutam neutrófilos, macrófagos, células epiteliais, mastócitos, células endoteliais e fibroblastos.

Fase proliferativa: Após 2 a 3 dias, já se observam fenômenos da fase proliferativa, que perdura por 3 a 6 semanas. Os fibroblastos iniciam a produção de proteínas de matriz extracelular procolágenos, elastina, proteoglicanas e ácido hialurônico, por meio das quais crescem os vasos a fim de que se irrigue a cicatriz neoformada; a partir de então, dá-se início à contração da cicatriz.

Fase de maturação: possivelmente influenciada por miofibroblastos, células semelhantes a fibroblastos, que contêm filamentos de actina. A cicatriz entra então em um demorado processo de maturação. A grande quantidade de colágeno do tipo III (mais imaturo) é parcialmente substituída por colágeno do tipo 1, em um contínuo processo de degradação e remodelação. As cicatrizes mais hipertróficas apresentam depósitos maiores de colágeno tipo III na derme profunda. Nos quelóides e cicatrizes hipertróficas, há desequilíbrio entre a formação, a maturação e o catabolismo das estruturas neoformadas de tecido cicatricial. Contudo, esse processo é mais agressivo e duradouro no caso do quelóide.

As cicatrizes hipertróficas e quelóides representam duas formas de cicatrização anormal do ferimento. Ambas são caracterizadas pela proliferação local de fibroblastos e produção excessiva de colágeno em resposta a uma lesão cutânea. No entanto, suas características clínicas e histopatológicas são diferentes, bem como a patogênese proposta. Embora os quelóides sejam frequentemente mais elevados acima da superfície da pele do que as cicatrizes hipertróficas, a principal diferença é que eles se estendem além da margem do ferimento original até a pele normal adjacente, frequentemente com extensões semelhantes às garras de um caranguejo. As cicatrizes hipertróficas, por outro lado, permanecem confinadas ao local da lesão original. Os quelóides e cicatrizes hipertróficas favorecem locais de tensão elevada, mas os quelóides também podem aparecer em locais como o lóbulo da orelha, onde existe uma tensão mínima.

Graças a uma ausência de equilíbrio entre as fases anabólicas e metabólicas até a terceira e quarta semanas após a ocorrência do trauma tissular, ocorre então um aumento contínuo na produção de colágeno, maior do que a quantidade que se

degrada. Por este motivo, a ferida tende a se expandir em todas as direções, tornando-se elevada em relação à pele ⁽³⁾.

Existem diversos métodos de tratamento que podem ser utilizados na prevenção e controle tanto de cicatrizes hipertróficas quanto de queloides. No entanto, poucos são os estudos que realmente evidenciem as principais vantagens de cada terapêutica.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é o de verificar as principais características, tanto das cicatrizes hipertróficas quanto dos queloides, enfatizando o que há de consenso na literatura acerca do tratamento.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

A busca bibliográfica foi realizada em 2020, utilizando a base dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), sendo encontrados 26 artigos.

Como primeira seleção destes artigos, foram utilizados como critérios de inclusão: publicações realizadas entre 1995 até 2020, e que no título indicassem ser revisão da literatura e/ou que abordassem o assunto, que mencionassem “tratamento do queloides” e que estivessem nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola. Foram utilizados como critérios de exclusão: artigos publicados há mais de 25 anos, relatos de caso e artigos que não tivessem nas línguas acima mencionadas. Após a utilização destes critérios, foram selecionados 20 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com relação ao processo de cicatrização normal, Blanes et al, cita que os fatores que influenciam o processo de reparação tissular podem ser classificados em fatores locais e fatores sistêmicos. Entre os sistêmicos, podemos citar a idade, a imobilidade, o estado nutricional, doenças associadas e o uso contínuo de medicamentos, em especial drogas imunodepressoras. Entre os fatores locais citamos

a localização anatômica da ferida, a presença de infecção e ou tecido desvitalizado, corpos estranhos, tecidos necróticos, isquemia, tensão excessiva na ferida, técnica cirúrgica e tipo de cicatrização, que pode ser classificada em 3 tipos. Por primeira intenção quando não há perda de tecido, e as extremidades da pele encontram-se justapostas umas às outras. Por segunda intenção: quando há perda de tecido, deixando as extremidades da pele distantes entre si, sendo então necessário à formação de tecido de granulação até que ocorra à contração e epitelização. Por terceira intenção: procedimento empregado, geralmente, nos casos de ferida cirúrgica onde há infecção. A ferida é deixada aberta por um determinado período, funcionando como cicatrização por segunda intenção e posteriormente suturada como cicatrização por primeira intenção ⁽³⁾.

A idade pode ser caracterizada como um dos aspectos sistêmicos mais importantes, uma vez que influencia todos os sistemas fisiológicos corporais. Indivíduos de idade avançada apresentam uma série de alterações nutricionais, metabólicas, vasculares e imunes, e, em muitas ocasiões, doenças crônicas que o tornam mais propenso a traumatismos e infecções oportunistas ⁽⁴⁾.

O estado nutricional é outro aspecto importante. Proteínas são fundamentais para os processos de cicatrização, desde a síntese do colágeno, proliferação epidérmica, neovascularização, etc. Há a necessidade da presença de proteínas para dar suporte a todos estes processos. Além disso, vitaminas como as vitaminas C, A e as do complexo B são indispensáveis, participando dos processos de hidroxilação da lisina, prolina, síntese de colágeno, produção de fibroblastos, integridade capilar e formação e manutenção da integridade do tecido epitelial, bem como a produção de anticorpos. Oligoelementos como o ferro, zinco, cobre e manganês são indispensáveis também na formação do colágeno. A água, por sua vez, é o mais importante nutriente, já que corresponde a aproximadamente 55% do peso corporal e participa de todas as atividades celulares e fisiológicas do organismo vivo ⁽³⁾.

No levantamento bibliográfico realizado por Souza, mostrou-se a importância de determinados nutrientes no perfeito desencadeamento do processo de cicatrização. As proteínas apresentam importante papel nos processos cicatriciais,

viabilizando a revascularização, bem como a proliferação dos fibroblastos e a síntese do colágeno. As calorias oriundas de carboidratos e lipídios são nutrientes que possibilitam que as proteínas sejam destinadas para fins construtivos, sendo destinados então à reparação tecidual. As células de defesa do organismo, ativamente mobilizadas especialmente nos processos iniciais de cicatrização, requerem energia extra no desempenho de suas funções anti-inflamatórias e na fagocitose, além do que os lipídios são importantes constituintes das membranas celulares, sendo também bastante exigidos graças à intensa replicação celular ⁽⁵⁾.

Estudos comprovaram que a suplementação de arginina, um aminoácido, pode melhorar a cicatrização e a resposta imune, aumentando a síntese de colágeno, uma vez que é precursora metabólica de prolina, hidroxiprolina e conseqüentemente de colágeno, ou ainda, devido à sua ação estimulante à secreção do hormônio do crescimento, causando um efeito anabólico positivo no processo cicatricial ⁽⁵⁾.

A vitamina C atua na função dos macrófagos e neutrófilos, além de participar diretamente como um antioxidante, protegendo o Ferro e o Cobre das metaloenzimas, responsáveis pela catalização da polimerização e cross-linking do colágeno e da elastina. Nas fases proliferativas e de maturação, o ácido ascórbico é essencial na ativação da enzima hidroxilase prolil, importante no processo de formação de hidroxiprolina, constituinte do colágeno. A insuficiente suplementação com esta vitamina ocasiona a produção de um colágeno fraco, deficiente e de rápida degradação. A vitamina A é indispensável no processo de manutenção de uma epiderme normal, bem como na síntese de glicoproteínas e proteoglicanos. Sua deficiência tende a ocasionar retardo da reepitelização, da síntese de colágeno, redução da estabilidade do colágeno e um aumento da suscetibilidade a infecções. A vitamina E contribui diretamente na prevenção da oxidação dos fosfolipídios das membranas celulares, mantendo a integridade das mesmas. Estudos recentes mostram que a vitamina E previne em parte os danos teciduais devido à isquemia causada pela pressão. O zinco é um importante cofator em mais de cem diferentes sistemas enzimáticos relacionados com a síntese proteica, a replicação celular e a formação de colágeno. A deficiência deste elemento tende a retardar o processo de

cicatrização, levando à perda da força de tensão da cicatriz e uma diminuição na resposta inflamatória. Outros minerais como o cobre, o selênio e o manganês atuam também como importantes cofatores, ativando determinadas enzimas que colaboram com o processo de cicatrização ou possuem uma ação antioxidante fundamental. O cobre é um mineral responsável por promover a maturação do colágeno e a síntese de elastina, através da enzima lisil oxilase. A glutathione peroxidase é dependente do selênio e catalisa a redução do peróxido de hidrogênio, protegendo assim as células da oxidação, de modo que sua deficiência tende a afetar a cicatrização uma vez que altera a função dos macrófagos e das células polimorfonucleares ⁽⁵⁾.

Em estudo para observar-se o efeito do ácido hialurônico e de galactanos acídicos na cicatrização de feridas intestinais, concluiu-se que o uso tópico em feridas intestinais promoveu a antecipação dos eventos importantes da cicatrização ⁽⁶⁾.

Os grandes processos cicatriciais são caracterizados por grande interferência hormonal e enzimática, com presença de histamina, eicosanoides e citocinas. Fatores como a instabilidade hemodinâmica, estresse metabólico e estado nutricional podem interferir de forma negativa no processo cicatricial. Pacientes que apresentem algum tipo de desnutrição, seja global ou específica, podem vir a ter todo o processo de reparação tecidual prejudicado. A desnutrição proteica está associada a uma menor cicatrização, devido à redução da produção de fibroblastos, neoangiogênese e síntese de colágeno, bem como uma menor capacidade de remodelação tecidual. Estudos realizados com ratos submetidos a situações de estresse e suplementação nutricional, sem a arginina mostrou que os animais apresentaram deficiência na deposição de colágeno e menor força tensil na cicatrização. Além disso, animais suplementados com arginina apresentaram uma maior retenção nitrogenada, melhora na deposição de colágeno e na produção de hidroxiprolina, bem como uma maior força tensil na cicatriz, demonstrando assim a influência de aminoácidos específicos no processo de cicatrização ⁽⁷⁾.

A cicatriz hipertrófica é uma lesão de caráter fibroso, eritematoso, aumentada de tamanho e pruriginosa, que forma-se dentro dos bordos iniciais de uma determinada ferida em uma área onde há tensão. Geralmente apresenta regressão

espontânea, ainda que seja parcial e que haja pouca tendência à recidiva após extirpação cirúrgica ⁽⁴⁾.

O queloides é caracterizado por ser uma lesão de aspecto tumoral, com coloração rosada ou vermelha, sendo às vezes hiperpigmentada. Apresentam contornos bem definidos, irregulares, sobrepondo as margens iniciais da ferida. O epitélio sobre a lesão apresenta-se delgado e pode apresentar áreas focais de ulceração. Pode ainda apresentar prurido e dor. Raramente regride de forma espontânea e frequentemente apresenta recidivas após extirpação cirúrgica. Devido ao fato de crescer e muitas vezes invadir tecidos vizinhos, o queloides é considerado por muitos pesquisadores como um tumor cicatricial benigno ⁽⁸⁾.

Esse tipo de cicatriz tem a tendência à uma hipertrofia progressiva, verificada em períodos em torno de cinco anos, estando também sujeita a recidivas espontâneas. Uma cicatriz queloidiana também independe da técnica cirúrgica, e pode como visto trazer alterações significativas tanto à função quanto à estética, interferindo na terapêutica que venha a objetivar a melhora da qualidade cicatricial. Além disso, são também de difícil tratamento, geralmente não apresentando uma solução definitiva ⁽⁹⁾.

Vários são os fatores predisponentes para a ocorrência de queloides. As principais são: predisposição genética, idade jovem, afrodescendência, grupo sanguíneo A, presença de traumatismo em regiões específicas e de maior incidência como ombros, dorso, região paraesternal e outras áreas de maior tensão cicatricial. Por outro lado, existem áreas onde a ocorrência de queloides é rara, sendo principalmente as regiões de face, genitais, palmas das mãos e plantas dos pés ⁽⁴⁾.

Não existem queloides que nasçam espontaneamente. As lesões são ocasionadas graças a pequenos ferimentos, muitas vezes imperceptíveis, podendo ser desde acnes, picadas de inseto ou até mesmo lesões mais extensas, como cicatrizes sem sutura e feridas que evoluíram com infecção. As lesões são mais frequentes em zonas de pele mais escura ou pigmentada, sendo indivíduos negros, mestiços e nórdicos os mais predispostos. O simples ato de perfurar a orelha para a colocação de brincos pode resultar na formação de queloides, bem como estes indivíduos são mais

vulneráveis à formação de queloides em volta do pescoço, principalmente devido à presença de pelos encravados provenientes de foliculite. Além disso, é comum o surgimento de queloides a partir da presença de acnes na região do osso esterno, dorso ou ombros. Nestes indivíduos, a faixa etária de maior incidência é descrita como sendo entre os vinte e os quarenta anos de vida. Acredita-se que pessoas afrodescendentes sejam em torno de 20 vezes mais predisponentes ao desenvolvimento de queloides ⁽¹⁾.

Já Hochman et al, cita que a frequência maior é registrada entre os 10 e 30 anos, com risco maior dos 11 aos 30 anos de idade. A ocorrência é rara em crianças e idosos, e é mais comum em pessoas do sexo feminino – quase o dobro – do que do sexo masculino. Estudos realizados nos Estados Unidos demonstraram que 1,5% das pessoas são portadoras de queloides. O número é ainda maior na África, onde as estimativas indicam em torno de 6 a 16% de incidência. No Brasil, apesar de não existirem ainda levantamentos específicos, sabe-se que a ocorrência do problema é bastante comum ⁽⁸⁾.

O tratamento em ambas as situações é idêntico, uma vez que é difícil diferenciar uma lesão da outra, tanto clínica quanto microscopicamente. Diversas são as formas de tratamento descritas na literatura, podendo ser utilizadas de forma isolada ou combinada. As mais comuns são a remoção cirúrgica, crioterapia, pressão, massagem, injeção intralesional de corticoide ou quimioterápicos, irradiação, utilização de cremes ou gel de silicone e laserterapia ⁽⁸⁾.

Atualmente, umas das modalidades de tratamento do queloides incluem a operação com laser de dióxido de carbono ou argônio, a criocirurgia com nitrogênio líquido, o uso de quimioterápicos, a utilização de campos eletromagnéticos e correntes elétricas a fim de retardar o crescimento biológico dos componentes necessários na formação de um quelóide ⁽⁸⁾.

Em razão da falta de compreensão da verdadeira causa de um queloides, as modalidades terapêuticas ainda são bastante diversas. Em termos de prevenção ainda há pouco disponível, merecendo destaque a técnica de compressão mecânica em

pacientes com tendência de desenvolver queloides. Esta compressão deve ser contínua e deve ser exercida através de roupas e acessórios elásticos, excedendo 24mmHg, e tem a finalidade de reorientar as fibras colágenas⁽¹⁰⁾.

Muitos tratamentos são utilizados, como o corticoide intralesional, compressão, laserterapia e criocirurgia. A excisão cirúrgica combinada com a radioterapia deveria ser reservada como último recurso no tratamento dos queloides resistentes a outras terapias. A porcentagem de recidiva após excisão do queloides e tratamento adjuvante com imiquimode 5% demonstra que tal terapia é promissora, entretanto, deve haver acompanhamento⁽¹¹⁾.

Os principais tratamentos preconizados na literatura são: crioterapia intralesional, gel de silicone tópico, massagem manual, corticoides tópicos e injetáveis, betaterapia, cirurgias, aplicação de células-tronco e a terapia com laser de alta e baixa intensidade. A terapia com laser de baixa intensidade (TLBI) tem sido apresentada como ferramenta terapêutica importante no processo de reparo tecidual^(12,13).

Cheng et al, também observaram os efeitos do laser de CO2 no tratamento de queloides. Segundo os autores, o papel benéfico do CO2 está associado principalmente à contração térmica do colágeno, proporcionando uma maior adesão na derme, diminuindo a produção excessiva que ocasiona a formação e aumento queloidiano. A terapia com laser de CO2 tornou-se cada vez mais popular no mundo, atualmente têm sido empregada também visando à correção de imperfeições e até o próprio envelhecimento da pele. A técnica é importante na reparação tecidual e cicatricial uma vez que permite que os capilares e vasos se dilatam, fornecendo um maior aporte de sangue à pele, aumentando o fluxo de oxigênio e de nutrientes à área tratada. Estimulando uma maior produção de colágeno, melhorando a textura e reparação do tecido lesado^(14,15).

A principal finalidade no tratamento de cicatrizes e imperfeições da pele se dá no fato de estimular a produção local de colágeno, auxiliando a reparação e retração da pele, melhorando o aspecto das cicatrizes velhas⁽¹⁶⁾.

Kalil et al, tentaram um tratamento da queloides combinando corticosteroide intralesional, luz intensa pulsada (LIP) e toxina botulínica tipo A (TXBA). Foi encontrada eficácia no tratamento do queloides utilizando a terapia tríplice, apesar dos índices de recidiva da lesão ativa, sintomática e com fatores prognósticos desfavoráveis, como a localização. Além disso, demonstrou que há a associação, nas cicatrizes fibroproliferativas da atividade inflamatória vascular, do estímulo neurológico e da hiperproliferação do colágeno. O tratamento com associação de técnicas foi considerado seguro e bem tolerado⁽¹⁷⁾.

A bleomicina possui alta seletividade para células epiteliais. Esta droga é amplamente usada em oncologia, que é uma mistura de polipeptídios citotóxicos com propriedades antibacteriana, antiviral e antitumoral. Com relação a seu uso para o tratamento de queloides, a literatura tem mostrado bons resultados, constituindo opção interessante, entre outras. Contudo, faz-se necessária, também, a realização de estudos mais amplos e bem controlados⁽¹⁸⁾.

Já Oliveira Junior et al, acreditam que as modalidades de tratamento isoladamente apresentam resultados desapontadores, como a utilização de interferon, fluorouracil (5 FU), imiquimod, laserterapia, gel de silicone, nitrogênio líquido, terapia fotodinâmica (PDT), mitomicina C, sinvastatina, vitamina D, acupuntura, tacrolimus intradérmico e radioterapia (RT). Os autores acreditam que o tratamento combinado de excisão cirúrgica e irradiação pós-operatória com elétrons é efetivo para a qualidade da cicatriz e redução da taxa de recidiva⁽¹⁹⁾.

As técnicas de radioterapia que são empregadas para este fim incluem: radioterapia externa com raios X superficiais, braquiterapia com estrôncio Sr-90 ou feixes de elétrons, braquiterapia de dose baixa, braquiterapia de alta dose, radioterapia pré-associada a pós-operatória. Há sucesso no resultado com a exérese cirúrgica associada a betaterapia iniciada logo após a cirurgia. O tratamento com associação de técnicas foi considerado seguro e bem tolerado⁽²⁰⁾.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do desfiguramento do paciente, sintomas e impactos psicológicos dessas respostas cicatriciais anormais, o manejo terapêutico de cicatrizes hipertróficas e queloides permanecem um desafio, não havendo consenso em relação à modalidade terapêutica mais adequada. Mais estudos são necessários para se chegar à forma de tratamento ideal que otimize o tratamento de pacientes com defeitos cicatriciais. O maior conhecimento da fisiologia da cicatriz e sua implicação no processo de cicatrização pode nos trazer novas terapias.

REFERÊNCIAS

1. Kreisner PE, Oliveira MG, Weismann R. Cicatrização hipertrófica e queloides: revista de literatura e estratégias de tratamento. Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac. [Internet]. 2005 Jan/Mar [Citado 2020 nov. 7];5(1):9-14. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-872929>
2. Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte I. An. Bras. Dermatol. [Internet]. 2003 Jul/Ago [Citado 2020 nov. 7]; 4(78):393-410. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962003000400002>
3. Blanes L, Duarte IS, Calil JÁ, Ferreira LM. Avaliação clínica e epidemiológica das úlceras por pressão em pacientes internados no hospital. São Paulo. Rev Assoc Med Bras. [Internet]. 2004 [Citado 2020 nov. 8]; 50(2): 182-7. Disponível em: https://www.academia.edu/6755017/Avaliacao_cl%C3%ADnica_e_epidemiologica_das_ulceras_por_pressao_em_pacientes_internados_no_Hospital_Sao_Paulo
4. Salem CZ, Vidal AV, Mariangel PP, Concha MM. Cicatrices hipertróficas y queloides. Cuad. Cir. [Internet]. 2002 [Citado 2020 nov. 9]; 16:77-86. Disponível em: <http://revistas.uach.cl/index.php/cuadcir/article/view/2204>
5. Souza TT. Importância da Terapia Nutricional especializada na cicatrização das úlceras de decúbito. Nutrição em Pauta. [Internet]. 2001 Mar/Abr [Citado 2020 nov. 10]; 38-42. Disponível em: https://www.nutricaoempauta.com.br/lista_artigo.php?cod=163

6. Cruz AKM, Pereira WO, Santos EA, Carvalho MGF, Medeiros AC, Oliveira FW. Comparative study between the effects of hyaluronic acid and acid galactan purified from eggs of the mollusk *Pomacea* sp in wound healing. *Acta Cir. Bras.* [Internet]. 2004 [Citado 2020 nov. 10]; 19(1):13-18. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/acb/a/bkPJXDDP3ktq3VjxLqm7BQh/abstract/?format=html&lang=en>
7. Cukier C, Magnoni D, Alvarez T. Nutrição baseada na fisiologia dos órgãos e sistemas. São Paulo: Sarvier. [Internet]. 2005 [Citado 2020 nov. 11];8-15. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/dan-3178>
8. Hochman B, Farkas CB, Isoldi FC, Ferrara SF, Furtado F, Ferreira LM. Distribuição de queuloide e cicatriz hipertrófica segundo fototipos de pele de Fitzpatrick. *Rev Bras Cir Plást.* [Internet]. 2012 [Citado 2020 nov. 12]; 27(2):185-9. Disponível em: <http://www.rbc.org.br/details/1066/pt-BR/distribuicao-de-queuloide-e-cicatriz-hipertrofica-segundo-fototipos-de-pele-de-fitzpatrick>
9. Rossi DC, Di Ninno CQMS, Silva KRS, Motta AR. O efeito da massagem no processo de cicatrização labial em crianças operadas de fissura transforame unilateral. *Revista CEFAC.* [Internet]. 2005 Abr/Jun [Citado 2020 nov. 13];7(2):205-214. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/1693/169320502008.pdf>
10. Carvalho B, Ballin AC, Becker RV, Ribeiro TB, Cavichiolo JB, Ballin CR, et al. Tratamento de queuloide retroauricular: Revisão dos casos tratados no serviço de otorrinolaringologia do HC/UFPR. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* [Internet]. 2012 Abr/Mai/Jun [Citado 2020 nov. 13]; 16(2):195-200. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/iao/a/nRv6x4JCVgpQNFVZM37m99z/?lang=pt>
11. Uemura AY, Orgaes FAFS, Canicoba NJB, Dorsa PP, Guarizzo J, Gonella HA. Resultados do tratamento das cicatrizes queuloideanas com cirurgia e imiquimode 5% creme: um estudo prospectivo. *Rev. Bras. Cir. Plást.* [Internet]. 2011 [Citado 2020 nov. 13]; 26(1): 3-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbc/a/5RkYBV5HFSbpsKLVXfZzX9K/abstract/?lang=pt>
12. KAREN SKK, Brandão BJF. Queloide: uma revisão breve. *BWS J.* [Internet]. 2020 Mar [Citado 2020 nov. 14]; 3(e20030084):1-11. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/84>
13. Pinto LP, Nicolau RA, Martin AA. Terapia com laser de baixa intensidade na prevenção de queuloide - revisão de literatura. XVII Encontro Latino-Americano de Iniciação Científica, XIII Encontro Latino-Americano de Pós-graduação e III Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba. [Internet]. 2012 Mai/Jun [Citado 2020 nov. 14]; 18(1): 5-7. Disponível em:

http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2013/anais/arquivos/RE_0488_0945_01.pdf

14. Cheng ET, Nowak KC, Kock RJ. Effect of blended carbon dioxide and erbium: YAG laser energy on preauricular and ear lobule keloid fibroblast secretion of growth factors. *Arco Plast. Facial Surg.* [Internet]. 2001 [Citado 2020 nov. 16]; 3:252-257. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11710860/>
15. Khan C, Amin R, Madden G. Carbon dioxide injection for enhanced gas recovery and storage (reservoir simulation). *Egyptian Journal of Petroleum.* [Internet]. 2013 [Citado 2020 nov. 16]; 22(2):225-240. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110062113000500>
16. Lopez JC. Carbon Dioxide Therapy. University Hospital of Siena. [Internet]. 2005 [Citado 2020 nov. 16]. Disponível em: <https://conic-semesp.org.br/anais/files/2013/trabalho-1000015406.pdf>
17. Kalil CLP, Cignachi S. Terapia tríplice no tratamento do queloides na face anterior do tórax. *Surg Cosmet Dermatol.* [Internet]. 2016 [Citado 2020 nov. 17]; 8(3):271-6. Disponível em: http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v8/8_n3_505_pt.pdf
18. Tavares GT, Oliveira FO, Moraes RA, Batista TS. Bleomicina para queloides rebelde e gigante – nova opção de tratamento. *Surg Cosmet Dermatol.* [Internet]. 2011 [Citado 2020 nov. 19]; 3(3):246-8. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-606397>
19. Oliveira Junior B, Schellini SA, Lastória JC, Carvalho LR, Stolf HO, Oliveira ALP. Tratamento de queloides usando radioterapia pós-operatória com elétrons: estudo comparativo e randomizado com dois esquemas. *Surg Cosmet Dermatol.* [Internet]. 2013 [Citado 2020 nov. 19]; 5(1):1626. Disponível em: http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v5/5_n1_245_pt.pdf
20. Guimaraes COZ, Parada MB, Bagatin E. Tratamento de queloides: comparação entre infiltrações intralesionais com 5-fluorouracil, corticosteroide e 5-fluorouracil associado a corticosteroide. *Surg Cosmet Dermatol.* [Internet]. 2011 [Citado 2020 nov. 23]; 3(1):60-2. Disponível em: http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v3/3_n1_117_pt.pdf