

Queloides: uma revisão breve

Keloid: a brief review

Resumo

Introdução

A cicatrização de feridas ocorre em três fases: inflamação, formação de tecido de granulação e remodelação. Qualquer alteração em uma das fases pode resultar em cicatriz patológica, que podem causar prurido, dor, contraturas, além de afetar a qualidade de vida do paciente.

Objetivos

O presente estudo tem como objetivo revisar na literatura as principais teorias de formação de cicatrizes queloidianas, tratamentos preconizados, elucidando os mecanismos de ação no processo de cicatrização.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Foram realizadas pesquisas na base de dados PubMed em 03 ocasiões diferentes. Foram pesquisadas as palavras-chave: "keloids and reviews" e "keloids and topical treatment" nos últimos 10 anos, e "keloid scars and treatment" nos últimos 05 anos.

Resultados

Apesar de a cicatrização patológica possuir vários tratamentos descritos, a maioria apresenta alta taxa de recorrência e de falha, devido à complexidade e compreensão limitada da sua fisiopatologia. Os principais tratamentos estão relacionados no artigo.

Conclusões

Os tratamentos descritos agem em um ou mais elementos envolvidos no processo da cicatrização. São necessários mais estudos focados nos mecanismos de interação da cascata inflamatória com o tecido para possibilitar desenvolvimento de tratamentos com mais eficiência e menos efeito adverso.

Abstract

Every year in developed countries, approximately 100 million people suffer from healing related problems. This study aims to review in the literature the main theories of keloid scar formation, recommended treatments, elucidating the mechanisms of action in the healing process. Searching was conducted in the pubmed database on 03 different occasions. The keywords: "keloids and reviews", "keloid and topical treatment" were searched in the last 10 years, "keloid scars and treatment" in the last 05 years. Works with animal model were excluded. Although pathological healing has several treatments described, most have a high rate of recurrence and failure due to its complex and not yet fully understood pathophysiology. The main treatments are listed in the article. The described treatments act on one or more elements involved in the healing process. Further studies on the mechanisms of interaction of the inflammatory cascade with the tissue are needed to enable the development of treatments with more efficiency and less adverse effects.

Autor/Coautor/Orientador

Suen Ka Kee Karen

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Byron José Figueiredo Brandão

Professor – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Queloides, cicatrização patológica,
fisiopatologia, tratamento.

Keywords

*keloids, pathological scars,
physiopathology, treatments*

INTRODUÇÃO

A cicatrização de feridas ocorre em três fases: 1- Inflamação, 2- formação de tecido de granulação, 3- remodelação. Qualquer alteração em uma das fases pode resultar em cicatriz patológica, como cicatriz hipertrófica e queloides^{2,3}.

A epidemiologia da queloides varia de acordo com os tipos de pele. A desordem não é observada em albinos, nos indivíduos de Fitzpatrick VI a incidência pode variar de 4,5% a 16%, e nos de Fitzpatrick I é de 0,09%. A ocorrência é igual em homens e mulheres, com picos de incidência entre 10 e 30 anos. As áreas mais comumente acometidas são esterno, orelha, ombros, queixo e região púbica. Apresentam sintomas de dor, queimação, prurido e restrição de movimentação^{1,2,3}, podendo ter repercussões psicológicas e sociais^{4,5}.

A fisiopatologia da formação de cicatriz queloidiana ainda não é bem compreendida, devido a sua causa multifatorial e complexidade. A combinação da predisposição genética com a resposta imune exacerbada, interagindo com fatores ambientais e emocionais, está envolvida na patogênese. Portanto, ainda não existe um tratamento altamente efetivo⁶.

O presente estudo tem como objetivo verificar as principais teorias envolvidas na patogênese da doença e os tratamentos utilizados.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Foram realizadas pesquisas na base de dados PubMed em 03 ocasiões diferentes. Foram pesquisadas as palavras-chave: “keloids and reviews”, “ keloids and topical treatment” nos últimos 10 anos e “keloid scars and treatment”, nos últimos 05 anos. Foram excluídos trabalhos com modelo animal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

MECANISMOS ENVOLVIDOS NA FORMAÇÃO DE QUELOIDES

1- Predisposição genética^{1,7,8}

Mais de 50 % dos pacientes com queloides geralmente tem a história familiar positiva. Mutações no cromossomo 7p11 e 2q23 foram verificadas em 02 famílias com padrão de herança autossômica dominante para queloides.

2- Influência hormonal¹

A incidência de cicatrizes queloidianas é maior durante a puberdade e gestação e diminui após a menopausa.

3- pH da pele⁸

Aumento do pH da pele afeta negativamente a cicatrização e aumenta a probabilidade de formação de cicatrizes queloidianas, mesmo em indivíduos não predispostos.

4- Pigmentação da pele^{8,9}

A incidência de cicatriz queloidiana aumenta conforme o aumento da escala de Fitzpatrick. Foi verificado que os melanócitos podem estimular a proliferação e o crescimento de fibroblasto, aumento de síntese de colágeno, deposição de matriz extracelular e ativação de via de sinalização TGF- β , mecanismos envolvidos na formação de cicatriz patológica.

5- Teoria mecânica¹⁰

Queloides frequentemente aparecem em áreas de tensão como na região torácica anterior e na escapular, e geralmente cresce de acordo com linhas de tensão do local, e vias de sinalização molecular podem estar envolvidas no fenômeno.

5- Hipótese endocrinológica¹⁰

A hiperatividade das glândulas sebáceas pode influenciar a formação da cicatriz queloidiana. Queloides são raras em áreas de corpo com poucas glândulas sebáceas. E a incidência é aumentada nos adolescentes e nos adultos jovens, período de atividade aumentada das glândulas.

6- Hipóteses metabólica, circulatória, imunológica¹⁰

Produtos metabólicos anormais são detectados nas cicatrizes patológicas. Foi verificado aumento de níveis de ATP nos queloides até 10 anos após lesão inicial, o que indica aumento de níveis de atividade metabólica. Como consequência, há aumento de consumo de O₂, diminuição da difusão de O₂, causando hipóxia na região. Não se sabe ainda se a alteração do metabolismo da área é a causa ou a consequência.

Foi detectada a presença de anticorpo antifibroblastos na queloides, um mecanismo ainda não esclarecido.

7- Processos de cicatrização^{1,6}

a) Fase de inflamação

Atualmente a cicatriz queloidiana é considerada mais um processo inflamatório e não mais um tumor benigno.

A sua formação está ligada ao tipo de resposta imune, determinada pela citocinas expressas nas células Th CD41, que modula a resposta Th1 ou Th2. A resposta Th2 com produção de IL-2, IL-5, IL-10, IL-13 está ligada à fibrinogênese que, se exacerbada, implica na cicatriz patológica.

b) Fase de proliferação

A alteração do fenótipo de fibroblasto tem papel central na formação de cicatrizes patológicas. Os fibroblastos da cicatriz queloidianas apresentam maiores números de receptores de fatores de crescimento, e respondem mais a fatores de crescimento como PDGF, TGF- β . TGF- β induz a formação de colágeno e matriz extracelular e é o

fator fibrogênico mais relacionado à cicatriz queloidiana. Queratinócitos tem função de mediar o comportamento dos fibroblastos com secreção, ativação ou inibição de fatores de crescimento. Mastócitos são fontes de mediadores pró-inflamatórias e tem papel na vascularização.

c) Fase de remodelação

A remodelação e a degradação da matriz extracelular estão ligadas às enzimas denominadas de metaloproteinases (MMP). O desbalanço da expressão das MMP está vinculado a cicatrizes patológicas. As citocinas e fatores de crescimento tem papel na regulação da expressão das MMP em fibroblastos.

Foi observada também a lentificação da taxa de apoptose de miofibroblasto nessas regiões.

TRATAMENTOS

Tabela 1 – Terapias preventivas

Tipos	Provável mecanismo de ação	Uso
Sutura livre de tensão ¹¹	Redução da inflamação diminuindo a mecanotransdução.	Debridamento de tecido inviável, hemostasia adequada.
Pressão ^{1,2,11,29}	Oclusão de vasos (ambiente com hipóxia): diminuição de suprimento de nutrientes diminuindo a proliferação de fibroblastos e induzindo apoptose.	Pressão contínua (15-40 mmHg) por no mínimo 23 horas/dia, por mais de 06 meses.
Placa de silicone gel ^{1,2,11,19,29}	Oclusão e hidratação da ferida. Redução da inflamação ao diminuir a mecanotransdução. Energia estática gerada pela fricção induz a regressão da cicatriz. Aumento da temperatura local pode aumentar a atividade de colagenase.	Mais de 12 horas/dia por mais de 02 meses. Início: 02 semanas após a incisão.
Silicone	Idem ao item anterior.	02 vezes ao dia/ 02

gel ^{1,2,11,19,29}		meses, Início: 02 semanas após o fechamento da ferida
Flavonóides ^{1,20-22} (ex: Contractubex [®] gel, Mederma [®] gel)	Inibição da proliferação de fibroblastos, da produção de colágenos. Promove contração de fibroblastos em queloides e na cicatriz hipertrófica. Presença de heparina em algumas composições tem ação anti-inflamatória, anti-proliferativa e antialérgica, com a diminuição de expressão de genes de fibroblasto e inibição de fator de crescimento endotelial.	02 vezes/ dia por 4 a 6 meses. Início: 02 semanas após o fechamento da ferida.
Imiquimod 5% creme ^{1,2}	Estímulo ao interferon, uma citocina pró-inflamatória, aumentando a quebra de colágeno. Altera também expressão de genes associados a apoptose	02 primeiras semanas: 01 vez/ dia à noite. Após o período: 03 vezes por semana, com curativo oclusivo, por 01 mês.
Toxina botulínica ³	Diminuição da tensão perpendicular a cicatriz e eliminação da tensão dinâmica. Diminuição da tensão até a maturação de colágeno.	30-50 UI até quinto dia de sutura. 15-30 UI até 24 horas da sutura. 01UI/kg, imediatamente após a sutura. 20-65 UI, no 5-9 dia pós sutura. 15-40 UI até 72 horas pós sutura. 10UI/1cm, imediatamente após a sutura.

Tabela 2 – Terapias convencionais

Tipos	Provável mecanismo de ação	Uso
Corticosteroides ^{1,2,32} (TAC - acetona de triancinolona)	Supressão do efeito inflamatório. Diminuição de síntese de colágeno e de glicosaminoglicanos. Inibição de crescimento de fibroblastos. Aumento de degeneração de colágenos e de fibroblastos.	Injeção intralesional de TAC (10-40mg/ml), 01 a 02 vezes ao mês.
Crioterapia ^{1,2}	Indução de dano tecidual e vascular, causando anóxia e necrose dos tecidos.	Contato/ spray de nitrogênio líquido em torno de 10- 20 segundos.
Abordagem da cicatriz ^{1,2,11}	Diminuição do volume da cicatriz.	Excisão com fechamento linear, sem tensão, zplastia, wplastia.
Radioterapia ^{1,2,4,29}	Inibe neovascularização, proliferação de fibroblastos, resultando na diminuição de produção de colágeno.	Dosagem de 15-20 Gy, limite de 40 Gy. 05 a 06 sessões após período pós-operatório precoce.
Laser ^{1,2,16,24,29}	Isquemia local por destruição de vasos, estímulo a neocolagênese. Aquecimento da fibra de colágeno e quebra de ligação de dissulfetos causam realinhamento de fibras de colágeno e diminuem a proliferação de fibroblastos	Dye laser (585nm PDL) com doses de 6 - 7,5 J/cm ² (ponteira de 07 mm) ou 4,5-5,5 J/cm ² (10 mm spot), 2 a 6 sessões a cada 02 a 06 semanas. Nd-yag 1064, 14 J/cm ² (ponteira 5 mm) cada 03 a 04 semanas.
5-FU ^{1,11,19,29}	Aumento do apoptose de fibroblastos inibindo a síntese de DNA. Antiangiogênese. Anti-inflamatório.	Injeção intralesional 5 - FU 50 mg/ml, 0,05ml/cm, por semana, por 12 semanas.
5-FU + TAC ¹³	Mecanismos descritos para 5-FU e TAC acima.	45mg 5-FU em 0,9ml+ 4mg TAG em 0,1ml ,01 vez por semana por 08 semanas.

Tabela 3 – Tratamentos emergentes

Tipos	Provável mecanismo de ação	Uso
Terapia fotodinâmica ¹⁶	Redução da síntese do colágeno tipo I e redução da proliferação do fibroblasto in vitro.	Sessões semanais, 03 a 05 vezes.
Estimulação elétrica ¹⁶	Aumenta o efeito citotóxico da terapia fotodinâmica.	Corrente alternada. Corrente contínua. Sistema Fenzian (corrente degenerada).
Interferon ^{1,11,29}	Diminuição de síntese de colágenos tipo 1 e 3. Efeito antiproliferativo, antagonista do efeito de TGF B1 e histamina.	0,01 a 0,1 mg, 03 vezes por semana por 03 semanas. ou 0,05 mg por semana por 10 semanas.
Bleomicina ^{1,2,11,29}	Inibição de síntese de colágeno. Diminui o estímulo de TGF-β1 Indução de apoptose	0,1 ml a 1 ml, em concentração de 1mg/ml, a cada 04 semanas, por no máximo 05 sessões.
Células troncos mesenquimais ¹¹	Inibição e modulação na atividade celular pró-inflamatória. Atividade antifibrinolítica diminuindo a diferenciação do miofibroblasto e produção do colágeno tipo I e III. Regulação da angiogênese.	Injeção sistêmica. Injeção local.
Enxerto de gordura autóloga ¹¹	Transferência de células troncos presentes no tecido adiposo para a ferida.	Enxerto próximo ou dentro da cicatriz.
Toxina botulínica ²	Modulação da atividade dos fibroblastos alterando a apoptose, migração dos fibroblastos.	2.5 UI/ cm ³ no máximo de 100UI/pessoa), por 03 meses, com 01 mês de intervalo. 100UI dose única. 70-140 UI de 03 em 03 meses, por 09 meses. 20-100 UI por 02 a 43 meses. 5UI/cm ³ , de 08 em 08 semanas, por 06 meses.

Verapamil ¹³		Bloqueador de canal de Ca ⁺⁺ , com atividade antifibrinolítica in vitro.	0,5mg /cm, dose máxima de 2,5 mg, de 03 em 03 semanas, por no máximo 06 sessões.
Terapia ondas de choque ¹²	por de	Melhora a perfusão e aumenta a regeneração tecidual.	Número de impulsos = área em cm ² x 8, com energia de 0,11 mJ/mm ² , 04 choques por segundo. 03 sessões em 06 semanas.
Corticoide ácido hialurônico ⁸	+	Ácido hialurônico diminui inflamação, diminuindo a secreção da prostaglandina 2.	Protocolo experimental.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tratamentos descritos agem em um ou mais elementos envolvidos no processo da cicatrização. Porém, a fisiopatologia da formação de cicatriz patológica é complexa e ainda não é totalmente compreendida, portanto a taxa de falhas ou da recorrência é alta. São necessários mais estudos focados nos mecanismos de interação da cascata inflamatória com o tecido para possibilitar desenvolvimento de tratamentos com mais eficiência e menos efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

1. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Mol Med.* 2011 Jan-Feb.; 17(1-2):113-125.
2. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars. *Arch facial plast surg.* 2006 Nov-Dec.; 8:362-368.
3. Carrero LMK, Ma WW, Liu HF, Yin XF, Zhou BR. Botulinum toxin type A for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: Updated review. *J. Cosmet Dermatol.* 2019;18:10-15.
4. Petrou IG, Jugun K, Rüegg EM, Zilli T, Modarressi A, Pittet-Cuénod B. Keloid treatment: what about adjuvant radiotherapy?. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2019;12:295-301.
5. Bijlard E, Kouwenberg CAE, Timman R, Hovius SER, Busschbach JJV, Mureau MAM. Burden of Keloid Disease: A cross-sectional health-related quality of life assessment. *Acta. Derm. Venereol.* 2017;97:225-229.
6. Tiveron LRCC, Silva IR, Silva MV, Peixoto AB, Rodrigues DBR, Rodrigues Jr V. High in situ mRNA levels of IL-22, TGF-B, and ARG-1 in keloid scars. *Immunobiology.* 2018;223:812-817.
7. Marneros AG, Norris JEC, Watanabe S, Reichenberger E, Olsen BR. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 e 7p11. *J. Invest. Dermatol.* 2004;122:1126-32.
8. Stadio A. Ear Keloid Treated with infiltrated non-cross-linked hyaluronic acid and cortisone therapy. *In vivo.* 2016;30:695-700.
9. Gao FL, Jin R, Zhan L, Zhang YG. The contribution of melanocytes to pathological scar formation during wound healing. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2013;6(7):609-613.
10. Huang C, Murphy GF, Akaishi S, Ogawa R. Keloids and Hypertrophic Scars: Update and future directions. *Plast. Reconstr. Surg. Global Open.* 2013;1e25.
11. Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J. Mol. Sci.* 2018;19:711.
12. Wang CJ, Ko JY, Chou WY, Cheng JH, Kuo YR. Extracorporeal shockwave therapy for treatment of keloid scars. *Wound Rep. Reg.* 2018;26:69-75.

13. Khalid FA, Mehrose MY, Saleem M, Yousaf MA, Mujahid AM, Rehman SU, et al. Comparison of intralesional verapamil versus intralesional corticosteroids in treatment of keloids and hypertrophic scars: A randomized controlled trial. *Burns*. 2019;45:69-75.
14. Perry D, Colthurst J, Giddings P, McGrouther DA, Morris J, Bayat A. Treatment of symptomatic abnormal skin with electrical stimulation. *Journal of wound care*. 2018 Oct.; 19(10).
15. Mustoe TA, Coortter RD, Gold MH, Hobbs R, Ramelet AA, Shakespeare PG, et al. International Clinical Recommendations on Scar Management. *Plastic and Reconstructive surgery*. 2002 Aug. 110(2):560-571.
16. Ud-Din S, Bayat A. New insights on Keloids, Hypertrophic Scars , and Striae. *Dermatol Clin*. 2014;32:193-209.
17. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*. 1999 Mar.;25(3).
18. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars. *Arch Facial Plast Surg*. 2006 Nov-Dec.; 8:362-368.
19. Berman B, Flores F. Comparison of Silicone Gel- Filled Cushion and Silicon Gel Sheeting for the treatment of hypertrophic or keloid scars. *Dermatolog Surg*. 1999 Jun.;25:(6).
20. Bylka W, Znajdek-Awizen P, Studzinska-Sroka E, Brzezinska M. Centella asiatica in cosmetology. *Postepy Dematologii i Arlegologii XXX*. 2013/1.
21. Tan EML, Peltonen J. Endothelial cell growth factor and heparin regulate collagen gene expression in keloid fibroblasts. *Biochem. J*. 1991;278:863-869.
22. Pikula M, Zebrowska ME, Poblocka-Olech L, Krauze-Baranowska M, Sznitowska M, Trzonkowski P. Effect of enoxaparin and onion extract on human skin fibroblast cell line - Therapeutic implications for the treatment of keloids. *Pharm Biol*. 2014;52(2): 262-267.
23. Ikeda K, Torigoe T, Matsumoto Y, Fujita T, Sato N, Yotsuyanagi T. Resveratrol inhibits fibrogenesis and induces apoptosis in keloid fibroblasts. *Wound Rep Reg*. 2013; 21:616-623.
24. Forbat E, Ali FR, Al-Niimi F. Treatment of keloid scars using light-laser-and energy-based devices: a contemporary review of the literature. *Lasers Me Sci*. 2017;32 :2145-2154.
25. Williams EA, Thaller SR. The role of fat grafting in the treatment of keloid scars and venous ulcers. *The journal of craniofacial surgery*. 2019 May.; 30(3): 696-697.

26. Lyu A, Xu E, Wang Q. A retrospective analysis of surgical resection of large ear keloids. *Australasian Journal of Dermatology*. 2019;60:29-32.
27. Limandjaja GC, Broek LJ, Waaijman T, Breetveld M, Mostrey S, Scheper RJ, et al. Reconstructed human keloid models show heterogeneity within keloid scars. *Archives of Dermatological Research*. 2018;310:815-826.
28. Sanchez AA, Gomez NJ, Boiceda P. Laser - Assisted Drug Delivery. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(10):858-867.
29. Jaloux C, Bertrand B, Degardin N, Casanova D, Kerfant N, Philandrianos C. Les cicatrices chéloïdes (deuxième partie): arsenal et stratégie thérapeutique. *Annales de chirurgie plastique esthétique*. 2017;62:87-96.
30. Reissis D, Tickunas T, Agha RA, Greig AVH. Intralesional excision with topical intralesional cryotherapy improves the treatment of keloid scarring in a paediatric patient. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99:233-235.
31. Broek LJ, Limandjaja GC, Niessen FB, Gibbs S. Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations and future challenges from a tissue engineering perspective. *Experimental Dermatology*. 2014;23:382-386.
32. Santos JMP, Souza C, Vasconcelos AC, Nunes TA. Efeito da triancinolona na apoptose celular e nas alterações morfológicas em quelóides. *Rev Col Bras Cir*. 2015; 42(3):171-174.