



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**RAFAEL ANTÓNIO MARTINS DA COSTA SANTIAGO**

***UM OLHAR SOBRE CICATRIZES HIPERTRÓFICAS  
EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA, CLÍNICA E  
TRATAMENTO***  
**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOSÉ DA SILVA BERNARDES  
DOUTORA SARA ELVIRA CASTENDO RAMOS**

**ABRIL / 2014**



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de mestrado integrado em medicina

**UM OLHAR SOBRE CICATRIZES HIPERTRÓFICAS  
EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA, CLÍNICA E  
TRATAMENTO  
ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA**

**RAFAEL ANTÓNIO MARTINS DA COSTA SANTIAGO**

Trabalho realizado sob a orientação de:

**PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOSÉ DA SILVA BERNARDES<sup>1</sup>**

**DOUTORA SARA ELVIRA CASTENDO RAMOS<sup>2</sup>**

**1. Serviço de Cirurgia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**2. Serviço de Cirurgia Plástica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**EMAIL: RAFAELMCSANTIAGO@GMAIL.COM**

## Abreviaturas

<b>5-FU</b>	–	5-fluorouracilo
<b><math>\alpha</math>-SMA</b>	–	<i>alfa-smooth muscle actin</i>
<b>bFGF</b>	–	<i>basic fibroblast growth factor</i>
<b>DNA</b>	–	<i>deoxyribonucleic acid</i>
<b>HTS</b>	–	<i>hypertrophic scars</i>
<b>IFN</b>	–	<i>Interferon</i>
<b>PDL</b>	–	<i>pulsed dye laser</i>
<b>MAP</b>	–	<i>mitogen-activated protein</i>
<b>MMPs</b>	–	<i>matrix metalloproteinases</i>
<b>ND</b>	–	não definido
<b>Nd:YAG</b>	–	<i>neodymium-doped yttrium aluminum garnet</i>
<b>PDGF</b>	–	<i>platelet-derived growth factor</i>
<b>RNA</b>	–	<i>ribonucleic acid</i>
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	–	<i>transforming growth factor-<math>\beta</math></i>
<b>TIMPs</b>	–	<i>tissue inhibitors of metalloproteinases</i>
<b>IU</b>	–	<i>international units</i>
<b>VEGF</b>	–	<i>vascular endothelial growth factor</i>

---

## Resumo

**Enquadramento:** Após cada lesão cutânea, seja ela pós-operatória, por queimadura ou por outro tipo de traumatismo, o processo de cicatrização dá origem ao aparecimento de cicatrizes que, apesar de não restabelecerem por completo a estrutura normal da pele sã, protegem o organismo contra infecções e perdas de água excessivas. As cicatrizes influenciam dramaticamente a qualidade de vida dos doentes. Estão associadas a ansiedade, exclusão social, depressão, a interrupção de atividades quotidianas, a distúrbios do sono e a todas as consequentes dificuldades em retomar uma vida normal após reabilitação física (degradação psicossocial).

**Objetivo:** Fornecer informação atualizada no que concerne à epidemiologia, clínica, fisiopatologia, tratamento e prevenção das cicatrizes hipertróficas.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo e analítico baseado em vários artigos referentes ao tema em questão.

**Resultados:** Os fatores que têm sido responsabilizados pelo desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas são vários: a coloração escura da pele, o sexo feminino, a idade jovem (2ª década de vida), o local da queimadura (região cervical e membros superiores) e a severidade da queimadura são alguns dos fatores de risco clínicos responsáveis pela formação de cicatrizes hipertróficas. Clinicamente uma cicatriz hipertrófica caracteriza-se por ser espessa, rígida, elevada e eritematosa com presença de tecido fibroso em excesso. Surge pouco tempo após o traumatismo, não ultrapassa os contornos da lesão e geralmente melhora com o tempo. Histologicamente as cicatrizes hipertróficas caracterizam-se por conter colagénio em abundância, com a relação entre colagénio tipo I/III aumentada. Exibem estruturas nodulares compostas por agregados de fibroblastos, pequenos vasos e fibras de colagénio finas organizadas aleatoriamente. As cicatrizes hipertróficas resultam de um processo de

cicatrização fibroso patológico condicionado por anomalias nos mecanismos de regulação, regeneração e reparação tecidulares. Correspondem a um distúrbio dermatoproliferativo em que ocorre um aumento anormal da proliferação e alterações na diferenciação dos fibroblastos. O tratamento atual das cicatrizes hipertróficas permanece demorado, caro e com poucas abordagens consistentes de sucesso. Ainda assim, há uma variedade de opções terapêuticas disponíveis no tratamento das cicatrizes hipertróficas, incluindo a excisão cirúrgica e o tratamento não cirúrgico. A Tabela 4 representa as principais terapêuticas das cicatrizes hipertróficas.

**Conclusão:** Atualmente não existe tratamento definitivo nem estratégia de prevenção suficientemente eficazes das cicatrizes hipertróficas. Ainda assim, estamos a aproximar-nos de um conhecimento mais preciso em relação à limitação da resposta inflamatória e fibrótica, sem prejuízo da cicatrização, reconhecendo o valor da apoptose e a importância da caracterização dos fibroblastos na remodelação da matriz extracelular e o seu papel na cicatrização.

**Palavras-chave:** Cicatrizes hipertróficas, Epidemiologia, Fisiopatologia , Clínica e Tratamento.

**Abstract**

**Background:** After each surgery, trauma or burn, the healing process gives rise to the appearance of scars which don't fully restore the normal structure of healthy skin, but protect the body against infection and excessive water loss. Scars dramatically influence the quality of life of patients. They are generally associated with anxiety, social exclusion, depression, disruption of daily activities and all consequent difficulties in return to a normal life after physical rehabilitation.

**Objective:** Provide up to date information regarding epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, treatment and prevention of hypertrophic scars.

**Methods:** A retrospective, descriptive and analytical study with a sample of several articles.

**Results:** There are some factors that have been associated with the development of hypertrophic scars. Dark skin complexion, female sex, young age (2nd decade of life), the site of burn (neck and upper limbs) and the severity of the burn are some of the clinical risk factors that increase the risk of hypertrophic scarring. Clinically, hypertrophic scars are thick with erythema and presence of fibrous tissue. They appear soon after the injury, don't exceed the outlines of the lesion and usually improve with time. Histologically, hypertrophic scars are characterized by containing abundant collagen, and the ratio of type I / III collagen is increased. They display nodular structures composed of fibroblasts, small vessels and thin collagen fibers arranged randomly. Hypertrophic scars result of a pathological process of fibrous healing, with abnormalities in tissue regulation, repair and regeneration mechanisms. They are a dermatoproliferative disorder where an abnormal increase in proliferation and alterations in the differentiation of fibroblasts occur. The current treatment of hypertrophic scars remains time consuming, expensive and there are few approaches with consistent success. However, a variety of treatment options is available for hypertrophic scars, including

surgical excision and nonsurgical treatment. Table 4 shows the current therapeutic strategies of hypertrophic scars.

**Conclusion:** Currently there is no specific treatment or a sufficiently effective strategy for prevention of hypertrophic scars but we are getting closer to a more precise knowledge regarding the limitation of the inflammatory and fibrotic response, without damaging the healing process, recognizing the value of apoptosis in extracellular matrix remodeling and characterization of fibroblasts in wound healing.

**Keywords:** Hypertrophic scars, Epidemiology, Fisiopathology, Clinical features and Treatment.

---

**Índice de Tabelas**

	Página
<b>Tabela 1.</b> Fatores de risco clínicos para o aparecimento de cicatrizes hipertróficas.....	12
<b>Tabela 2.</b> Representação dos sinais e sintomas típicos em doentes com cicatrizes hipertróficas.....	14
<b>Tabela 3.</b> Escala de cicatriz de Vancouver.....	15
<b>Tabela 4.</b> Terapêutica profilática das cicatrizes hipertróficas.....	26
<b>Tabela 5.</b> Terapêutica convencional das cicatrizes hipertróficas.....	31
<b>Tabela 6.</b> Terapêutica emergente das cicatrizes hipertróficas.....	34
<b>Tabela 7.</b> Taxa de resposta e recorrência dos vários métodos terapêuticos...	35



## Índice de figuras

	Página
<b>Figura 1</b> – Nomograma estimativo do risco de desenvolver uma cicatriz patológica.....	13
<b>Figura 2</b> – Exemplo real de uma cicatriz hipertrófica.....	13
<b>Figura 3</b> – Comparação histológica e morfológica de tecido de pele normal com tecido de uma cicatriz hipertrófica.....	17
<b>Figura 4</b> – Diferenças entre a cicatrização normal e a cicatrização excessiva ao longo do tempo.....	18
<b>Figura 5</b> – A via de sinalização do TGF- $\beta$ 1.....	21
<b>Figura 6</b> – Cicatriz hipertrófica tratada pelo método de compressão.....	24
<b>Figura 7</b> – Tratamento cirúrgico, plastia em Z.....	26
<b>Figura 8</b> – Tratamento combinado de <i>pulsed dye laser</i> com corticóides intralesionais.....	30

---

**Índice**

	Página
<b>1 – Introdução</b> .....	9
<b>2 – Materiais e Métodos</b> .....	10
<b>3 – Resultados</b> .....	11
3.1 – Epidemiologia.....	11
3.2 – Clínica.....	13
3.3 – Histologia.....	16
3.4 – Fisiopatologia.....	18
3.5 – Tratamento.....	23
3.5.1 – Profilático.....	23
3.5.2 – Convencional.....	26
3.5.3 – Novas perspectivas.....	32
3.5.4 – Estratégia terapêutica mais utilizada atualmente.....	34
<b>4 – Discussão / Conclusão</b> .....	37
<b>Agradecimentos</b> .....	39
<b>Referências bibliográficas</b> .....	40

**Anexo 1**

## 1 – Introdução

A pele pela sua extensão e contacto com o mundo exterior é provavelmente o órgão do organismo humano mais frequentemente sujeito a agressões e a lesões, que curam infelizmente sem a restauração completa da sua arquitetura original<sup>(9)</sup>. Após cada operação, trauma ou queimadura, o processo de cicatrização dá origem ao aparecimento de cicatrizes que, apesar de não restabelecerem por completo a estrutura normal da pele sã, protegem o organismo contra infeções e perdas excessivas de água.<sup>(10)</sup> As cicatrizes influenciam dramaticamente a qualidade de vida dos doentes. Estão geralmente associadas a ansiedade, exclusão social, depressão, a interrupção de atividades quotidianas, a distúrbios do sono e a todas as conseqüentes dificuldades em retomar uma vida normal após reabilitação física (degradação psicossocial).<sup>(5, 11)</sup> Cicatrizes normotróficas, que representam o objetivo final do tratamento, caracterizam-se por pequenas alterações das propriedades da pele. Perturbações nos mecanismos de cicatrização cutânea estão na base da formação de cicatrizes patológicas.<sup>(11)</sup>

Ainda há alguma controvérsia quanto aos mecanismos fisiopatológicos e ao processo clínico de cicatrização. Na verdade os estudos epidemiológicos publicados sobre esta matéria são poucos. Além disso, a maioria dos estudos clínicos existentes não é homogéneo e geralmente baseia-se numa população limitada de doentes.

No presente trabalho de revisão abordaremos a epidemiologia, clínica, histologia e fisiopatologia das cicatrizes hipertróficas e as formas mais eficazes e relevantes do tratamento médico convencional. Revelaremos ainda algumas das mais recentes técnicas de tratamento.

## 2 – Materiais e métodos

Para elaborar este artigo de revisão, realizou-se uma pesquisa nas bases de dados *Pubmed/MedLine* recorrendo ao serviço de pesquisa da biblioteca do CHUC (Centro Hospitalar Universitário de Coimbra), com a utilização das seguintes palavras-chave – “cicatrizes hipertróficas”, “epidemiologia”, “fisiopatologia”, “clínica” e “tratamento”. A pesquisa incluiu artigos publicados em inglês entre Janeiro de 2005 e Fevereiro de 2014.

Foi fornecida uma listagem de artigos (contendo título, *abstract*, autores, datas e revistas onde foram publicados), e de seguida foram seleccionados em função da atualidade da publicação e da adequação potencial ao tema deste artigo.

O presente artigo de revisão foi redigido com recurso à literatura publicada até ao momento, e as fontes de informação utilizadas encontram-se devidamente referenciadas.

### 3 – Resultados

#### 3.1 – Epidemiologia

As estimativas mais recentes relativas à prevalência de cicatrizes hipertróficas nos países desenvolvidos apontam para valores da ordem dos 11 milhões de indivíduos atingidos, maioritariamente crianças.<sup>(5)</sup> A incidência de cicatrizes hipertróficas oscila entre 32% a 72% dos doentes após queimaduras<sup>(12)</sup> e entre 39% a 68% após intervenções cirúrgicas.<sup>(9)</sup> Esta variação de incidências poderá dever-se à falta de homogeneidade dos vários estudos e à subjetividade inerente ao registo clínico das cicatrizes hipertróficas.<sup>(9)</sup>

São vários os fatores que têm sido associados ao aparecimento de cicatrizes hipertróficas. A coloração da pele escura, o sexo feminino, a idade jovem (2ª década de vida<sup>(9)</sup>), o local da queimadura (região cervical e membros superiores) e a gravidade respetiva são alguns dos fatores de risco clínicos que condicionam a formação de cicatrizes hipertróficas.<sup>(12)</sup> O sexo feminino está associado a uma prevalência maior de cicatrizes hipertróficas, tal como acontece com a maior parte das doenças imunológicas (por exemplo, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistémico).<sup>(11)</sup> A idade jovem é um possível fator de risco; pensa-se que o envelhecimento torna o sistema imunológico menos funcional, o que poderá explicar a menor frequência de cicatrizes hipertróficas em idosos.<sup>(11)</sup> Delavary et al<sup>(9)</sup> acrescenta que jovens não fumadores possuem risco aumentado de desenvolver cicatrizes hipertróficas; este efeito “protector” do tabaco poderá estar relacionado com o facto de pequenas concentrações de nicotina estimularem o processo de angiogénese e diminuírem a resposta inflamatória sistémica. A inflamação prolongada é também um fator predisponente à fibrose.<sup>(13)</sup> Para além disso, o potencial vasoconstritor da nicotina pode reduzir a proliferação e migração de macrófagos e fibroblastos bem como o depósito de colagénio.<sup>(14, 15)</sup>

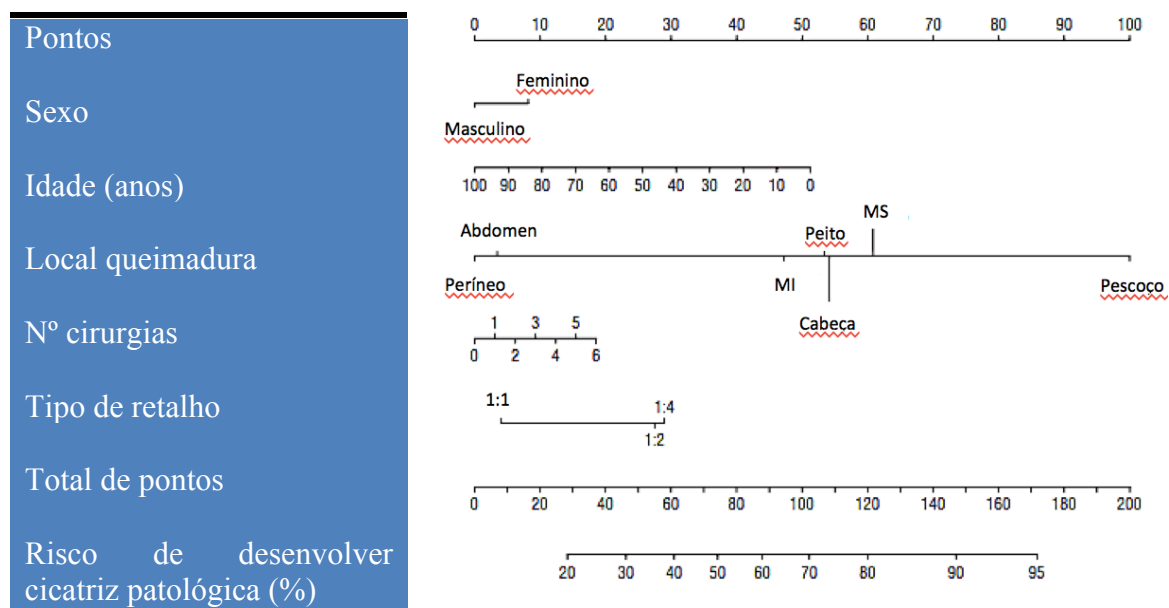
Thompson et al<sup>(16)</sup> apontam ainda como fatores de risco uma área de superfície corporal total queimada superior a 20% e uma queimadura localizada na face, especialmente na zona T

(fronte, nariz e queixo). O primeiro destes fatores está associado a um aumento da reação inflamatória, com o conseqüente aumento da morbidade e mortalidade<sup>(17)</sup>; a justificação apontada para o aparecimento de cicatrizes hipertróficas na face, prende-se com as propriedades estruturais e funcionais desta região anatómica, que levam ao aumento de forças de contração que podem ser responsáveis pelo aparecimento de cicatrizes hipertróficas. Para além disso, há uma diminuição da *compliance* da terapêutica compressiva neste local.

Fatores de risco para desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas
Coloração escura da pele (classificação de Fitzpatrick – fototipos V e VI)
Sexo feminino
Idade jovem (2ª década, + não fumadores)
Local da queimadura (face, região cervical e membros superiores)
Área de superfície corporal total queimada >20%
Severidade da queimadura

**Tabela 1** – Fatores de risco clínicos que predisõem ao aparecimento de cicatrizes hipertróficas.<sup>(9, 12, 16)</sup>

Gangeni et al<sup>(11)</sup> desenvolveu um nomograma (figura 1) que permite avaliar o risco de desenvolver uma cicatriz patológica (varia entre 20-95%) segundo um modelo de múltiplas variáveis que atribui pontos específicos a cada variável de risco. Para cada variável (sexo, idade...) traçamos uma linha perpendicular que intersectará a escala “Pontos” (variável contínua). À soma de todos os pontos, traçamos uma linha perpendicular na escala “Total de pontos” que intersectará a escala “Risco de desenvolver cicatriz patológica (%)” e, assim determinamos o risco (%) de desenvolver uma cicatriz patológica.



**Figura 1** – Nomograma estimativo do risco de desenvolver uma cicatriz patológica<sup>(11)</sup>.

### 3.2 – Clínica

As cicatrizes podem ser classificadas clinicamente em normotróficas ou patológicas. Cicatrizes normotróficas são aquelas que assumem características similares à pele saudável circundante em termos de espessura, cor e elasticidade; quando se tornam apenas ligeiramente hipopigmentadas ou hiperpigmentadas; ou quando o eritema, associado ou não a prurido, desaparece em poucas semanas.<sup>(11)</sup>



**Figura 2** – Cicatriz Hipertrófica no dorso da mão direita após queimadura de 3º grau. Departamento de Cirurgia Plástica do CHUC.

As cicatrizes patológicas podem ser divididas em cicatrizes hipertróficas, quelóides, contracturas ou cicatrizes atróficas. Neste artigo vamos abordar apenas as cicatrizes

hipertróficas. As cicatrizes hipertróficas numa fase inicial apresentam-se eritematosas. A cor da pele vai mudando, de vermelho claro até vermelho escuro e posteriormente adquire uma cor violeta. Com o passar do tempo, a cor vai ficando cada vez mais pálida acompanhando a maturação do tecido cicatricial.<sup>(3)</sup> As cicatrizes hipertróficas caracterizam-se pelo seu aparecimento pouco tempo após um traumatismo da pele, seja por inflamação, cirurgia ou queimadura. As cicatrizes hipertróficas não ultrapassam os contornos da lesão e surgem preferencialmente nas zonas articulares, provavelmente relacionadas com as pressões constantes a que estas regiões estão sujeitas.<sup>(18)</sup> Geralmente o aspeto das cicatrizes hipertróficas melhora com o tempo. Na Tabela 2 estão representados os sinais e sintomas típicos presentes em doentes com cicatrizes hipertróficas.

Cicatriz	Sinais	Sintomas
Hipertrófica	Cicatriz espessa, rígida, elevada e eritematosa com presença de tecido fibroso. Surge pouco tempo após o traumatismo, não ultrapassa os contornos da lesão e geralmente melhora com o tempo. Ocorrem em zonas articulares ou em pregas cutâneas.	Dor, prurido, contractilidade, disestesias, restrição de movimento e interrupção das atividades diárias

**Tabela 2** – Representação dos sinais e sintomas típicos em doentes com cicatrizes hipertróficas.<sup>(11, 18-20)</sup>

A cicatrização hipertrófica é uma situação clínica potencialmente devastadora uma vez que pode dar origem a alterações significativas da qualidade de vida. Estas por sua vez podem levar à diminuição da autoestima e isolamento social. O aspeto inestético desta forma anómala de cicatrização pode ainda ser responsável por fenómenos de discriminação. Para



além dos problemas do foro psicológico, não raras vezes estas cicatrizes condicionam limitações francas da função, com enfraquecimento, o que se traduz em dificuldade na realização das atividades da vida diária bem como dificuldade em alcançar objetivos pessoais.<sup>(21)</sup>

Para a avaliação de cicatrizes hipertróficas há diversos instrumentos atualmente disponíveis.

Escala de cicatriz de Vancouver		
1. Vascularização	Normal	0
	Rosa	1
	Vermelha	2
	Roxa	3
2. Pigmentação	Normal	0
	Hipopigmentação	1
	Mix	2
	Hiperpigmentação	3
3. Maleabilidade	Normal	0
	Maleável	1
	Indulgente	2
	Firme	3
	Aderente	4
	Contractura	5
4. Relevo (altura)	Plano	0
	< 2mm	1
	2-5mm	2
	> 5mm	3

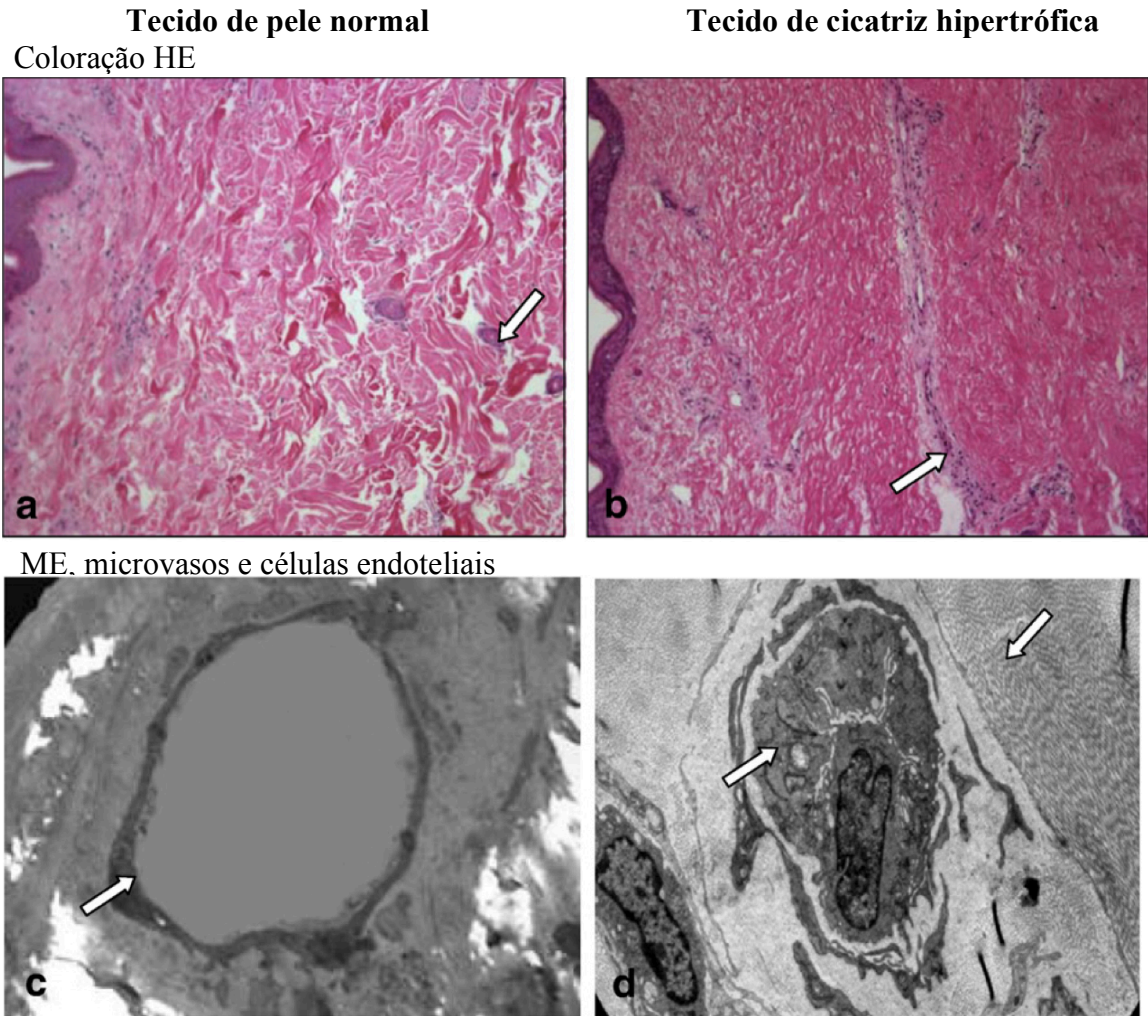
A Escala de Vancouver (Tabela 3) é a escala mais utilizada na prática clínica. Uma desvantagem importante na sua utilização é a de que nem todos os parâmetros têm a mesma importância, por exemplo a maleabilidade pode ser pontuada em 5 pontos, enquanto as outras características variam entre 0 e 3 pontos. Isto indica que os números não podem ser adicionados a uma calculadora equitativamente para calcular a pontuação total.<sup>(6)</sup>

**Tabela 3** – Escala de cicatriz de Vancouver para avaliação de cicatrizes hipertróficas.<sup>(6)</sup>

---

### 3.3 – Histologia

Histologicamente, a pele normal contém bandas de colagénio orientadas paralelamente à superfície epitelial. As cicatrizes hipertróficas caracterizam-se por conter colagénio em abundância, com a relação entre colagénio tipo I/III aumentada.<sup>(18)</sup> Exibem estruturas nodulares compostas por agregados de fibroblastos, pequenos vasos e fibras finas de colagénio organizadas aleatoriamente. O colagénio depositado tende a organizar-se em espirais. Para além disso, as estruturas nodulares contêm miofibroblastos que expressam  $\alpha$ -SMA (*alfa-smooth muscle actin*) e são responsáveis por forças contrácteis relacionadas com a formação das espirais e nódulos.<sup>(5, 18)</sup> Grandes quantidades de mucopolissacarídeos acídicos (glicosaminoglicanos) são produzidos pelos fibroblastos, resultando na redistribuição de proteoglicanos, maioritariamente aumentando o 4-sulfato de condroitina, responsáveis pela inibição da degradação de colagénio pela colagenase.<sup>(5)</sup> O aumento de proliferação dos fibroblastos parece dever-se a um aumento de citocinas como o TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ) e o PDGF (*platelet-derived growth factor*), sugerindo a persistência patológica dos sinais precoces responsáveis pela cicatrização tecidular e/ou a falha nos mecanismos de supressão de proliferação dos fibroblastos. Técnicas de imunofluorescência permitem identificar os miofibroblastos pela expressão de  $\alpha$ -SMA nas fibras de stress citoplasmáticas e do recetor da vitronectina CD51<sup>+</sup> (integrina  $\alpha\beta$ 3) na membrana celular. Por sua vez, os fibroblastos são detectados pela actina presente nos microfilamentos do citosqueleto.<sup>(4, 22, 23)</sup>



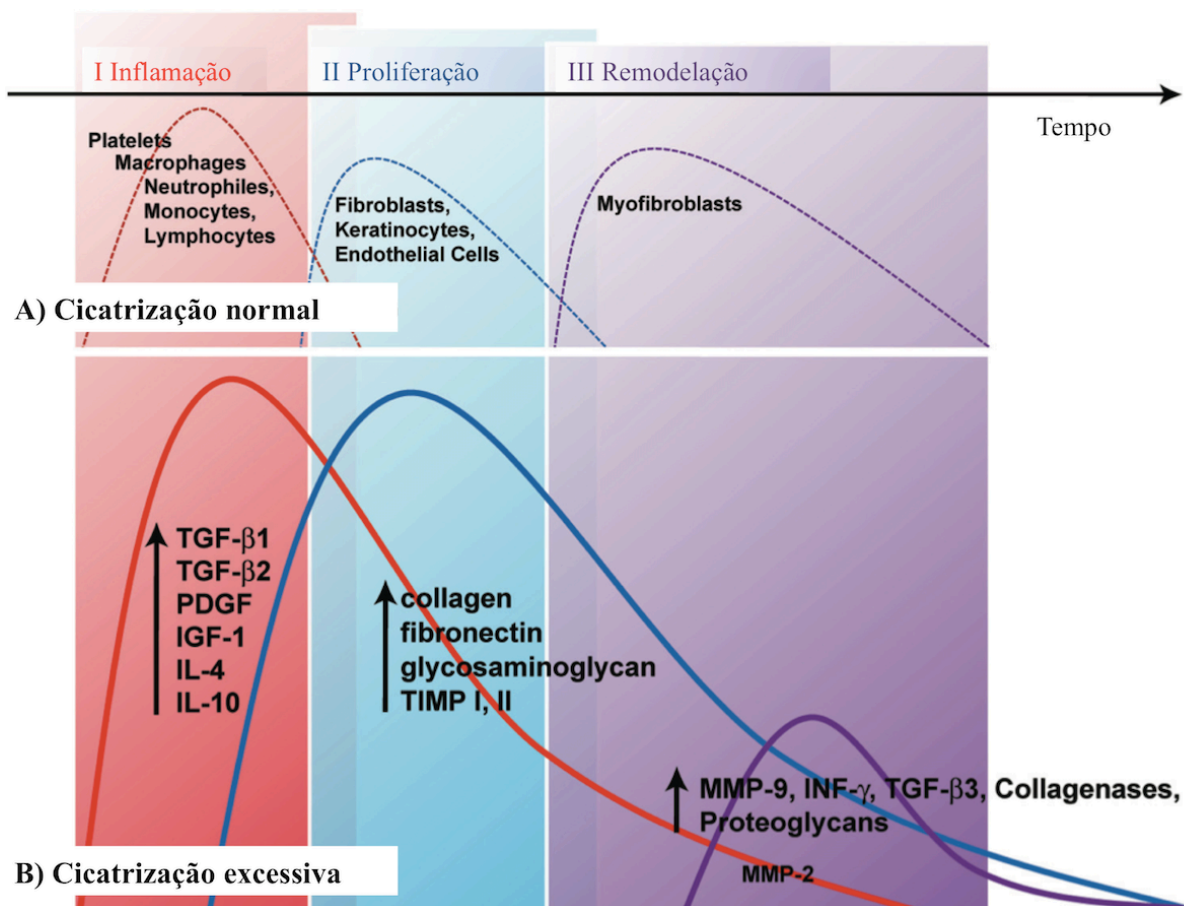
**Figura 3** – Comparação histológica e morfológica de tecido de pele normal com tecido de uma cicatriz hipertrófica. (a, b) Coloração hematoxilina-eosina. Pode visualizar-se que em tecido de pele normal, fibras de colagénio dispersas e com os lúmens dos microvasos abertos (x200). O tecido de cicatriz hipertrófica contém fibras densas de colagénio, a maioria dos microvasos estão ocluídos com lúmen fino e estreito. (as setas apontam para microvasos). (c, d) Microscopia electrónica mostrando microvasos e células endoteliais de pele normal e cicatrizes hipertróficas. Comparando com o tecido de pele normal, os microvasos no tecido cicatricial encontram-se rodeados de fibras densas de colagénio e estão parcial ou totalmente ocluídos com um maior número de células endoteliais. (x9700) (As setas apontam para células endoteliais e colagénio).<sup>(3)</sup>

### 3.4 – Fisiopatologia

Perceber a sequência normal de cicatrização é importante para poder compreender a fisiopatologia e, conseqüentemente, o tratamento de cicatrizes hipertróficas.

A cicatrização normal engloba três fases:

- (1) fase inflamatória (0-72h)
- (2) fase proliferativa ou de granulação (3 dias – 6 semanas)
- (3) fase de maturação ou remodelação (6 semanas – 18 meses)



**Figura 4** – Diferenças entre a cicatrização normal e a cicatrização excessiva ao longo do tempo. Os processos de cicatrização seguem uma sequência específica no tempo e podem ser temporariamente agrupados em três fases distintas: inflamação (I), proliferação (II) e remodelação (III). A desgranulação plaquetar é responsável pela liberação e ativação de uma série de citocinas, que servem como agentes quimiotáticos para o recrutamento de, por exemplo, macrófagos, neutrófilos, células epiteliais e fibroblastos. Numa cicatrização normal, é atingido um equilíbrio entre a biossíntese e a degradação de tecido novo mediado por apoptose e remodelação da matriz extracelular (A). Durante a cicatrização excessiva, a disfunção dos mecanismos reguladores leva à inflamação persistente, à síntese excessiva de colagénio ou à degradação ou remodelação deficiente da matriz extracelular (B).<sup>(4, 5)</sup>

A fase inflamatória tem início imediatamente após a lesão da pele quando é ativada a cascata de coagulação. Ocorre agregação plaquetar e são libertadas citocinas, nomeadamente o *platelet-derived growth factor* (PDGF), que estimulam a quimiotaxia de macrófagos e neutrófilos. Após 48 a 72 horas o processo inflamatório dá lugar à fase proliferativa, que dura aproximadamente 3 a 6 semanas. Nesta fase as células vasculares e os fibroblastos são ativados. Os fibroblastos preenchem a lesão e selam a ferida, sintetizando tecido de granulação. Este tecido de granulação é composto por pró-colagénio, elastina, proteoglicanos e ácido hialurónico; estes componentes formam uma rede de reparação estrutural (*scaffold*) que permite o crescimento vascular.<sup>(18)</sup> Durante esta fase numa cicatrização normal o depósito de colagénio tipo 1 pelos fibroblastos locais predomina sobre a formação de colagénio do tipo 3.<sup>(24)</sup> Os miofibroblastos que contêm miofilamentos ( $\alpha$ -SMA e desmina) são responsáveis pela contração fisiológica da ferida. Uma vez encerrada a lesão a cicatriz imatura pode então passar para a fase final de maturação, que poderá durar alguns meses. Apesar de os detalhes deste processo complexo ainda não se encontrarem completamente esclarecidos, sabe-se que há um conjunto de moléculas sinalizadoras responsáveis pela regulação do processo de cicatrização a nível molecular, nomeadamente o TGF- $\beta$ , PDGF, VEGF, MAP, MMPs e TIMPs. Acredita-se que uma falha neste processo complexo leve à formação de cicatrizes hipertróficas.<sup>(18, 24)</sup>

Em situações de cicatrização normal durante o processo de reparação cicatricial os fibroblastos locais submetem-se a algumas alterações fenotípicas. Após a resposta inflamatória inicial os fibroblastos migram até à ferida, onde se tornam células estacionárias, transformando-se em miofibroblastos responsáveis pela síntese de uma matriz celular abundante em tecido conjuntivo. No entanto, após o encerramento da ferida, e ao entrarmos na fase de remodelação, uma grande parte destes miofibroblastos sofre apoptose ou regride ao seu fenótipo inicial de fibroblasto. O fibroblasto é a célula predominante em cicatrizes

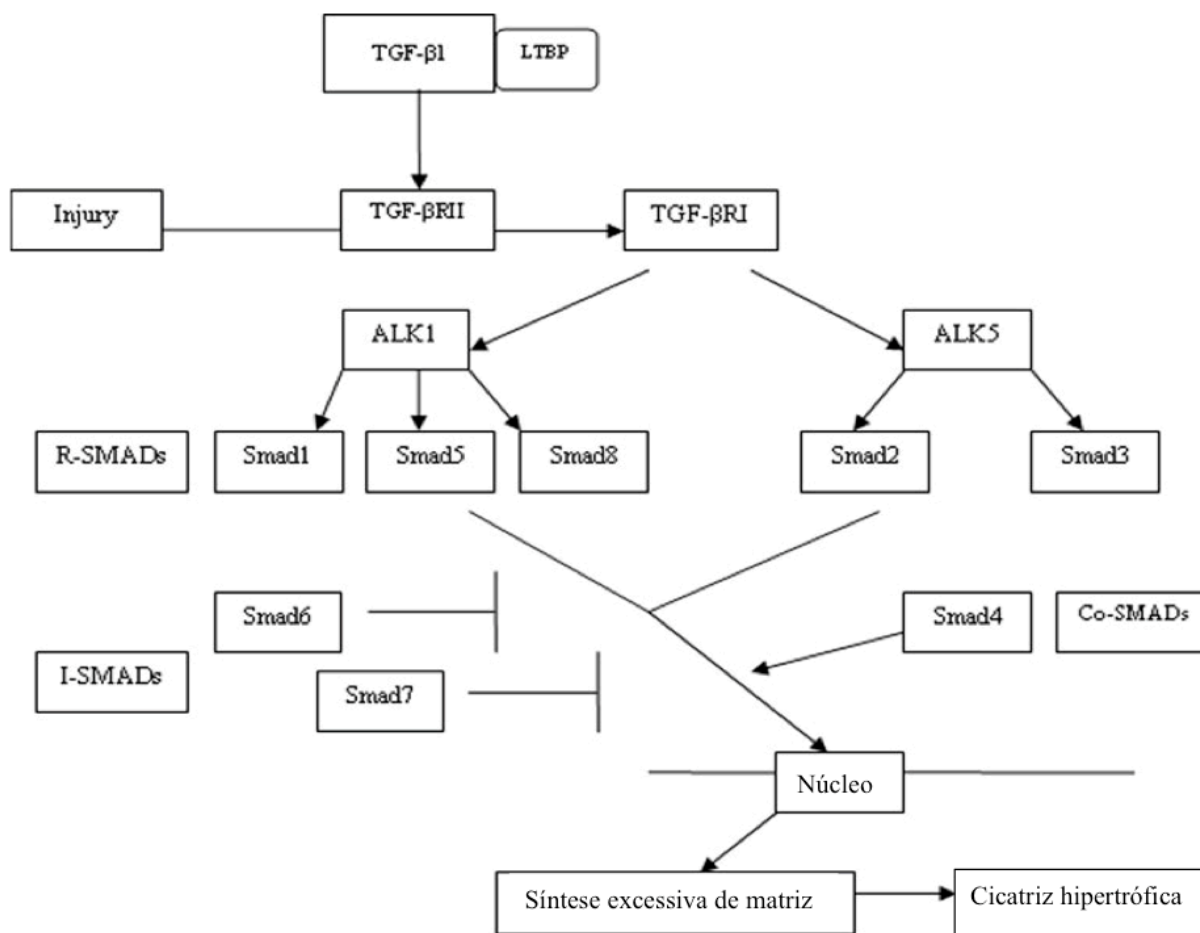
---

normais que se caracterizam por possuir taxa de síntese de colagénio moderada e diminuição no suprimento sanguíneo, quando comparado com a pele normal. Já as cicatrizes hipertróficas mostram uma população heterogénea de fibroblastos e miofibroblastos, que continuam a sintetizar tecido conjuntivo de forma desorganizada.<sup>(22)</sup>

Podemos pois dizer que as cicatrizes hipertróficas resultam assim de um processo de cicatrização fibroso patológico condicionado por anomalias nos mecanismos de regulação, regeneração e reparação tecidulares. São no fundo um distúrbio dermatoproliferativo em que ocorre um aumento anormal da proliferação e alterações na diferenciação dos fibroblastos. A cicatrização hipertrófica corresponde a um distúrbio da fase de remodelação, caracterizado por um reaparecimento de atividades associadas à fase proliferativa. Mas contrariamente à fase proliferativa inicial, esta resposta proliferativa secundária ou retardada caracteriza-se pela ausência de neutrófilos e macrófagos. Os mastócitos são as células inflamatórias predominantes na cicatriz hipertrófica e, surpreendentemente, não estão presentes em cicatrizes normais.<sup>(22)</sup> O mecanismo pelo qual os mastócitos promovem o desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas pode envolver a libertação de grânulos citoplasmáticos contendo triptase (enzima proteolítica) e histamina. Outro mecanismo potencial prende-se com a expressão de Conexinas pelos mastócitos. Estas proteínas da membrana plasmática são responsáveis pela formação de *gap junctions* que regulam interações intercelulares. A expressão da conexina-43 pelos mastócitos e fibroblastos, leva a crer que estes comuniquem entre si, podendo os mastócitos intensificar a proliferação de fibroblastos. A presença de mastócitos é também capaz de regular os fenómenos de contração tecidular, já que estas células são capazes de promover a diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, aumentar a síntese de colagénio, o que acaba por limitar a migração de fibroblastos.<sup>(22)</sup>

O TGF- $\beta$  e o PDGF são dois dos fatores de crescimento aos quais se tem atribuído um papel pró-fibrótico no desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas. O TGF- $\beta$  pertence à família das

proteínas morfogénicas do osso e activinas. O TGF- $\beta$  atua através da via de sinalização das proteínas Smad (proteínas transdutoras e efetoras intracelulares que funcionam como mediadores intracelulares da via do TGF- $\beta$ <sup>(25)</sup>). A interação em cadeia do TGF- $\beta$  ativado com o recetor do TGF- $\beta$  e a ativação da via de sinalização das Smad nos fibroblastos leva ao aumento da produção de matriz extracelular e da proliferação celular.<sup>(26, 27)</sup> Ao longo do tempo, algumas células podem criar *feedbacks* positivos autócrinos ao TGF- $\beta$  que levam à produção excessiva de matriz extracelular e à proliferação celular exagerada.



**Figura 5** - A via de sinalização das proteínas Smad do TGF- $\beta$ 1 contribui para a formação de cicatrizes hipertróficas. O recetor do TGF- $\beta$  consiste nas subunidades tipo I e tipo II. TGF- $\beta$ RI é ativado após o TGF- $\beta$ 1 se ligar ao TGF- $\beta$ RII. As R-Smads são posteriormente fosforiladas pela ALK1 e ALK5, duas isoformas do TGF- $\beta$ RI. As R-Smads ativadas ligam-se à Smad 4 e sofrem translocação nuclear agindo como fatores de transcrição. As I-Smads antagonizam os efeitos da R-Smads e Co-Smads.<sup>(7)</sup>

---

Por outro lado, o PDGF é produzido na fase inicial da cicatrização pelas plaquetas dos capilares danificados e do sangue coagulado. O aumento da produção de PDGF tem um efeito potenciador da proliferação dos fibroblastos, da produção de matriz extracelular e da indução da diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos.<sup>(26)</sup>

A formação excessiva de matriz extracelular não representa o único fator responsável pelas características clínicas das cicatrizes hipertróficas. De uma maneira geral, estas poderão resultar de um desequilíbrio entre a produção excessiva e a inadequada remodelação da matriz extracelular. As MMPs são proteinases dependentes de zinco responsáveis pela remodelação tecidual. A sua função é regulada por proteínas específicas, as TIMPs. A principal característica das MMPs é a clivagem proteolítica do colagénio e a degradação de outros elementos da matriz extracelular. A produção aumentada de MMPs poderá resultar no desequilíbrio entre a produção e degradação da matriz extracelular.<sup>(7)</sup>

A sinalização celular entre queratinócitos e fibroblastos é um importante componente no processo de formação de cicatrizes hipertróficas. Ghaffari et al <sup>(28)</sup> mostra que os queratinócitos libertam estratífina, responsável pela ativação de metaloproteinases da matriz que desempenham um papel importante nos fibroblastos locais e na reorganização da matriz extracelular.

Em suma, a formação das cicatrizes hipertróficas é multifatorial; o aumento da inflamação crónica que potencia uma resposta pró-fibrótica tanto pelo PDGF como pelo TGF- $\beta$ , o distúrbio da formação e remodelação da matriz extracelular bem como dos fenómenos de apoptose e diferenciação dos fibroblastos, e por último, as interações entre queratinócitos-fibroblastos e mastócitos-fibroblastos são os mecanismos atualmente conhecidos que intervêm da formação de cicatrizes hipertróficas.



### **3.5 – Tratamento**

As cicatrizes hipertróficas tornam-se evidentes em poucas semanas após a lesão, tendo um crescimento acentuado por 3 a 6 meses. Normalmente após uma fase estacionária de duração variável começam a regredir. A estabilização da lesão pode ou não acompanhar-se de limitações funcionais, mas quase sempre se caracteriza por algum grau de prejuízo estético.<sup>(29)</sup>

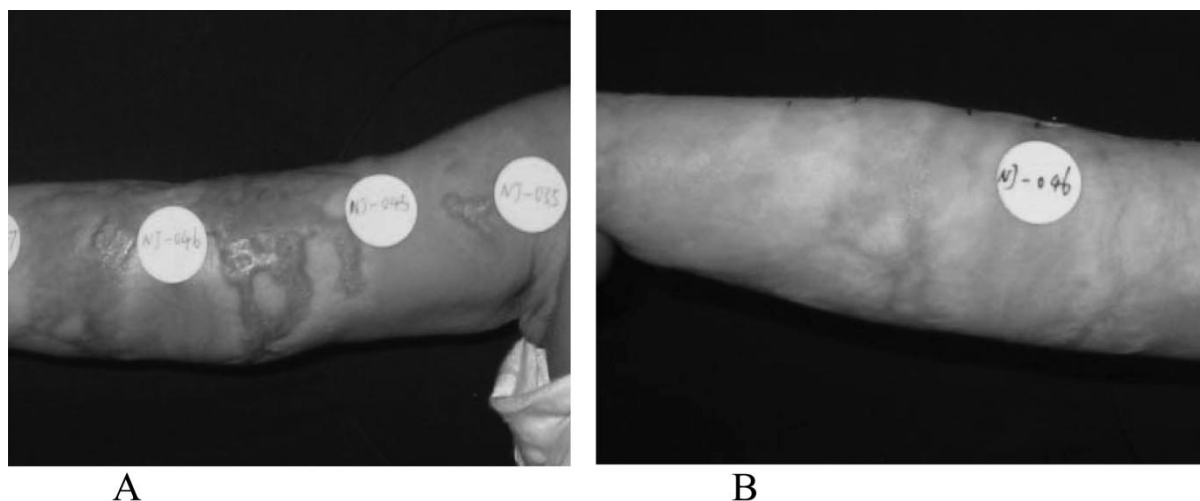
Uma das dificuldades do tratamento desta situação baseia-se na variabilidade da formação de cicatrizes hipertróficas de doente para doente, tornando-se extremamente difícil para os cirurgiões prever quais as cicatrizes que irão necessitar de tratamento ou quais se resolverão com o tempo. O tratamento atual das cicatrizes hipertróficas permanece demorado, caro e com poucas abordagens consistentes de sucesso. Porém, existe uma variedade de opções terapêuticas disponíveis para tratamento das cicatrizes hipertróficas, incluindo a excisão cirúrgica e o tratamento não cirúrgico.<sup>(7)</sup>

Cicatrizes hipertróficas que cursam com contracturas (especialmente em zonas articulares) e/ou que resultam em disfunção, têm indicação para tratamento cirúrgico.<sup>(29)</sup>

#### **3.5.1 – Tratamento profilático**

A prevenção da cicatrização patológica é sem dúvida mais eficaz do que o seu tratamento *a posteriori*. O atraso da epitelização mais do que 10 a 14 dias aumenta dramaticamente a incidência de uma cicatrização hipertrófica pelo que alcançar uma rápida epitelização é mandatório para evitar a formação de cicatrizes hipertróficas.<sup>(4)</sup> As queimaduras, por exemplo, se não estiverem cicatrizadas em 2 semanas têm indicação para serem enxertadas de modo a acelerar a cicatrização e prevenir a hipertrofia. O tratamento profilático consiste em diversos procedimentos: método de compressão, aplicação de folhas de silicone ou gel e aplicação de flavonoides.

## Método de compressão



**Figura 6** – Exemplo de uma cicatriz hipertrófica tratada pelo método de compressão no (A) antes do tratamento e (B) 6 meses após o início do tratamento.<sup>(1)</sup>

O tratamento por compressão tem sido o método conservador preferido tanto na profilaxia como no tratamento de cicatrizes hipertróficas desde a década de 70 do século XX. Atualmente, as vestes compressivas são predominantemente usadas na profilaxia de cicatrizes hipertróficas após queimaduras.<sup>(4)</sup> O mecanismo de ação não está totalmente compreendido; contudo, possíveis mecanismos são a diminuição da síntese de colagénio atribuível à limitação do suprimento sanguíneo, de oxigénio e nutrientes ao tecido cicatricial<sup>(4)</sup>, com consequente lesão isquémica e o aumento da apoptose dos miofibroblastos e da atividade das MMP.<sup>(26)</sup> A redução do suprimento sanguíneo leva à diminuição de  $\alpha_2$ -macroglobulina e o subsequente aumento da degradação do colagénio pela collagenase (normalmente inibida pela  $\alpha_2$ -macroglobulina).<sup>(18)</sup> É recomendado o uso de pressão contínua de 15 a 40 mmHg durante pelo menos 23 horas por dia por um período superior a 6 meses.<sup>(4)</sup> Porém, o método de compressão está limitado pela dificuldade em adequar a roupa à superfície lesada e pelo desconforto do doente.<sup>(4)</sup> A taxa de sucesso depende largamente da *compliance* do doente (tabela 4).<sup>(18)</sup>

## **Silicone em folha e em gel tópico**

A aplicação de elastómeros de silicone é um método não invasivo e estudado extensivamente na prevenção e tratamento de cicatrizes hipertróficas. O silicone em folhas atua aumentando a temperatura, hidratação (estrato córneo<sup>(26)</sup>) e talvez a pressão de oxigênio na cicatriz, tornando-a mais macia e plana.<sup>(30)</sup> Para além disso, diminui os níveis de TGF- $\beta$  e o número de mastócitos.<sup>(26)</sup> Este tratamento deve ser evitado em lesões ainda abertas, mas deve ser aplicado assim que a lesão encerrar. Mais de 60 produtos têm sido comercializados, incluindo folhas, tiras, géis, sprays e espumas de silicone.<sup>(30)</sup> É recomendado o uso das folhas de silicone durante mais de 12 horas por dia, por um período mínimo de 2 meses e com início 2 semanas após o encerramento da lesão. O gel de silicone é preferido para áreas em constante movimento, onde as folhas de silicone não conseguem estabilizar, devendo ser aplicado 2 vezes ao dia (tabela 4).<sup>(4)</sup>

## **Flavonoides**

Os flavonoides (quercetin e kaempferol) podem ser encontrados em cremes tópicos para cicatrizes, como Mederma<sup>®</sup> (Merz Pharmaceuticals, Greensboro, NC, USA) e Contractubex<sup>®</sup> (Merz Pharma, Frankfurt, Germany). Até agora, os estudos de eficácia destes cremes tópicos contendo flavonoides têm sido alvo de alguma controvérsia. Contudo, o quercetin, um bioflavonoide da dieta, demonstrou inibir a proliferação e contração dos fibroblastos, bem como a produção de colagénio.<sup>(4)</sup> Um estudo de Armour et al<sup>(26)</sup> sugere que estes efeitos são mediados através da inibição da expressão dos recetores I e II do TGF- $\beta$  e das Smad 2, 3 e 4 (tabela 4).

Tratamento	Modo de utilização	Indicações, comentários	eficácia e
<b>Profilaxia</b>			
Terapia de compressão	Pressão contínua (15-40mmHg) pelo menos 23h/dia $\geq$ 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxia</li> <li>• Sucesso controverso</li> <li>• Diminuição da <i>compliance</i> devido ao frequente desconforto do doente</li> </ul>	
Folhas de silicone	Iniciar 2 semanas após o encerramento da lesão, $\geq$ 12h/dia durante $\geq$ 2 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxia do desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas</li> <li>• Sem efeitos em cicatrizes hipertróficas maduras</li> </ul>	
Gel silicone	Iniciar 2 semanas após o encerramento da lesão, 2x/dia durante 2 meses		
Flavonoides	Por exemplo, o gel Contractubex (Merz Pharma, Frankfurt, Germany), gel Mederma (Merz Pharmaceuticals, Greensboro, USA). 2x/dia por um período de 4 a 6 meses com início 2 semanas após encerramento da lesão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitado à profilaxia do desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas</li> </ul>	

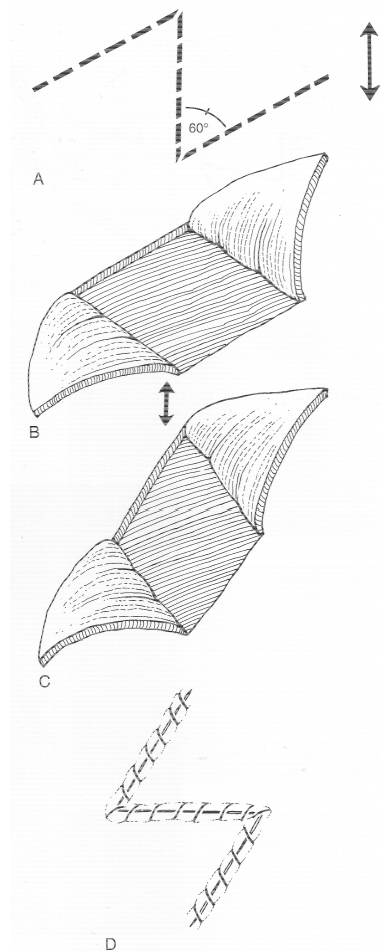
**Tabela 4** – Principais métodos profiláticos no tratamento de cicatrizes hipertróficas. (4, 6, 18, 29-32)

### 3.5.2 – Tratamento convencional

#### Cirurgia

A libertação das contracturas das cicatrizes melhora a função da articulação e acelera o processo de maturação de cicatrizes imaturas adjacentes. Cicatrizes hipertróficas pequenas e lineares podem ser tratadas por ressecção cirúrgica completa. A ressecção cirúrgica baseia-se numa técnica de libertação da tensão, recorrendo a plastias em Z ou em W. (29)

Relativamente aos materiais de sutura, o estudo efetuado por Lucky et al<sup>(33)</sup> demonstrou que as suturas absorvíveis e as não absorvíveis não diferem significativamente em relação à taxa de formação de cicatrizes hipertróficas faciais. Todavia, Durkaya et al<sup>(34)</sup> elaborou um estudo semelhante



**Figura 7** – Plastia em Z a 60° (2)

relativamente a cicatrizes hipertróficas formadas após esternotomia da linha média. Este estudo concluiu que o uso de suturas não absorvíveis diminui o risco de cicatrizes hipertróficas. Assim, a escolha de materiais de sutura depende do local da lesão, sendo as suturas não absorvíveis mais adequadas para locais de elevada tensão da pele como a parede torácica anterior (tabela 5).

## Corticóides

A administração de corticóides afecta um grande número de processos inflamatórios que influenciam a cicatrização. Os corticóides diminuem o número de mastócitos bem como a proliferação e contração dos fibroblastos. São responsáveis pelo aumento da apoptose dos fibroblastos.<sup>(26)</sup> Reduzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias e de fatores de crescimento pró-fibróticos como o TGF- $\beta$  e o PDGF. Os glicocorticóides interferem na síntese de colagénio tipo I e III (induzem a produção de colagenase através da inibição da  $\alpha_2$ -macroglobulina<sup>(26)</sup>). Para além disso, inibem a regeneração de capilares e do epitélio e reduzem os processos de contração.<sup>(10)</sup> Os corticóides têm sido usados no tratamento sob a forma de injeções intralesionais ou por aplicação tópica desde há várias décadas. Possuem ação imunomoduladora e anti-inflamatória ao reduzirem citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e enzimas inflamatórias, o que justifica a sua utilização na prevenção e tratamento de cicatrizes hipertróficas.<sup>(10)</sup> As taxas de resposta são no entanto altamente variáveis, com taxas de sucesso entre os 50 a 100%, enquanto que a taxa de recorrência varia de 9 a 50%.<sup>(4)</sup> Os efeitos secundários incluem: atrofia dérmica, telangiectasia, hipopigmentação<sup>(30)</sup> e dor no local da injeção. Esta última pode ser evitada pela administração de um anestésico (tópico ou por injeções à volta da cicatriz).<sup>(4)</sup> O acetato de triamcinolona, em concentrações de 10 a 40 mg/mL (dependendo do local da lesão) é o corticóide mais utilizado.<sup>(30)</sup> A administração de crioterapia imediatamente antes das injeções facilita o

---

procedimento ao tornar a pele mais macia. A combinação de crioterapia com injeções de corticóides melhora os resultados mais do que cada modalidade *per si*, apesar de a hipopigmentação ser um efeito secundário comum. São administradas duas ou três injeções por mês, durante seis ou mais meses. As injeções de corticóides são mais eficazes quando combinadas com cirurgia e quanto mais cedo a sua administração, maior a taxa de sucesso (tabela 5).<sup>(30)</sup>

### **Crioterapia**

A crioterapia (congelamento de tecido cicatricial) é utilizada em monoterapia de cicatrizes hipertróficas bem como em combinação com outros tratamentos, como a injeção intralesional de corticóides. Foi demonstrado que após um tratamento intralesional é possível reduzir o volume da cicatriz em mais de 50% mas para bons resultados, são necessárias até 20 sessões de tratamento.<sup>(6)</sup> O congelamento da crioterapia induz isquemia da microcirculação. O resultado da anóxia é a destruição celular que promove a diminuição da cicatriz. A tendência para a normalização na estrutura do colagénio após o tratamento sugere a recuperação da síntese normal de colagénio. Alguns dos efeitos secundários desta técnica incluem dor, atrofia e hipopigmentação (tabela 5).<sup>(6)</sup>

### **Radioterapia**

Raios X superficiais, terapia por feixes de electrões (radiação *electron-beam*) e braquiterapia de baixa ou alta dose têm sido usados com bons resultados em protocolos de redução cicatricial, primariamente como adjuvante à excisão cirúrgica. Pensa-se que os efeitos da radiação são mediados através da inibição da neovascularização e da proliferação de fibroblastos, resultando na diminuição da produção de colagénio. A radiação por feixes de electrões é geralmente iniciada 24 a 28h após a excisão da cicatriz, sendo a dose total limitada

a 40 Gy durante as várias administrações, de modo a prevenir efeitos secundários como hipo e hiperpigmentação, eritema, telangiectasia e atrofia. Todavia a radiação está associada ao risco aumentado de carcinogénese, particularmente em áreas como a mama ou a tiróide, pelo que o seu uso deve ser prudente.<sup>(4)</sup> Ogawa et al<sup>(35)</sup> recomenda tratar cicatrizes hipertróficas intratáveis e com alta taxa de recorrência com 20 Gy em 4 frações durante 4 dias. Aconselha também o tratamento do lóbulo da orelha com 10 Gy em 2 frações durante 2 dias. A eficácia da radioterapia como adjuvante pós-operatório varia entre 65 e 99% em relação à excisão cirúrgica simples (tabela 5).<sup>(18)</sup>

## **Laser**

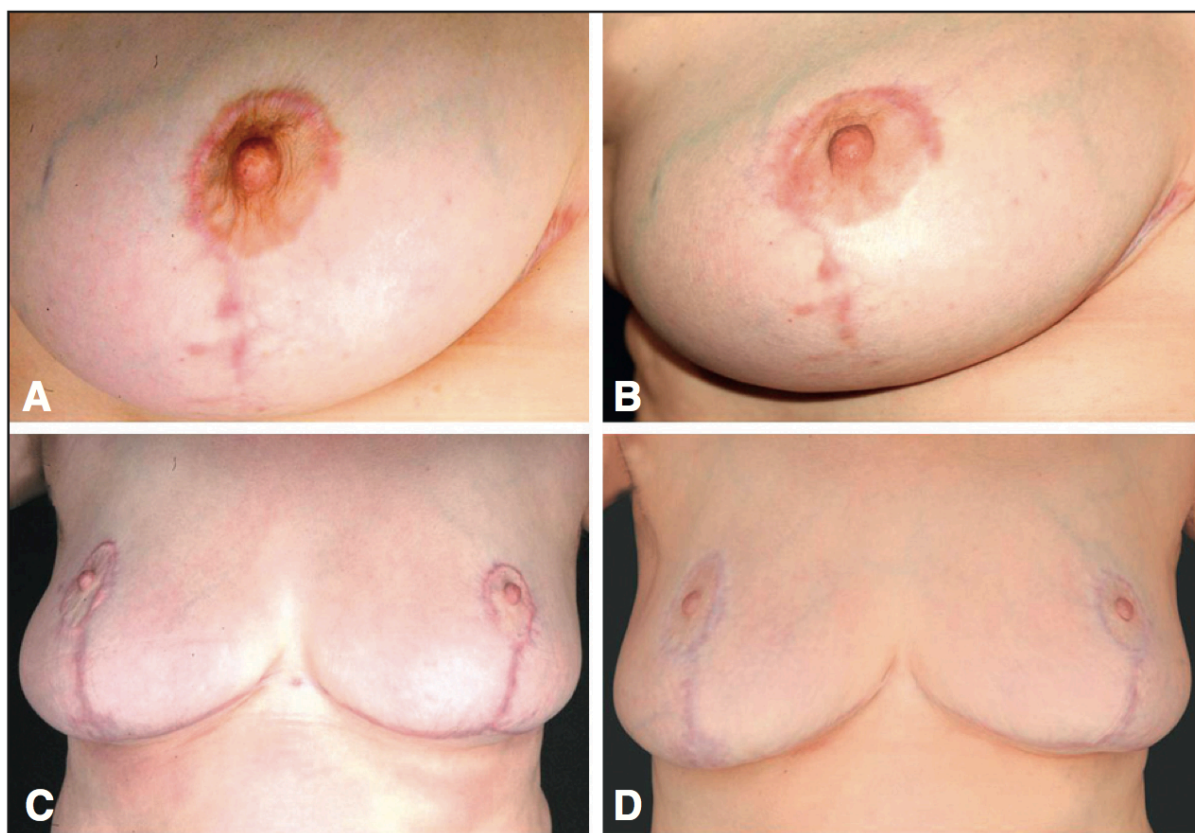
Há cada vez maior consenso de que a terapia a laser tem um papel no tratamento de cicatrizes hipertróficas. Contudo a variedade de lasers e a falta de evidência de nível I sugere que o seu papel ainda não está bem definido.<sup>(32)</sup> Um dos efeitos secundários mais comuns da aplicação de laser é o risco de púrpura prolongada após o tratamento.<sup>(36)</sup>

O laser Nd:YAG (*neodymium-doped yttrium aluminum garnet*) é usado no tratamento de cicatrizes faciais resultantes de acne, estando associado a desconforto mínimo e à ausência de convalescença. Globalmente a limpeza cicatricial ronda os 81% após 2.4 tratamentos usando frequência de longo pulso do laser Nd:YAG. As cicatrizes faciais mostraram o melhor resultado, chegando até 94% de melhoria após 2 tratamentos. Está demonstrado que o laser Nd:YAG é altamente eficaz no tratamento de cicatrizes hipertróficas e que os resultados não são influenciados pela idade do doente, origem e complexidade da cicatriz.<sup>(32)</sup>

O *pulsed dye laser* é eficaz no melhoramento de cicatrizes hipertróficas em termos de textura, eritema, dor e prurido. Foi demonstrada uma melhoria de 57% após o primeiro tratamento e de 83% após o segundo tratamento para cicatrizes hipertróficas cirúrgicas e traumáticas.

Estudos bioquímicos recentes sugerem que o *pulsed dye laser* de 585 nm modifica as vias de sinalização que favorecem a degradação de colagénio e a apoptose de fibroblastos.<sup>(18)</sup>

O *pulsed dye laser* em longos pulsos (595 nm) e a *intense pulsed light* são igualmente eficazes no tratamento da aparência das cicatrizes hipertróficas cirúrgicas. Para além disso, a *intense pulsed light* oferece um novo método no tratamento de cicatrizes hipertróficas ao minimizar o risco de púrpura.<sup>(36)</sup>



**Figura 8** – Redução de cicatrizes hipertróficas antes (A e C) e depois (B e D) do tratamento combinado de *pulsed dye laser* com corticóides intralesionais.<sup>(8)</sup>

Foi encontrada baixa evidência na eficácia de outros lasers (laser não ablativo fraccionado 1540 nm; laser CO<sub>2</sub> 10600 nm; laser Nd:YAG 532 nm; e laser erbium:YAG 2940 nm).<sup>(32)</sup>

Em suma, o *pulsed dye laser* de 585 nm permanece o tratamento laser *standard* mais aceite no tratamento de cicatrizes hipertróficas (tabela 5).<sup>(32)</sup>



Tratamento	Modo de utilização	Indicações, comentários e eficácia
Terapêuticas convencionais		
Corticóides	Injeções intralesionais de Triamcinolona (10-40mg/mL) uma ou duas injeções por mês durante um período $\geq 6$ meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinação com cirurgia, PDL e crioterapia</li> <li>• Efeitos secundários comuns: atrofia da pele e da gordura subcutânea, telangiectasias</li> </ul>
Crioterapia	Contacto/spray gelado com nitrogénio líquido em ciclos de 10-20s de congelamento-descongelamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globalmente com boa eficácia</li> <li>• Limitada a cicatrizes pequenas</li> <li>• Efeitos secundários comuns: aparecimento de bolhas e dor</li> </ul>
Cirurgia	Excisão com encerramento linear, livre de tensão ou com enxertos de pele ou recorrendo a retalhos locais (plastia em Z ou em W)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficaz na terapia das cicatrizes hipertróficas</li> <li>• Taxa de recorrência baixa</li> </ul>
Radioterapia	Raios-x superficiais, dosagens de 15-20 Gy e limite total de 40 Gy. Acima de 5-6 sessões no período imediato pós-operatório	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globalmente com boa taxa de eficácia como adjuvante após excisão cirúrgica</li> <li>• Efeitos secundários comuns: potencial risco de malignidade/carcinogénese</li> </ul>
Terapia a laser	<i>Dye laser</i> em pulsos curtos (585-nm PDL) com doses variando entre 6.0 a 7.5 J/cm <sup>2</sup> (áreas de 7mm) ou entre 4.5 a 5.5 J/cm <sup>2</sup> (áreas de 10mm), 2 a 6 tratamentos a cada 2 a 6 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excelente opção terapêutica para cicatrizes hipertróficas jovens</li> </ul>

**Tabela 5** – Métodos convencionais no tratamento de cicatrizes hipertróficas. <sup>(4, 6, 18, 29-32)</sup>

---

### 3.5.3 – Novas perspectivas

#### Interferão - $\alpha 2b$

Pensa-se que os interferões (IFN) intervêm na inibição da síntese de colagénio pelos fibroblastos, mais especificamente de colagénio tipo I e III, sendo benéficos nas cicatrizes hipertróficas. Classificado como anti-viral, o IFN- $\alpha 2b$  é também conhecido por aumentar a produção de collagenase.<sup>(31)</sup> O IFN- $\alpha 2b$  inibe a proliferação celular e a expressão de TGF- $\beta 1$ , mas sem induzir apoptose.<sup>(37)</sup> Para além disso, o mecanismo de ação do IFN- $\alpha 2b$  envolve também a diminuição da produção de histamina pelos mastócitos, a diminuição da atividade das TIMP1, a redução da síntese de colagénio e fibronectina e da contração cicatricial mediada pelos fibroblastos.<sup>(26)</sup> Lee et al<sup>(38)</sup> mostraram que apesar da combinação de IFN- $\alpha 2b$  com triamcinolona intralesional melhorar a aparência das cicatrizes, poderão surgir sintomas semelhantes a infeção por influenza. A injeção de cicatrizes hipertróficas 3 vezes por semana com IFN- $\alpha 2b$  revelou melhorias significativas no aspeto da cicatriz e uma diminuição sustentada dos níveis de TGF- $\beta$  no soro (tabela 6).<sup>(4)</sup>

#### Bleomicina

A bleomicina é um agente anti-neoplásico e um antibiótico citotóxico comumente usado no tratamento de verrugas plantares recalcitrantes.<sup>(6)</sup> O seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese de colagénio ao diminuir a estimulação pelo TGF- $\beta 1$ . Após a administração de três a cinco injeções intralesionais no período de um mês, foi observada uma taxa completa de regressão de cerca de 69,4% e melhoria na maleabilidade, redução do eritema, prurido e dor.<sup>(4)</sup> A hiperpigmentação e a atrofia dérmica poderão surgir da sua aplicação mas efeitos tóxicos sistémicos resultantes da sua administração intralesional são incomuns.<sup>(39)</sup>

## 5-FU

O 5-fluorouracilo (5-FU) é um análogo da pirimidina usado como anti-neoplásico na quimioterapia.<sup>(40)</sup> O 5-FU é convertido intracelularmente na sua forma ativa intervindo diretamente no aumento da apoptose dos fibroblastos através da inibição da síntese de DNA, preferencialmente em células de proliferação e metabolização rápida.<sup>(4)</sup> A aplicação de 5-FU intralesional (50mg/mL, duas a três vezes por semana) parece reduzir as cicatrizes e previne a atrofia e telangiectasia que ocorrem na aplicação repetida de corticóides. A combinação de 5-FU com a injeção de corticóides e com o *pulsed dye laser* produz melhores resultados do que a aplicação isolada de corticóides e do que a combinação de corticóides com 5-FU.<sup>(30)</sup> Os efeitos secundários incluem dor, ulceração e sensação de queimadura. O tratamento intralesional de 5-FU tem vindo a ser usado no tratamento de cicatrizes hipertróficas inflamadas tendo obtido boa eficácia e segurança (tabela 6).<sup>(4)</sup>

## Silenciamento Smad 2

O TGF- $\beta$  tem uma via de sinalização única que é transmitida pelas proteínas Smad. Durante a progressão da cicatriz hipertrófica ocorre um aumento de produção das proteínas Smad2 e dos níveis de TGF- $\beta$ . Deste modo, o silenciamento da expressão génica da Smad2 levará ao bloqueio da via de sinalização do TGF- $\beta$  e assim poderá prevenir ou reduzir a formação de cicatrizes hipertróficas. A utilização de RNA de interferência contra as Smad2 *in-vitro* demonstrou eficácia na diminuição da produção das Smad2 e na inibição da produção de colagénio I e III.<sup>(41)</sup>

Tratamento	Modo de utilização	Indicações, comentários	eficácia e
Terapêuticas emergentes			
Interferão	Injeção intralesional de INF- $\alpha$ 2b (1.5-2 x 10 <sup>6</sup> IU) duas vezes ao dia por mais de 4 dias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresenta eficácia comprovada em estudos clínicos</li> <li>• Efeitos secundários comuns: sintomas de resfriado comum a partir da toma das injeções</li> </ul>	
5-FU	Injeção intralesional de 5-FU 50mg/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globalmente com boa eficácia</li> <li>• Efeitos secundários comuns: anemia, leucopenia, trombocitopenia; necessário monitorização do hemograma</li> <li>• Contra-indicação em grávidas e doentes com supressão medular</li> </ul>	

**Tabela 6** – Principais métodos emergentes no tratamentos de cicatrizes hipertróficas. <sup>(4, 6, 18, 29-32)</sup>

### 3.5.4 – Estratégia terapêutica mais utilizada atualmente

Atualmente o tratamento de cicatrizes hipertróficas é desafiante e controverso e o grande número de opções terapêuticas reflete a fraca qualidade de pesquisas sobre este tema.<sup>(30)</sup> A tabela 7 sumariza a estratégia terapêutica mais utilizada analisando as taxas de resposta e recorrência dos vários métodos terapêuticos e propõe a divisão dos vários tratamentos em prevenção, primeira e segunda linha.<sup>(30)</sup>

Tratamento	Taxa de resposta (%)	Taxa de recorrência (%)	Comentários
Prevenção			
Folhas de silicone no cuidado pós-cirúrgico	0 - 75	25 - 36	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponíveis em múltiplas preparações</li> <li>• Tolerado por crianças</li> <li>• Método caro</li> <li>• Deve ser evitado em lesões abertas</li> </ul>
Injeção pós-cirúrgica de corticóides	ND	0 - 100	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode causar hipopigmentação, atrofia e telangiectasias.</li> </ul>
Tratamento de 1ª Linha			
Crioterapia	50 - 76	0% aos 32 meses <sup>(6)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Útil em pequenas lesões</li> <li>• Fácil aplicação</li> <li>• Poderá causar hipopigmentação e dor</li> </ul>
Injeção intralesional de corticóides	50 - 100	9 - 50	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método Barato</li> <li>• Necessita de múltiplas injeções</li> <li>• Poderá causar desconforto, atrofia e telangiectasias</li> </ul>
Elastómeros de silicone	50 - 100	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponíveis em múltiplas preparações</li> <li>• Tolerado por crianças</li> <li>• Método caro</li> <li>• Deve ser evitado em lesões abertas</li> </ul>
Método de compressão	90 - 100	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método pouco dispendioso</li> <li>• Difícil aderência</li> </ul>

Tratamento alternativo ou de 2ª Linha			
Cirurgia	ND	50 - 100	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessário tratamento pós-cirúrgico imediato para prevenção do reaparecimento de cicatrizes hipertróficas</li> </ul>
Combinação de crioterapia + injeção intralesional de corticóides	84	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poderá causar hipopigmentação</li> <li>• Ver benefícios individuais</li> </ul>
Combinação de cirurgia + corticóides + silicone	88% aos 13 meses	12,5% aos 13 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método caro e demorado</li> </ul>
<i>Pulsed dye laser</i>	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método caro</li> <li>• Resultados variáveis</li> </ul>
Radioterapia	56	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibição do crescimento local</li> <li>• Poderá causar cancro, hiperpigmentação, parestesias</li> </ul>
Combinação de cirurgia + radioterapia	76	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibição do crescimento local</li> <li>• Poderá causar cancro</li> </ul>

**Tabela 7**– Taxa de resposta e recorrência dos vários métodos terapêuticos das cicatrizes hipertróficas. Divisão dos tratamentos em prevenção, tratamentos de 1ª linha e de 2ª linha ou alternativos.<sup>(30)</sup> ND – não definido.

#### 4 – Discussão/ Conclusão

O presente trabalho baseou-se em uma revisão atualizada sobre epidemiologia, clínica, fisiopatologia, tratamento e prevenção das cicatrizes hipertróficas. O avanço do conhecimento sobre os fatores de risco pode modificar os padrões clássicos de tratamento. Seguindo a máxima de que é preferível prevenir complicações do que tratar problemas já estabelecidos, será importante identificar os doentes que beneficiarão de programas profiláticos (doentes de alto risco). O nomograma apresentado na figura 1 é um instrumento de fácil utilização que poderá ser integrado na prática clínica diária para estratificação do risco de determinado doente desenvolver uma cicatriz patológica. Ele proporcionará uma ajuda essencial na prevenção e na adoção de técnicas terapêuticas mais agressivas em doentes de alto risco. Contudo, o diagnóstico de cicatrizes hipertróficas mantém-se clínico e portanto, subjetivo, podendo variar de clínico para clínico. O desenvolvimento de novos métodos de identificação, por exemplo através de biomarcadores, seria importante para a caracterização objectiva de cicatrizes hipertróficas. As cicatrizes hipertróficas são dinâmicas e expressam diferentes cortes histológicos, moléculas de sinalização celular e tipos celulares, dependendo da fase de desenvolvimento. Com isto, algumas descrições poderão ser discrepantes em relação à descrição microscópica da cicatriz hipertrófica. Para além disso, o diagnóstico de cicatrizes hipertróficas tem um papel muito importante na exclusão do diagnóstico de tumores malignos. Dermatofibrossarcoma protuberans, carcinoma basocelular e fibroblastoma celular gigante são alguns dos tumores frequentemente confundidos com cicatrizes hipertróficas.<sup>(42,</sup>

43)

Os mastócitos são as células inflamatórias que comandam a fibrose excessiva presente nas cicatrizes hipertróficas através das comunicações intercelulares, as *gap junctions*. Atualmente, prevenir a cicatrização hipertrófica é um desafio cirúrgico. A eliminação da acumulação de

---

mastócitos após o encerramento da lesão, prevenindo assim, as comunicações celulares entre mastócitos e fibroblastos poderá ser a próxima abordagem na prevenção de cicatrizes hipertróficas. Com uma imensidão de possíveis mecanismos traumáticos, atrasos na cicatrização e variações na fisiologia de cada indivíduo, a compreensão plena e controlo da fisiopatologia não é tarefa fácil.

O objetivo final do tratamento será o de obter uma cicatrização que se aproxime do tecido original normal sob os pontos de vista estético, mecânico e funcional. No entanto não existe um tratamento definitivo ou uma estratégia de prevenção suficientemente eficaz para as cicatrizes hipertróficas. A descoberta de que os inibidores do recetor do PDGF poderão prevenir o desenvolvimento de fibrose sugere que a inibição da fibrose e não apenas da inflamação seja essencial para um tratamento de sucesso.<sup>(26)</sup> O bloqueio das vias de sinalização do TGF- $\beta$ , os seus recetores e transdutores de sinal (Smads), poderá teoricamente suprimir a proliferação excessiva de fibroblastos e a produção de colagénio, melhorando assim as cicatrizes hipertróficas previamente formadas.<sup>(26)</sup> No futuro, o estudo de variantes genéticas associadas ao aparecimento de cicatrizes hipertróficas poderá ser útil para uma intervenção precoce e o desenvolvimento de terapêuticas preventivas.

Estamos a aproximar-nos de um conhecimento mais preciso em relação à limitação da resposta inflamatória e fibrótica, sem prejuízo da cicatrização, reconhecendo o valor da apoptose na remodelação da matriz extracelular e a caracterização dos fibroblastos na cicatrização celular. Enquanto isso vamos utilizando as diversas armas terapêuticas expostas atrás e que autores como Ogawa et al<sup>(29)</sup> colocaram em algoritmo (ver anexo I) em função das dimensões da lesão e da radicalidade do tratamento.



## **Agradecimentos**

À Doutora Sara Elvira Castendo Ramos pela constante orientação, disponibilidade e apoio, fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor António José da Silva Bernardes, pela orientação e eterna boa disposição.

A toda a minha família e amigos próximos, por sempre me acompanharem em mais uma etapa.

---

## Referências bibliográficas

1. Li-Tsang CW, Zheng YP, Lau JC. A randomized clinical trial to study the effect of silicone gel dressing and pressure therapy on posttraumatic hypertrophic scars. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association.* 2010;31(3):448-57.
2. Mathes SJ, Hentz VR. *Plastic Surgery: Saunders Elsevier*; 2006.
3. Xi-Qiao W, Ying-Kai L, Chun Q, Shu-Liang L. Hyperactivity of fibroblasts and functional regression of endothelial cells contribute to microvessel occlusion in hypertrophic scarring. *Microvascular research.* 2009;77(2):204-11.
4. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Molecular medicine.* 2011;17(1-2):113-25.
5. Pellard S. Epidemiology, aetiology and management of abnormal scarring: a review of the literature. *Journal of wound care.* 2006;15(1):44-8.
6. Bloemen MC, van der Veer WM, Ulrich MM, van Zuijlen PP, Niessen FB, Middelkoop E. Prevention and curative management of hypertrophic scar formation. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries.* 2009;35(4):463-75.
7. Zhu Z, Ding J, Shankowsky HA, Tredget EE. The molecular mechanism of hypertrophic scar. *Journal of cell communication and signaling.* 2013;7(4):239-52.
8. Goppold A, Kaune KM, Buhl T, Schon MP, Zutt M. 595nm pulsed dye laser combined with intralesional corticosteroids in hypertrophic symptomatic scars following breast reduction surgery. *European journal of dermatology : EJD.* 2011;21(2):262-3.
9. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, Ferreira JA, Niessen FB. Formation of hypertrophic scars: evolution and susceptibility. *Journal of plastic surgery and hand surgery.* 2012;46(2):95-101.
10. van der Veer WM, Ferreira JA, de Jong EH, Molema G, Niessen FB. Perioperative conditions affect long-term hypertrophic scar formation. *Annals of plastic surgery.* 2010;65(3):321-5.
11. Gangemi EN, Gregori D, Berchiolla P, Zingarelli E, Cairo M, Bollero D, et al. Epidemiology and risk factors for pathologic scarring after burn wounds. *Archives of facial plastic surgery.* 2008;10(2):93-102.
12. Lawrence JW, Mason ST, Schomer K, Klein MB. Epidemiology and impact of scarring after burn injury: a systematic review of the literature. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association.* 2012;33(1):136-46.
13. Curran TA, Ghahary A. Evidence of a role for fibrocyte and keratinocyte-like cells in the formation of hypertrophic scars. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association.* 2013;34(2):227-31.
14. Wong LS, Martins-Green M. Firsthand cigarette smoke alters fibroblast migration and survival: implications for impaired healing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society.* 2004;12(4):471-84.
15. Knuutinen A, Kokkonen N, Risteli J, Vahakangas K, Kallioinen M, Salo T, et al. Smoking affects collagen synthesis and extracellular matrix turnover in human skin. *The British journal of dermatology.* 2002;146(4):588-94.

16. Thompson CM, Hocking AM, Honari S, Muffley LA, Ga M, Gibran NS. Genetic risk factors for hypertrophic scar development. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2013;34(5):477-82.
17. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Critical care*. 2007;11(4):R90.
18. Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2009;35(2):171-81.
19. van der Veer WM, Bloemen MC, Ulrich MM, Molema G, van Zuijlen PP, Middelkoop E, et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2009;35(1):15-29.
20. Li JQ, Li-Tsang CW, Huang YP, Chen Y, Zheng YP. Detection of changes of scar thickness under mechanical loading using ultrasonic measurement. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2013;39(1):89-97.
21. Engrav LH, Garner WL, Tredget EE. Hypertrophic scar, wound contraction and hyper-hypopigmentation. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2007;28(4):593-7.
22. Foley TT, Ehrlich HP. Through gap junction communications, co-cultured mast cells and fibroblasts generate fibroblast activities allied with hypertrophic scarring. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;131(5):1036-44.
23. Huang C, Akaishi S, Hyakusoku H, Ogawa R. Are keloid and hypertrophic scar different forms of the same disorder? A fibroproliferative skin disorder hypothesis based on keloid findings. *International wound journal*. 2012.
24. Gabriel V. Hypertrophic scar. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2011;22(2):301-10, vi.
25. Attisano L, Lee-Hoeflich ST. The Smads. *Genome biology*. 2001;2(8):REVIEWS3010.
26. Armour A, Scott PG, Tredget EE. Cellular and molecular pathology of HTS: basis for treatment. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2007;15 Suppl 1:S6-17.
27. Gabriel VA. Transforming growth factor-beta and angiotensin in fibrosis and burn injuries. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2009;30(3):471-81.
28. Ghaffari A, Li Y, Karami A, Ghaffari M, Tredget EE, Ghahary A. Fibroblast extracellular matrix gene expression in response to keratinocyte-releasable stratifin. *Journal of cellular biochemistry*. 2006;98(2):383-93.
29. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;125(2):557-68.
30. Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *American family physician*. 2009;80(3):253-60.
31. Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2013;39(12):1745-57.
32. Kim S, Choi TH, Liu W, Ogawa R, Suh JS, Mustoe TA. Update on scar management: guidelines for treating Asian patients. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(6):1580-9.

33. Luck RP, Flood R, Eyal D, Saludades J, Hayes C, Gaughan J. Cosmetic outcomes of absorbable versus nonabsorbable sutures in pediatric facial lacerations. *Pediatric emergency care*. 2008;24(3):137-42.
34. Durkaya S, Kaptanoglu M, Nadir A, Yilmaz S, Cinar Z, Dogan K. Do absorbable sutures exacerbate presternal scarring? *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*. 2005;32(4):544-8.
35. Ogawa R, Yoshitatsu S, Yoshida K, Miyashita T. Is radiation therapy for keloids acceptable? The risk of radiation-induced carcinogenesis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(4):1196-201.
36. Bellew SG, Weiss MA, Weiss RA. Comparison of intense pulsed light to 595-nm long-pulsed pulsed dye laser for treatment of hypertrophic surgical scars: a pilot study. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2005;4(4):448-52.
37. Xu SJ, Teng JY, Xie J, Shen MQ, Chen DM. [Comparison of the mechanisms of intralesional steroid, interferon or verapamil injection in the treatment of proliferative scars]. *Zhonghua zheng xing wai ke za zhi = Zhonghua zhengxing waike zazhi = Chinese journal of plastic surgery*. 2009;25(1):37-40.
38. Lee JH, Kim SE, Lee AY. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection. *International journal of dermatology*. 2008;47(2):183-6.
39. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Archives of facial plastic surgery*. 2006;8(6):362-8.
40. Robles DT, Berg D. Abnormal wound healing: keloids. *Clinics in dermatology*. 2007;25(1):26-32.
41. Yin L, Zhao X, Ji S, He C, Wang G, Tang C, et al. The use of gene activated matrix to mediate effective SMAD2 gene silencing against hypertrophic scar. *Biomaterials*. 2014;35(8):2488-98.
42. Ogawa R, Akaishi S, Hyakusoku H. Differential and exclusive diagnosis of diseases that resemble keloids and hypertrophic scars. *Annals of plastic surgery*. 2009;62(6):660-4.
43. Lim KR, Cho KH, Hwang SM, Jung YH, Kim Song J. Basal cell carcinoma presenting as a hypertrophic scar. *Archives of plastic surgery*. 2013;40(3):289-91.

**Anexo 1 – Algoritmo para o tratamento de cicatrizes hipertróficas proposto**

por Ogawa et al<sup>(29)</sup>

