

**SILVIA MANDELLO CARVALHAES**

**Faculdade de Medicina**

**TRATAMENTO DO QUELÓIDE DE LÓBULO DA ORELHA  
COM INFILTRAÇÃO DE TRIANCINOLONA  
(10 mg/ml, 20 mg/ml ou 40 mg/ml),  
RETIRADA CIRÚRGICA  
E COMPRESSÃO DA CICATRIZ**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Belo Horizonte**

**2008**

**SILVIA MANDELLO CARVALHAES**

**TRATAMENTO DO QUELÓIDE DE LÓBULO DA ORELHA  
COM INFILTRAÇÃO DE TRIANCINOLONA  
(10 mg/ml, 20 mg/ml ou 40 mg/ml),  
RETIRADA CIRÚRGICA  
E COMPRESSÃO DA CICATRIZ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Cirurgia

Área de Concentração: Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Andy Petroianu

Belo Horizonte

2008

**TRATAMENTO DO QUELÓIDE DE LÓBULO DA ORELHA COM  
INFILTRAÇÃO DE TRIANCINOLONA  
(10 mg/ml, 20 mg/ml ou 40 mg/ml),  
RETIRADA CIRÚRGICA  
E COMPRESSÃO DA CICATRIZ**

**AUTORA: SILVIA MANDELLO CARVALHAES**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. ANDY PETROIANU**

**GRAU: MESTRADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em cirurgia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Faculdade Federal de Minas gerais.

**DATA DA DEFESA: 21/07/2009**

Banca Examinadora

Prof. Dr. Andy Petroianu

Prof. Dr. Lydia Massako Ferreira

Prof. Dr. Armando Chiari Júnior

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitor: Prof. Dr. Ronaldo Tadêu Pena

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa : Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

### **FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretor:** Prof. Dr. Francisco José Penna

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

**Chefe do Departamento de Cirurgia:** Prof. Dr. Walter Antônio Pereira

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia:** . Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

### **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA**

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, João e Daisy,  
pela oportunidade de vida,  
evolução e incentivos constantes.

Aos meus avós, Luís e Lizete,  
pelo amor, carinho e dedicação.

“Fé inabalável só o é a que pode  
encarar frente a frente a razão, em  
todas as épocas da Humanidade.”

Allan Kardec

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Mauro, pelo extremo carinho, grande colaboração e apoio na confecção deste trabalho.

À equipe do Serviço de Cirurgia Plástica do IPSEMG, Dra. Diva Novy Chaves, Dra. Aline Correia Durão, Dra. Virgínea Pereira de Souza, Dr. Peterson Ottero, pela troca de conhecimentos e pelo apoio na confecção deste trabalho.

Dra. Virgínea Magalhães de Barros e Dra. Raquel Virgínea Lopes, pela amizade sincera, pelo auxílio na elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Edgard Rocha Silva, por todos os ensinamentos em Cirurgia Plástica e pela confiança em mim depositada sempre.

Ao Prof. Dr. Miguel Houri Neto, pelos valiosos ensinamentos estatísticos, essenciais à elaboração desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Francisco Ermelindo de Magalhães, responsável pelo laboratório do Setor de Testes Físicos, pelo auxílio na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Cláudio Monteiro Goulart Salve, pelas palavras de luz e apoio na confecção deste estudo.

Às minhas irmãs, Maria do Carmo, Maria Helena e Juliana, cunhados, Luís, Francisco e Antônio, e sobrinhos, Fred, Lu, Pedro e Bibi, pelo suporte constante em minha vida.

Aos amigos Galton e Cris, Heloísa, Liana, Lílian, Cláudia e Sonimar, pela ternura, ombro amigo e pelas palavras de solidariedade nos momentos difíceis.

# ÍNDICE GERAL

| TÓPICOS   | PÁGINAS   |
|---|-----------|
| DEDICATÓRIA .....   | V         |
| AGRADECIMENTOS .....  | VII       |
| ÍNDICE GERAL.....   | VIII      |
| ÍNDICE DE TABELAS.....  | X         |
| ÍNDICE DE FIGURAS .....   | XI        |
| LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....   | XII       |
| RESUMO.....   | XIV       |
| ABSTRACT.....   | XV        |
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1 ASPECTOS GERAIS .....   | 2         |
| 1.2 DEFINIÇÃO .....   | 2         |
| <b>2 OBJETIVOS .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>   | <b>9</b>  |
| 3.1 PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO DE CICATRIZES QUELOIDIANAS ..... | 17        |
| 3.2 PERÍODO DE SEGUIMENTO .....   | 17        |
| 3.3 REAÇÕES ADVERSAS .....  | 18        |
| 3.4 TRATAMENTO DE QUELÓIDES.....  | 19        |
| 3.4.1 Compressão cicatricial .....  | 20        |
| 3.4.2 Crioterapia.....  | 21        |
| 3.4.3 LASER.....  | 21        |
| 3.4.4 Placas gelatinosas de silicone.....   | 21        |
| 3.4.5 Radioterapia.....   | 22        |
| 3.4.6 Excisão cirúrgica .....   | 23        |
| 3.4.7 Tratamento com corticosteróide.....   | 23        |
| 3.5 CICATRIZAÇÃO .....  | 24        |
| 3.6 FUNÇÃO DE ALGUMAS CÉLULAS NO PROCESSO CICATRICIAL .....                           | 30        |
| 3.6.1 Plaquetas.....  | 30        |
| 3.6.2 Macrófagos .....  | 30        |
| 3.6.3 Mastócitos .....  | 31        |
| <b>4 MÉTODO .....</b>   | <b>32</b> |
| 4.1 PACIENTES .....   | 33        |
| 4.1.1 Critério de exclusão .....  | 36        |
| 4.2 CASUÍSTICA E MÉTODO.....  | 36        |
| 4.2.1 Mensuração da lesão .....   | 38        |
| 4.2.2 Utilização do corticosteróide .....   | 42        |
| 4.2.3 A retirada do quelóide.....   | 44        |
| 4.2.4 Dispositivo de pressão .....  | 44        |
| 4.2.5 Parâmetro de avaliação da recidiva.....   | 51        |
| 4.3 Análise estatística.....  | 52        |
| <b>5 RESULTADOS .....</b>   | <b>53</b> |
| 5.1 MEDIDAS DE VARIABILIDADE.....   | 55        |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.2 TESTE DE ASSOCIAÇÃO DE RESPOSTA.....   | 55        |
| 5.3 TESTE DO QUI AO QUADRADO COM CORREÇÃO DE FISHER .....  | 56        |
| <b>6 DISCUSSÃO .....</b>   | <b>60</b> |
| <b>7 CONCLUSÕES.....</b>   | <b>69</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>71</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>   | <b>78</b> |
| ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....   | 79        |
| ANEXO 2 – PARECER DA COEP .....  | 81        |
| ANEXO 3 - GRÁFICOS DE REGRESSÃO LINEAR CONSTRUÍDOS COM DADOS DA TABELA<br>8(AVALIAÇÃO DA FORÇA EXERCIDA PELO BRINCO DE PRESSÃO SOBRE A CICATRIZ DO<br>LÓBULO DA ORELHA)..... | 82        |
| ANEXO 4 – MEDIDAS DAS ESPESSURA DOS LÓBULOS DAS ORELHAS.....   | 84        |
| ANEXO 5 - RESPOSTAS INDIVIDUAIS DOS QUELÓIDES AO TRATAMENTO .....  | 85        |
| ANEXO 6 - RELAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIAS OBSERVADAS ( $F_O$ ) E ESPERADAS ( $F_E$ ).....  | 86        |
| ANEXO 7 - TESTE DO QUI AO QUADRADO .....   | 87        |

## ÍNDICE DE TABELAS

| <b>Tabelas</b>   | <b>Páginas</b> |
|--|----------------|
| Tabela 1 - Sumário de publicações do uso de triancinolona injetável em quelóides.....  | 10             |
| Tabela 2 - Aplicação intra-articular e intralesional de triancinolona em diferentes doses em relação à síndrome de Cushing.....    | 14             |
| Tabela 3 - Doses recomendadas da triancinolona para adultos e crianças.....  | 16             |
| Tabela 4 - Distribuição dos pacientes por grupos, de acordo com a concentração e a administração de triancinolona no quelóide..... | 37             |
| Tabela 5 - Distribuição dos pacientes de acordo com as dimensões dos 81 quelóides.....   | 40             |
| Tabela 6 - Medidas de variabilidade .....  | 41             |
| Tabela 7 - Volume infiltrado conforme o tamanho do quelóide .....  | 42             |
| Tabela 8 - Avaliação da força exercida pelo brinco de pressão sobre a cicatriz do lóbulo da orelha.....                            | 47             |
| Tabela 9 - Pressão exercida pelos brincos em mmHg.....   | 49             |
| Tabela 10 - Relação entre frequências observadas ( $f_o$ ) e esperadas ( $f_e$ ) (tabela de contigência).....                      | 55             |
| Tabela 11 - Taxa de recidiva = $3/61=5\%$ .....  | 57             |

## ÍNDICE DE FIGURAS

| <b>Figuras</b>  | <b>Páginas</b> |
|---|----------------|
| Figura 1 - Pacientes com quelóide de lóbulo da orelha, de forma aproximadamente esférica, antes do tratamento.....    | 35             |
| Figura 2 -Medidas dos diâmetros dos quelóides.....  | 39             |
| Figura 3 - Infiltração de triancinolona no quelóide do lóbulo da orelha, com seringa de 1 ml.....                     | 43             |
| Figura 4 - Brincos de pressão revestidos com material antialérgico, malha de algodão.....                             | 44             |
| Figura 5 - Máquina universal de ensaios eletromecânica para medir a pressão dos brincos.....                          | 45             |
| Figura 6 - Brinco de pressão colocado sobre o quelóide já tratado com infiltração de triancinolona e exérese.....     | 51             |
| Figura 7 - Recidiva parcial da cicatriz além dos limites da ferida inicial.....                                       | 57             |
| Figura 8 - Aspecto cicatricial no primeiro mês após a exérese de dois quelóides.....                                  | 58             |
| Figuras 9 - Aspecto cicatricial no terceiro mês após a ultima infiltração de triancinolona e exérese do quelóide..... | 58             |
| Figura 10 - Aspecto cicatricial um ano após o tratamento de quelóide.....   | 59             |
| Figura 11 - Regressão linear para brinco 1.....   | 82             |
| Figura 12 - Regressão linear para brinco1a.....   | 82             |
| Figura 13- Regressão linear para brinco 2.....  | 82             |
| Figura 14 - Regressão linear para brinco2a.....   | 83             |
| Figura 15 - Regressão linear para brinco 3.....   | 83             |
| Figura 16 - Regressão linear para brinco 3a.....  | 83             |

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

|                 |  |
|-----------------|--|
| ADP             | Difosfato de adenosina                                 |
| CE              | Corticosteróide  |
| CETEC           | Centro Tecnológico de Minas Gerais                     |
| cm <sup>2</sup> | Centímetro quadrado                                    |
| cm <sup>3</sup> | Centímetro cúbico                                      |
| CV              | Coefficiente de variação                               |
| D               | Diâmetro   |
| et al           | E outros   |
| F               | Força  |
| Fem             | Feminino   |
| fe              | Frequência esperada                                    |
| fo              | Frequência observada                                   |
| GC              | Glicocorticóide  |
| HHS             | Hipófise, hipotálamo, supra-renal                      |
| IC              | Intervalo de confiança                                 |
| IgE             | Imunoglobulina E                                       |
| IL              | Interleucina   |
| K               | Constante  |
| LASER           | Amplificação de Luz por Emissão Estimulada de Radiação |
| Masc            | Masculino  |
| µm              | Micrômetro   |
| mg              | Miligramas   |
| ml              | Mililitros   |
| mm              | Milímetros   |
| Hg              | Mercúrio   |
| N               | Newton   |
| NC              | Número de classes                                      |
| P               | Pascoal  |
| PMN             | Leucócitos polimorfonucleares                          |
| Quel            | Quelóide   |

|                 |  |
|-----------------|--|
| Rec             | Recorrência                              |
| SAS             | Sistema de Análise Estatística           |
| SUS             | Sistema Único de Saúde                   |
| TCN             | Triancinolona                            |
| TGF             | Fator transformador do crescimento       |
| TIM             | Inibidores teciduais das metaloproteases |
| TNF $\alpha$    | Fator de necrose tumoral alfa            |
| V               | Volume                                   |
| UFMG            | Universidade Federal de Minas Gerais     |
| $\bar{X} \pm s$ | Média mais ou menos desvio-padrão        |
| $X^2$           | Qui ao quadrado                          |
| %               | Porcentagem                              |

## RESUMO

Com o objetivo de estabelecer o melhor tratamento para o quelóide do lóbulo da orelha, foi realizado este estudo, que comparou a administração intralesional de triancinolona (TCN) nas concentrações de 10 mg/ml, 20 mg/ml ou 40 mg/ml complementadas com a retirada cirúrgica do quelóide. Foram estudados 46 pacientes consecutivos com 81 quelóides no lóbulo da orelha. Eles foram submetidos a infiltração de TCN nas concentrações de 40 mg/ml (2mg de TCN por mm<sup>3</sup> de lesão)(Grupo 1), 20mg/ml (1mg de TCN por mm<sup>3</sup> de lesão)( Grupo 2) e 10 mg/ml (0,5mg de TCN por mm<sup>3</sup> de lesão)( Grupo 3). Foram tratados quelóides primários e ou recidivados, com infiltração mensal durante três meses. Em seguida, os pacientes foram submetidos a exérese do quelóide e infiltração de TCN no quarto mês, seguida de mais duas infiltrações de TCN nos dois meses seguintes. Os quelóides foram medidos antes do tratamento, no seu maior diâmetro e altura, com paquímetro digital. A dose de TCN foi diretamente proporcional ao tamanho da cicatriz. Os pacientes usaram brincos de pressão após a operação durante quatro meses. O seguimento foi de 24 meses. A análise estatística permitiu concluir que a TCN nas concentrações de 20 mg/ml e 40 mg/ml foi eficaz para o tratamento combinado do quelóide, sem diferença entre essas concentrações. No entanto, os pacientes nos quais a TCN foi injetada a 10 mg/ml não tiveram involução satisfatória do quelóide e o estudo foi interrompido. O Grupo 1 que recebeu a TCN de 40 mg/ml apresentou como complicação reação anafilática (dois pacientes) e recidiva parcial do quelóide (outros dois pacientes). No Grupo 2 que recebeu TCN de 20 mg/ml, verificou-se infecção de ferida com recidiva de quelóide em um paciente e reação anafilática em outro. Concluindo, a combinação de infiltração intralesional mensal de TCN 20 mg/ml, exérese cirúrgica do quelóide e aplicação de dispositivo de pressão no lóbulo da orelha foi o melhor tratamento para quelóide localizado no lóbulo da orelha neste trabalho.

Palavras-chave: quelóides; triancinolona; cicatrização; operação.

Treatment of the ear lobe keloid with triamcinolone injections (10 mg/ml, 20 mg/ml or 40 mg/ml), keloid resection and local ear ring pressure

## **ABSTRACT**

The treatment of keloid is still controversial with no procedure clearly more effective than the others. With the purpose to establish the best treatment for ear lobe keloids, 46 consecutive patients with 81 ear lobe keloids were prospectively studied. The treatment protocol was as follows: 1- monthly intralesional injection of triamcinolone (TCN) for three months; 2- keloid resection at the fourth month along with intraoperative TCN injection; 3- local application of an ear ring pressure device for two months; 4- monthly injection of TCN for another two months after surgery. Patients were divided into three groups: Group 1 (20 patients with 33 keloids) received 40mg/ml (2mg/ mm<sup>3</sup> of lesion) TCN; Group 2 received 20mg/ml (1mg/ mm<sup>3</sup> of lesion)TCN (16 patients with 28 keloids); and Group 3 (0,5mg/ mm<sup>3</sup> of lesion)TCN (10 patients with 10 keloids) received TCN at 10mg/ml. Both primary and recurrent keloids were included in this series. TCN injection before surgery was aimed at shrinkage and softening of the lesion as well as to symptom relief. Dose application varied according to the lesion volume that was carefully measured with a digital millimeter gauge. Higher doses were used for large lesions. After surgery, an ear ring-like device was used with the purpose to keep the scar under a closing pressure above 24 mmHg for 4 months. The follow-up period was 24 months. Preoperative treatment response to TCN was defined as symptom improvement and lesion shrinkage and or softening. Group 3 was interrupted early in the study due to evident treatment failure when compared to Groups 1 and 2. Complications consisted of anaphylaxis in three patients, two in group 1 and one in Group 2, and one patient presented with wound infection in Group 2. Statistical analysis showed no difference in the results for Groups 2 and 3. Therefore, in this study the best treatment for ear lobe keloids was the use of intralesional injection of TCN 20 mg/ml for three months, followed by surgery and intraoperative TCN, local pressure device application for 4 months, and further monthly steroid injection at the surgical site for another 2 months.

Key words: keloid, treatment, surgery, triamcinolone, scar

## **1 INTRODUÇÃO**

---

## 1.1 Aspectos gerais

A pele é um órgão em constante contato com o meio ambiente, adaptada para suportar tensão e proteger os órgãos internos, mais frágeis. Quando lesada, a pele, reconstitui-se rapidamente por meio de uma cascata de eventos que culmina com a formação da cicatriz (STENN *et al.*, 1992). A qualidade dessa cicatriz depende da predisposição individual e de alterações no processo cicatricial de causas intrínsecas e extrínsecas, podendo levar a distúrbios cicatriciais e evoluir com variados graus de mudanças na pigmentação, vascularização, rigidez e espessura da pele, tornando-a inelástica, avermelhada, pruriginosa, dolorida, com deformidade estética e funcional. Esse quadro, dependendo de sua intensidade e dimensões, forma as cicatrizes hipertróficas e os quelóides (NIESSEN *et al.*, 1999).

Não se conhece todo o mecanismo da regulação cicatricial, particularmente na cicatrização anormal, em que parte do processo ocorre o distúrbio que mantém a cicatriz na fase de proliferação. O processo de reparo de uma ferida abrange um espectro de resultados, desde a ausência de cicatrização até as cicatrizes exuberantes.

## 1.2 Definição

O termo quelóide foi introduzido por Alibert, em 1802 (*apud* GOLDWYR, 1981), a partir da palavra grega *chele*, que significa garra de caranguejo, referindo-se ao formato das lesões, porém as primeiras referências a essa afecção podem ser encontradas em um papiro escrito aproximadamente 3.000 anos antes de Cristo (MURRAY; POLLACK; PINNELL, 1981).

Quelóides são cicatrizes, que respondem de maneira exagerada a uma lesão cutânea, cujo processo de reparo ultrapassa os limites da ferida inicial e invade a pele normal. Esses distúrbios geralmente aparecem 3 meses após a lesão cutânea, não regridem

espontaneamente, aparecem apenas em humanos e sua etiologia é incerta. No lóbulo da orelha a média de tempo de aparecimento é de cinco meses após o trauma.

A incidência da formação de quelóide é difícil de ser avaliada. Varia entre 4,5% e 16% nos negros, hispânicos e orientais, sendo aproximadamente 15 vezes mais freqüente em negros do que em brancos. A faixa etária em que esse processo é mais intenso varia entre 10 e 30 anos, sendo menos comum em crianças e idosos (URIOSTE; ARNDT; DOVER, 1999). Não há diferença de prevalência em relação ao sexo (O'SULLIVAN *et al.*, 1996).

A cicatriz queloidiana é caracterizada histologicamente pelo depósito desordenado de feixes espessos de colágeno, formando nódulos na derme, que são envolvidos por matriz extracelular mucinosa, abundante em eosinófilos, mastócitos, células plasmáticas e linfócitos. Essa estrutura é circundada por vasos sangüíneos ocluídos parcial ou totalmente por proliferação endotelial excessiva (BLACKBURN; COSMAN, 1966; KISCHER; WAGNER; PINDUR, 1989).

Quanto ao ciclo celular de fibroblastos dos quelóides, observa-se aumento na velocidade da divisão celular. Os fibroblastos da porção periférica do quelóide apresentam porcentagem mais alta de células com capacidade replicativa em relação à porção central. Esses dados indicam que as células da porção periférica do quelóide são responsáveis pela elevada proliferação tissular, causando crescimento expansivo a partir das margens da cicatriz queloidiana, com desenvolvimento semelhante a um tumor. A porção central é responsável pela fibrose, contendo células quiescentes e apoptóticas, sugerindo uma modulação diferencial das reações celulares por meio das vias de sinalização para proliferação ou morte celular programada. Os sintomas de dor e prurido apresentam variação entre os pacientes; e as queixas estéticas variam entre os grupos populacionais de diferentes etnias.

As cicatrizes quelóideas e as hipertróficas são, às vezes, de difícil distinção e esses termos têm sido utilizados indevidamente como sinônimos. A diferenciação se faz por meio de sua evolução clínica e histológica, além de terem respostas celulares diferentes à ação dos fatores de crescimento. A cicatriz hipertrófica é elevada, porém é circunscrita nos limites da ferida inicial. Ela surge durante o primeiro mês após o trauma, com prurido local e hiperemia, podendo regredir espontaneamente (PEACOCK; MADDEN; TRIER, 1970). Apresenta boa resposta à compressão e à massagem, tendendo a exibir melhor aspecto após sua exérese cirúrgica. Contratura cicatricial é freqüentemente observada na cicatriz hipertrófica e não aparece no quelóide. A contratura da pele é resultado do excesso de contração dos componentes da matriz extracelular pelos miofibroblastos dentro da ferida, levando a restrição de movimentos (TUAN; NICHTER, 1998).

Existe ainda a possibilidade de a cicatriz apresentar características comuns ao quelóide e à cicatriz hipertrófica. Essas cicatrizes se mantêm dentro das margens da ferida inicial, porém comportam-se como quelóide, sem tendência a regressão e apresentam recorrência após sua exérese. Alguns autores consideram as duas entidades como respostas diferentes a um mesmo processo de descontrole da cascata da cicatrização (McGROUTHER, 1994). Contudo, seu comportamento e suas características clínicas muito distintas fazem crer que são processos diferentes e sua abordagem também deve ser particularizada.

Existem variantes tumorais, que apresentam, em sua histologia, substratos de quelóide. (KUO; HU; CHAN, 1998). Entre essas afecções, destacam-se o dermatofibroma, o carcinoma basocelular e o sarcoma (RAQUENA *et al.*, 1996). Os componentes histológicos específicos dessas lesões são mesclados com nódulos de colágenos queloidianos dentro da derme. O sarcoma de Kaposi também pode conter componentes queloidianos mesclados com células neoplásicas, conhecido pelo nome de sarcoma de

Kaposi queloidiano (SCHWARTZ *et al.*, 1994). A possível teoria para explicar essas variantes tem por base o estímulo das citocinas nas células tumorais, que crescem e induzem os fibroblastos a produzirem colágeno, assim como no quelóide.

Ainda não se conseguiu explicar a predisposição de aparecimento de quelóides em algumas localizações, como o tórax anterior, o ombro, o lóbulo da orelha, a região superior do braço e a região mandibular. Por outro lado, a pálpebra, a genitália, a palma, a sola, a córnea e as mucosas são áreas menos propensas ao quelóide (KETCHUM 1977). Acredita-se que a evolução do quelóide se associe à tensão na ferida (SLÓBULODKIN, 1990). No lóbulo da orelha, essas cicatrizes predominam na região posterior, que aparentemente recebe a mesma tensão e mesmo trauma da parte anterior do lóbulo. Talvez o mecanismo do trauma, que geralmente ocorre na direção ântero-posterior, possa explicar essa diferença.

As cicatrizes queloidianas podem relacionar-se com agentes físicos, químicos, biológicos e endógenos, bem como mutações genéticas, respostas imunitárias e fatores emocionais. Nesse sentido, o desenvolvimento do quelóide é multifatorial, pois nenhuma causa isolada é suficiente para explicar a ocorrência desse distúrbio.

A lesão cutânea é o fator que antecede o desenvolvimento de todos os quelóides. Cabe, assim, ressaltar as operações, queimaduras, picadas de insetos, de injeção e de vacinas, colocação de brincos ou qualquer outro processo que resulte em inflamação da pele, como, por exemplo, a acne (KETCHUM; ROBSON; MASTERS, 1971). Ocorrência espontânea de quelóide também é descrita, todavia precisa ser melhor estudada.

Mutações do gene p53 relacionam-se com mais de 50% dos tumores malignos nos seres humanos, tendo em vista seu papel no controle de proliferação celular e apoptose. Esse gene também pode estar envolvido na cascata da cicatrização e contribuir para a formação de cicatrizes anômalas. Uma possível predisposição genética tem sido relatada

(LADIN *et al.*, 1998) e relacionada à associação entre quelóides e algumas síndromes genéticas (CIBIS *et al.*, 1982). Recente estudo (DE FELICE *et al.*, 2007) mostrou que fibroblastos derivados das cicatrizes queloidianas apresentam expressão aumentada do gene P63 pertencente à família do gene P53, com resposta exacerbada aos estímulos orgânicos envolvidos na cicatrização. É pertinente supor que o conhecimento dessa relação possa abrir novas fronteiras terapêuticas na Biologia Molecular, com vistas à prevenção e controle do quelóide

Relatos conflitantes existem a respeito do tipo de colágeno alterado; níveis normais a elevados do colágeno tipo I e III têm sido descritos (COHEN; DIEGELMAN; McCOY, 1977).

Vários estudos têm mostrado que o Fator *beta* transformador do crescimento TGF- $\beta$ 1 aparece elevado em quelóides (BETTINGER *et al.*, 1996; YOUNAI, 1994). Ele é uma das principais citocinas que estimulam a produção do colágeno e de outros componentes da matriz extracelular, assim como a proliferação celular. O TGF- $\beta$ 1 tem importante papel na gênese dessas doenças, pois é um potente estimulante da matriz do tecido conectivo, principalmente do colágeno, atuando nos receptores da membrana dos fibroblastos e desencadeando mecanismos de fosforilação, que levam à produção de substâncias que regulam a cicatrização (TUAN; NICHTER, 1998).

Cicatrizes queloidianas são respostas anormais ao processo de cicatrização e permanecem um problema terapêutico até hoje. Embora o tema seja estudado desde 1802 e a literatura sobre o assunto seja ampla, não existe ainda um protocolo definitivo de tratamento, razão que motivou o tema para esta pesquisa.

## **2 OBJETIVOS**

---

- Avaliar a eficácia do tratamento do quelóide de lóbulo da orelha, com infiltração de triancinolona em diversas concentrações e sua subsequente exérese, complementado com compressão cicatricial.
- Verificar a melhor dose terapêutica de triancinolona (TCN) injetável em quelóide de lóbulo da orelha.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

---

A corticoterapia é considerada o tratamento padrão para o quelóide há anos (URIOSTE; ARNDT; DOVER, 1999) e diferentes corticosteróides (CE) já foram empregados em seu tratamento (KETCHUM; ROBSON; MASTERS, 1971) (TABELA 1).

TABELA 1

Sumário de publicações do uso de triancinolona injetável em quelóides

| <b>Referências</b>                                     | <b>Tipo e localização de cicatriz</b>                      | <b>Nº de pacientes</b> | <b>Concentração e período da droga</b>   | <b>Limitações do trabalho</b>  |
|--|--|------------------------|--|--|
| Griffith (1966) Plast e Reconst Surg.                  | Quelóide em várias localizações.                           | 41                     | TCN. 10 mg/ml.<br>1ª grupo com TCN.<br>2ª exérese com TCN peroperatoria.<br>3ª exérese TCN pós-operatória.                             | Não houve medida objetiva.<br>Não apresentou estudo estatístico.<br>Não apresentou critérios para avaliar melhora da cicatriz. |
| Ketchum,Robson e Masters (1971) Plast e Reconst. Surg. | Quelóide e cicatriz hipertrófica em várias localizações .  | 500                    | TCN/mensal<br>Dose e concentração administrada de acordo com tamanho da lesão.   | Não houve medidas objetivas, período de seguimento ou estudo estatístico.<br>Não estudou parâmetro de melhora da cicatriz.     |
| Chowdri, Mattoo e Darzi (1999) Aust NZ J Surg.         | Quelóide e cicatriz hipertrófica em diversas localizações. | 58                     | TCN/semanal e mensal.<br>Após a exérese cirúrgica a TCN foi administrada dose conforme referência de Ketchun, Robson e Masters (1971). | Não houve medidas objetivas.<br>Adotou parâmetro de recidiva para avaliar eficiência do tratamento.                            |
| Akoz <i>et al.</i> (1994) Plast Reconst Surg.          | Quelóide no lóbulo da orelha, terço superior.              | 12                     | TCN (20-40 mg/ml)<br>Não relatou volume<br>Realizada exérese da lesão e TCN pós-operatória.  | Não houve medidas objetivas.<br>A dose não foi padronizada.<br>Não apresentou critérios de recorrência.                        |

A triancinolona é empregada para o tratamento de cicatrizes queloidianas desde 1966 (FERGUSON, 1994; GRIFFITH, 1966) e tornou-se um dos corticóides mais usados nessa terapêutica (BABIN; CEILLEI, 1979; GRIFFITH; MONROE; McKINNEY, 1970).

A corticoterapia intralesional é o tratamento de escolha na abordagem inicial do quelóide. As infiltrações podem ser isoladas, com percentual de recorrência de 9% a 50% (KIIL; 1977), ou combinadas com outras modalidades terapêuticas. A ressecção da lesão é a associação mais utilizada à corticoterapia (MURRAY, 1993). O corticóide é infiltrado na lesão ou sublesional e essas vias concentram o medicamento no local da lesão, diminuindo seus efeitos colaterais decorrentes da administração sistêmica (PRENTICE, 1992). A infiltração intralesional é utilizada desde 1950 (BAKER; WHITAKER, 1950).

A triancinolona é um importante corticosteróide fluoratado sintético, cuja atividade glicocorticóide é intensa e a atividade mineralocorticóide é diminuída. É usada no tratamento de diversas doenças, principalmente auto-imunes e alérgicas (LIDDLE, 1961). Acetonida de triancinolona foi o primeiro corticosteróide (CE) halogenado a ser amplamente usado de modo tópico para afecções de pele e mostrou-se mais efetivo do que os demais corticosteróides tópicos. Os efeitos dos corticosteróides são numerosos e amplos. Eles influenciam o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos, o equilíbrio hidroeletrólítico e as funções do sistema cardiovascular, dos rins, músculos esqueléticos, sistema nervoso, bem como de outros órgãos e tecidos.

As funções fisiológicas e os efeitos farmacológicos dos corticóides dependem da dose e via da administração (PRENTICE, 1992). Entre suas características, destacam-se:

- Metabolismo dos carboidratos: aumento da gliconeogênese, mantendo níveis hepáticos de glicogênio. Diminuição da utilização periférica de glicose.

- Metabolismo das proteínas: mobilização de aminoácidos e conversão hepática em glicose para armazenamento como glicogênio. Altas doses podem causar perda tecidual e balanço nitrogenado negativo.
- Metabolismo das gorduras: mobilização e depósito de gorduras nos ombros, face e abdome.
- Balanço hidroeletrólítico: a triancinolona possui pequena ou nenhuma atividade mineralocorticoide.
- Ações antiinflamatórias: prevenção ou supressão de fenômenos iniciais do processo inflamatório: calor, rubor, edema, dilatação capilar, migração dos leucócitos e fagócitos, bem como os tardios, que incluem proliferação de capilares e fibroblastos e deposição de colágeno.
- Tecido linfóide e células sanguíneas: aumento do número de eritrócitos e neutrófilos. Diminuição de eosinófilos, basófilos e tecido linfóide.

O mecanismo pelo qual a triancinolona infiltrada intradérmica age no local da lesão não está totalmente elucidado. Sabe-se que seu efeito maior é no processo inflamatório. Apresenta a capacidade de bloquear ou suprimir o desenvolvimento de calor, eritema e edema local. Inibe não apenas os primeiros fenômenos do processo inflamatório: dilatação capilar, depósito de fibrina, migração de leucócitos e atividade fagocitária, mas também manifestações posteriores como proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno e cicatrização (HARVEY; GRAHAME, 1973).

Baixas concentrações de glicocorticóides inibem a formação do ativador de plasminogênio pelos neutrófilos. Essa enzima (fibrinolisinase), converte o plasminogênio em plasmina que é tida como facilitadora da penetração de leucócitos em área de inflamação por hidrólise da fibrina e de outras proteínas. Há evidências substanciais de que essas

drogas induzem à síntese de uma proteína que inibe a fosfolipase A2 e diminui a liberação do ácido araquidônico dos fosfolípidos. Essa ação diminui a formação de prostaglandinas, leucotrienos e compostos correlatos, tais como endoperóxidos de prostaglandinas e tromboxane, com papel importante na quimiotaxia e na inflamação (FRANK, 1987).

A triancinolona inibe a migração dos fibroblastos e a síntese dos colágenos e a  $\alpha_2$  macroglobulina, resultando na degradação do colágeno. Alguns autores acreditam que a regressão do quelóide, com o uso da TCN deve-se ao aumento da degradação do colágeno, elevando a atividade da colagenase. Esse corticóide ocasiona degeneração e fagocitose celular (BOYADJIEV; POPCHRISTOVO; MAZGALOVA, 1995; KRUSHE; WORRET, 1995; MODOLIN; GEMPERLI; PIGOSSI, 1984). Os corticosteróides também exercem função inibitória da expressão genética do colágeno dentro do quelóide.

A monoterapia com corticosteróide é mais efetiva no tratamento do quelóide inicial, nos primeiros meses de aparecimento da lesão, podendo tornar a cicatriz completamente nivelada e o paciente assintomático (NIESSEN *et al.*, 1998). Nos quelóides maiores, apenas amacia e reduz parcialmente a cicatriz e obtém redução dos sintomas (NIESSEN *et al.*, 1999). Estudos prévios mostraram que o uso tópico de corticosteróide é ineficaz no tratamento do quelóide.

A injeção intralesional de glicocorticóide (GC) é usualmente feita com preparações insolúveis de triancinolona (acetonida ou hexacetona), que se solubilizam gradualmente e têm ação prolongada. A diluição da triancinolona, quando necessário, deve ser realizada com água bidestilada. Quando diluída ou associada a solução salina, lidocaína e adrenalina, pode ocorrer aumento do número de partículas com mais de 20  $\mu\text{m}$ , aumentando a probabilidade de oclusão vascular (BRIAN; CHANG; BARRET, 1996).

O intervalo das infiltrações deve ser de quatro a seis semanas e por vários meses, até que a cicatriz se torne nivelada (URIOSTE; ARNDT; DOVER, 1999).

A meia-vida da triancinolona quando administrada endovenosa é de 90 minutos, mas não se conhece o tempo de sua degradação após infiltração intralesional. Estudos farmacocinéticos, do uso intra-articular de acetonida e de hexacetonida de triancinolona, sugerem que ambas as drogas são detectáveis no plasma por mais de duas semanas, devido ao prolongado tempo de absorção. Doses maiores de triancinolona, que parecem saturar os mecanismos de sua eliminação ou a avascularização do quelóide, que poderia atuar como reservatório para absorção prolongada, explicam a prolongada detectabilidade da droga na urina e no plasma. Há relatos na literatura de desenvolvimento de síndrome de Cushing em crianças após aplicação intra-articular e intralesional de triancinolona em diversas doses (TEELUCKSINGH *et al.*, 2002), como mostra a TABELA 2:

TABELA 2

Aplicação intra-articular ou intralesional de triancinolona em diversas doses  
em relação à síndrome de Cushing

| <b>Idade/Sexo</b> | <b>Dose acumulativa</b>                 | <b>Início sinais e<br/>sintomas</b> | <b>Remissão</b> |
|-------------------|---|-------------------------------------|-----------------|
| 9a / Fem          | 140 mg                                  | 6 semanas                           | após 5 meses    |
| 7a / Fem          | 500-600 mg                              | 2 meses                             | após 8 meses    |
| 17a / Fem         | 40 mg (+ corticoterapia oral<br>prévia) | 1 mês                               | após 5 meses    |
| 9a / Fem          | 40 mg (dose única)                      | –                                   | Após 9 meses    |

Fonte: Teelucksingh *et al.* (2002).

Foi possível verificar, por meio de cromatografia líquida, a persistência de triancinolona no plasma e na urina por mais de quatro meses após sua administração intralesional. A absorção tende a ocorrer em longo período, quando altas doses de triancinolona são administradas (AABDAEL-FATTAH, 1976).

Devido à limitada experiência com infiltração intra-articular e intralesional de CE no grupo pediátrico, crianças freqüentemente recebem doses recomendadas para adultos. Existem poucos dados referentes a doses para crianças, não havendo orientação específica sobre o estabelecimento de uma dose limite além da qual haja aumento do risco para esses pacientes. Não há referências diretas ao período de risco da síndrome de Cushing e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHS), nem sobre o controle do risco nesses pacientes. Está claro, porém, que a duração da supressão do eixo HHS pode durar até oito meses e esses efeitos adversos devem ser considerados em pacientes que receberam infiltrações de esteróides, particularmente naqueles que receberam múltiplas ou relativamente altas doses do medicamento (TEELUCKSING *et al.*, 2002).

Para adultos, a dose de 75 a 100 mg mensal de triancinolona intra-articular pode induzir a supressão da glândula supra-renal freqüente e persistentemente, a de 50 mg provoca a supressão ocasional e transitória e a de 25 mg não produz esses efeitos sistêmicos (McGUGAN; SHUSTER; BOTTOMS, 1963).

O esquema de doses (KETCHUM; ROBSON; MASTERS, 1971) está sugerido na TABELA. 3. A dose administrada é ajustada de acordo com o paciente e depende da área da lesão. A concentração de triancinolona pode variar entre 10 e 40 mg/ml. A referência de dosagem desse trabalho não separa cicatrizes hipertróficas de queloidianas, não informa como se mensurou a lesão, não há estudo estatístico nem informações sobre outro tratamento combinado e tempo de acompanhamento.

TABELA 3

Doses recomendadas da triancinolona para adultos e crianças

| <b>ADULTO</b>           |                         |
|-------------------------|-------------------------|
| <b>Tamanho da Lesão</b> | <b>Dose por Injeção</b> |
| 1 - 2 cm <sup>2</sup>   | 20 - 40 mg              |
| 2 - 6 cm <sup>2</sup>   | 40 - 80 mg              |
| 6 - 10 cm <sup>2</sup>  | 80 - 110 mg             |
| <b>CRIANÇA</b>          |                         |
| <b>Idade</b>            | <b>Dose Máxima</b>      |
| 1 - 2 anos              | 20 mg                   |
| 3 - 5 anos              | 40 mg                   |
| 6 - 10 anos             | 80 mg                   |

Fonte: Ketchum; Robson; Masters (1971).

No caso de adultos, para lesões maiores a dose máxima indicada é de 120 mg. Atualmente, a excisão cirúrgica é usada combinada com a corticoterapia intralesional ou radioterapia. A excisão é usualmente reservada para lesões maiores, nas quais a corticoterapia poderia exceder dosagens seguras e também para correção de deformidades estéticas não corrigidas apenas pelo corticóide. Alguns autores preconizam as injeções com intervalos de 30 a 40 dias, por quatro a seis meses, sendo a duração do efeito da droga de uma a seis semanas (CHOWDRI; MATTOO; DARZI, 1999). Várias infiltrações podem ser necessárias para o controle adequado da doença, porém, de maneira geral, uma única infiltração é insuficiente para regredir os sinais e sintomas. Recentemente, houve avanço no conhecimento molecular e mecanismo biológico na formação do quelóide, permitindo o

tratamento mais específico. Apesar disso, o manejo do quelóide e da cicatriz hipertrófica ainda continua um desafio.

### **3.1 Parâmetro de avaliação da eficácia do tratamento de cicatrizes queloidianas**

O parâmetro mais frequentemente utilizado para avaliar a eficácia do tratamento de quelóides após exérese cirúrgica do quelóide é a recorrência (SHAFFER; TAYLOR; COOK-BOLDEN, 2002), que pode adquirir o volume original ou maior, o volume menor e pode ser em apenas uma região da cicatriz. Cosman e Wolff (1972) definiram recorrência de uma cicatriz queloidiana como elevada, em crescimento e pruriginosa, considerando um bom resultado de tratamento, quando ela tem boa aparência e não é pruriginosa.

Muitos pesquisadores consideram a redução de 50% a 75% do volume cicatricial como bom resultado e a redução de 75% a 100% como sucesso terapêutico. Chowdri, Mattoo e Darzi (1999) consideram como ausência de resposta ao tratamento após exérese da lesão, qualquer recorrência.

### **3.2 Período de seguimento**

O seguimento dos pacientes submetidos a tratamento de cicatrizes queloidianas deve ser de, pelo menos, um ano para avaliar a recorrência (STERN; LUCENTE, 1989). Alguns estudos sugerem que o aparecimento de quelóide no lóbulo da orelha ocorre, em média, 5,5 meses após sua lesão cutânea (COSMAN; WOLFF, 1972).

### 3.3 Reações adversas

Embora as infiltrações intralesionais sejam relativamente seguras, as reações locais mais frequentes são: dor, hemorragia controlada com pequena pressão, telangiectasia, ulceração, atrofia, hipo ou hiperpigmentação (FRIEDMAN; BUTLER; DITTELKOV, 1988), depósito de material esbranquiçado no local da injeção, infecção secundária e formação de granulomas, que desaparecem após duas semanas. Essas reações dependem da dose, do volume e dos locais de infiltração.

Há aproximadamente 100 relatos publicados de reações de hipersensibilidade imediata após administração oral ou parenteral de corticosteróides. Testes tipo dose-resposta realizados com triancinolona sugeriram um mecanismo de hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E (IgE). Os veículos associados ao CE também devem ser levados em consideração como potenciais causadores de reações adversas. Outros testes intradérmicos com múltiplos componentes da formulação comercial de triancinolona apontaram a carboximetilcelulose, sal amplamente usado na indústria farmacêutica, como causador de anafilaxia e choque anafilático (PATTERSON *et al.*, 1995).

As reações alérgicas aos corticosteróides são raras, ocorrem numa frequência estimada de 0,5% a 8,5% pela via tópica, que é a mais comum, e também pelo uso sistêmico e intralesional. Os sinais e sintomas das reações sistêmicas são: rubor cutâneo, tremor, náuseas, vômitos, urticária, broncoespasmo, angioedema. Karck (1980) foi o primeiro a relatar um caso de hipersensibilidade tardia à TCN; 15 anos depois, Saff, Tayler e Vidimos (1995) descreveram um fato semelhante, no qual a TCN havia sido usada em uma cicatriz hipertrófica esternal já tratada com infiltração intralesional de TCN há três anos. Nesse mesmo ano, Patterson *et al.* publicaram uma ocorrência de anafilaxia induzida pela carboximetilcelulose. Em 1998, Downs apresentou um caso de hipersensibilidade

imediate após a terceira aplicação da TCN intralesional. Brancaccio e Zappi (2000) encontraram reação de hipersensibilidade tardia à TCN após a segunda aplicação em uma cicatriz hipertrófica no dedo, com edema e eritema, após 24 horas da aplicação. É sabido que o uso prolongado com fins terapêuticos de GCs, naturais ou sintéticos, em doses supra-fisiológicas resulta na síndrome de Cushing iatrogênica. Ela é caracterizada fundamentalmente por uma desfiguração estética, que se convencionou chamar de aspecto “cushingóide”.

### **3.4 Tratamento de quelóides**

A frequência relativa de ocorrência de quelóides, a morbidade e a desfiguração estética têm motivado o uso de vários tratamentos. Mesmo com os avanços no conhecimento da ação dos sinalizadores moleculares no mecanismo biológico da formação de quelóide, seu tratamento permanece um grande desafio. O objetivo terapêutico depende das queixas estéticas do paciente, sintomas produzidos pelo quelóide e sua morbidade funcional. Múltiplas formas de tratamento são usadas, com graus variados de sucesso. Alguns fatores contribuem para a dificuldade de se optar por um tratamento (SHAFFER; TAYLER; COOK-BOLDEN, 2002):

- dificuldade de classificação das cicatrizes anômalas principalmente entre quelóide e cicatriz hipertrófica;
- número de pacientes envolvidos nos trabalhos;
- métodos do estudo estatístico;
- estrutura da pesquisa;
- mensuração da ferida;
- seguimento dos doentes;

- critérios de recidiva;
- critérios de avaliação da qualidade cicatricial, por meio de escores da cor da cicatriz e sintomas.

O tratamento pode ter por base três parâmetros distintos:

- manipulação da propriedade mecânica de fechamento da ferida;
- correção do metabolismo de síntese e degradação do colágeno;
- alteração das respostas imune e inflamatória da cicatrização.

### **3.4.1 Compressão cicatricial**

A compressão da cicatriz é um tratamento antigo utilizado em cicatrizes hipertróficas e quelóides. Embora seu mecanismo de ação seja desconhecido, a melhora na qualidade da cicatriz varia de 60% a 85% (HAQ; HAQ, 1990). Para ser eficaz, a pressão exercida deve ter no mínimo 24 mmHg, para exceder a pressão capilar e ser inferior a 30 mmHg (SAWADA; SONE, 1992). A pressão deve ser mantida pelo período mínimo de quatro meses, durante 18 a 24 horas por dia (MURRAY; POLLACK; PINNELL, 1981). A compressão induz a fragmentação do colágeno (DELMAESTRO; FRAGA; MARQUES, 1967) e a degeneração fibroblástica, com a vantagem de ser antiinflamatória e isquemiante, favorecendo, com isso, a orientação das fibras e inibindo a proliferação dos fibroblastos. Pode ser feita por meio de malhas e elásticos sobre as lesões (LINARES; LARSON; WILLIS-GALSTAUN, 1993), associada a esponjas e silicone gel para melhor adaptação do curativo com a cicatriz. Dispositivos foram desenvolvidos especialmente para a compressão das orelhas. A principal queixa dos pacientes é dor ou desconforto local, que pode ser o fator limitador desse tratamento.

### **3.4.2 Crioterapia**

A crioterapia fundamenta-se na isquemia, levando o quelóide à necrose, com conseguinte redução do volume. Pode ser usada como monoterapia ou combinada a outros tratamentos (SHAFFER; TAYLOR; COOK-BOLDEN, 2002). É indicada para pequenos quelóides, em pacientes brancos, por provocar hipopigmentação da pele (SHEPHERD; DAWBER, 1982).

### **3.4.3 LASER**

O *Light amplification by stimulated emission of radiation* (LASER) modula o tecido conectivo, porém seu efeito no quelóide varia conforme o tipo, o tempo de exposição e localização da cicatriz (ABERGEL *et al.*, 1985).

### **3.4.4 Placas gelatinosas de silicone**

As placas siliconizadas têm sido usadas com bons resultados no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloidianas decorrentes de queimaduras, desde 1981. O primeiro relato foi seu uso em 42 lesões queloidianas, que, segundo os autores, melhoraram a cor e a consistência da lesão, permitindo a atuação do tratamento compressivo (PERKINS; DAVEY; WALLIS, 1983). Os curativos derivados de silicone são apresentados sob a forma de folhas semi-sólidas ou placas gelatinosas, essas últimas de consistência mais amolecidas (HIRSHOWITZ, 1991). Existem várias hipóteses para explicar seu mecanismo de ação, mas a mais aceita refere-se à melhora da hidratação das lesões (NIESSEN *et al.*, 1998; SAWADA; SONE, 1992).

Cruz-Korchin (1996) utilizou as placas gelatinosas de silicone em 18 pacientes com 22 cicatrizes queloidianas durante seis meses, obtendo melhora da cor e da consistência, além de verificar, a partir de mensuração por régua, diminuição do comprimento das lesões.

### **3.4.5 Radioterapia**

Quelóide é o tipo de lesão benigna cutânea mais freqüentemente tratada por radioterapia, introduzida para essa finalidade em 1906 (BOTWOOD; LEWANSKI; LOWDELL, 1999). Apesar de ser mais promissora que outras terapias, muitos médicos preocupam-se com a possibilidade de carcinogênese e ainda se opõem à sua utilização para o tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloidianas (MURRAY; POLLACK; PINNELL, 1981; O'SULLIVAN *et al.*, 1996). Em contrapartida, há estudos com seguimento a longo prazo, que não evidenciam neoplasia após radioterapia (LORENZI *et al.*, 2007).

Outra importante consideração é a alteração do crescimento em crianças após a radiação. Os resultados do tratamento isolado são ineficazes, com melhora sintomática apenas parcial e controles desapontadores da cicatriz. Em 71% dos casos, não há mudança no aspecto do quelóide. No entanto, bons resultados são obtidos com a associação da exérese cirúrgica, seguida de radioterapia pós-operatória (DOOMBOS; STOFFEL, 1990). A taxa média de recorrência nesse tratamento é de 12%, quando é iniciado até o sétimo dia pós-operatório. A radioterapia recomendada é a betaterapia, com doses totais de 1.500 cGy a 3.000 cGy, liberados em 10 dias de tratamento, com fracionamento de 250 cGy a 300 cGy diários ou alternados. Seu mecanismo de ação envolve a destruição de fibroblastos e da neovascularização, resultando na redução da produção de colágeno. Não há reposição dos fibroblastos destruídos pelas células sangüíneas da medula e o equilíbrio pode ser

restabelecido entre a síntese de colágeno e a degradação. Hiperpigmentação é o efeito colateral mais comum da radiação, seguido por atrofia da pele, radiodermite e necrose (DARZI *et al.*, 1992). Outro tipo de radioterapia utilizada é o irídio-braquiterapia combinada também com a exérese cirúrgica da lesão (LORENZI *et al.*, 2007).

### **3.4.6 Excisão cirúrgica**

Quelóides recidivam após excisão simples, em taxas que variam entre 45% a 100% (SHAFFER; TAYLER; COOK-BOLDEN, 2002). A recorrência e o tamanho das lesões parecem diminuir quando são usados enxertos (SNYDER, 1973), porém podem ocorrer cicatrizes hipertróficas nas áreas doadoras (HASS; REILLY, 1998). O uso de enxertos da própria epiderme do quelóide é proposto para diminuir essas deformidades (APFELBERG; MASER; LASH, 1976). Devem-se remover todas as partes dos processos inflamatórios, cistos epiteliais e folículos. A sutura das lesões deve ser sem tensão, evitando espaço vazio, formação de hematoma e precisa seguir as linhas de tensão da pele (LINDSEY; DAVIS, 1997).

### **3.4.7 Tratamento com corticosteróide**

A corticoterapia intralesional é o tratamento de escolha na abordagem inicial do quelóide (LAWRENCE, 1991). As infiltrações podem ser realizadas isoladas ou combinadas com outras modalidades terapêuticas, sendo a ressecção cirúrgica do quelóide a associação mais utilizada (MURRAY; POLLACK; PINNELL, 1981). O objetivo da infiltração intralesional é reter o máximo de medicamento no local, reduzindo a absorção sistêmica e diminuindo os efeitos colaterais produzidos pela administração sistêmica. Diversos corticosteróides já foram utilizados no tratamento de cicatrizes anômalas, entre os

quais se destacam: acetato de hidrocortisona, dexametasona, acetato de triancinolona. O mecanismo pelo qual esse corticóide age no local da lesão não está totalmente elucidado, sabendo-se que seu efeito maior é no processo inflamatório. Não há protocolo de concentração-dose em relação ao tamanho da lesão e idade do paciente.

Entre os efeitos adversos dos corticóides, ressaltam-se: mucinose, reação de corpo estranho (SANTA CRUZ; ULBRIGHT, 1981), atrofia (GRIFFITH, 1966), despigmentação (KETCHUM; ROBSON; MASTERS, 1971), teleangiectasias e necrose tecidual. As complicações são minimizadas quando a droga é administrada somente na lesão, evitando o tecido subcutâneo adjacente. Supressão supra-renal com triancinolona intradérmica aparece com dosagens superiores a 50 mg, sendo ocasionais e transitórias com doses menores a essa (McGUGAN; SHUSTER; BOTTOMS, 1963). Sua aplicação causa dor, pois as lesões são pouco distensíveis e deve-se obedecer ao intervalo de quatro a seis semanas até a cicatriz nivelar-se com o restante da pele. O uso tópico de corticóides para tratar quelóides é ineficaz.

### **3.5 Cicatrização**

A cicatrização normal desenvolve-se a partir de sobreposição de fases: inflamatória, fibroplasia e maturação (SLEMP; KIRSCHER, 2006).

O processo cicatricial inicia-se imediatamente após a lesão dos tecidos. Os primeiros mediadores químicos liberados em uma resposta inflamatória estão relacionados ao vasoespasmolocal de curta duração e à formação do coágulo (DEODHAR; RANA, 1997). As células endoteliais representam um componente muito importante nas respostas às agressões. São muito ativas e capazes de, quando estimuladas, liberar substâncias e

modificar sua superfície, interferindo na coagulação, no trânsito dos leucócitos e na contratilidade da musculatura lisa vascular (FROJMOVIC; MILTON, 1982).

Após a vasoconstrição, ocorre a formação do tampão plaquetário. As plaquetas entram em contato com a superfície da lesão e imediatamente modificam suas características. Começam a aumentar de volume, adquirem formas irregulares, com numerosos pseudópodes, que se irradiam a partir de sua superfície. Suas proteínas contráteis contraem-se e provocam a liberação de grânulos contendo múltiplos fatores ativos. Tornam-se viscosas e aderem-se ao colágeno nos tecidos e à proteína denominada fator de von Willebrand, que se dissemina por todo o plasma. Esses compostos liberam grande quantidade de difosfato de adenosina (ADP) e suas enzimas sintetizam tromboxane. Por sua vez, o ADP e o tromboxane atuam nas plaquetas vizinhas, ativando-as também. A viscosidade dessas plaquetas adicionais propicia sua aderência às plaquetas originalmente ativadas, com a conseqüente formação de um tampão plaquetário.

A degranulação plaquetária libera potentes fatores de crescimento: fator de crescimento epidérmico, fator 1 do crescimento *insulino like*, fator de crescimento derivado das plaquetas, fator beta transformador do crescimento (TGF- $\beta$ 1). Esses fatores são quimiotáxicos e atuam nas células epidérmicas, neutrófilos, macrófagos, mastócitos, células endoteliais e fibroblastos. A seguir, o fator de Hageman (XII da coagulação) e o fator tecidual ativados iniciam uma cascata de reações que levam à transformação da protrombina em trombina (HOWELL, 1992).

A trombina cliva o fibrinogênio e possibilita sua polimerização em fibrina (LIU; CHEN, 1990), que é responsável pela formação do coágulo. Da degradação da fibrina surgem fibrinopeptídeos, que exercem ação quimiotáxica nos polimorfonucleares e macrófagos, linfócitos e processos imunitários (TREDGET *et al.*, 1997). O sistema gerador de cininas está associado ao sistema de coagulação, já que o fator de Hageman, ativado por

superfície eletromagnética ou por endotoxinas, contribui para transformar a pré-caliceína em caliceína, que atua na globulina, e o cininógeno para formar bradicinina (LIU; CHEN, 1990). A bradicinina ativa a fosfolipase C, que transforma fofolípides em ácido araquidônico por ação de ciclooxigenases do citosol. O ácido araquidônico origina endoperóxidos cíclicos, denominados prostaglandinas, e estas, por sua vez, agem em receptores de várias células para controlar a atividades dos macrófagos e linfócitos, induzindo a vasodilatação, além de outros efeitos.

A ativação da cascata do complemento pela bradicinina resulta nos subprodutos C3a, C4a, C5a, que liberam histamina dos mastócitos, sendo, por isso, chamados de anafilotoxinas. O C5a tem efeitos quimiotáxico e ativador nos polimorfonucleares e macrófagos, provocando exocitose dos grânulos e produzindo a fibronectina. Outras citocinas são geradas principalmente pelas plaquetas, leucócitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos, como o TGF- $\beta$ 1, interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) e a interleucina 6 (IL-6) - (ELIAS *et al.*, 1987; KIM, 2000), que são agentes importantes nas reações locais e sistêmicas que se seguem às agressões. O TGF- $\beta$  é uma citocina que regula a proliferação celular e sua diferenciação (LOWRY, 1993), desempenhando importante papel na patogênese do quelóide. Esse fator induz e sustenta a ativação dos fibroblastos para formarem o colágeno e a matriz extracelular.

Após a degradação do coágulo, rico em fibrina, pela plasmina, ocorre sua substituição por uma matriz rica em fibronectina e ácido hialurônico (KISCHER; WAGNER; PINDUR, 1989). Os fibroblastos ativam o plasminogênio e reduzem a atividade do inibidor 1 da ativação do plasminogênio, permitindo que este se transforme em plasmina, responsável pela fibrinólise.

Os fibroblastos presentes no quelóide liberam pequena quantidade de ativador do plasminogênio e grande quantidade de inibidor 1 da ativação do plasminogênio,

reduzindo a concentração de plasmina e a degradação de fibrina. A inibição da fibrinólise também pode ser executada pela atividade do TGF- $\beta$ , que inibe o ativador de plasminogênio, estimulando o inibidor da ativação do plasminogênio nos fibroblastos. A fase inflamatória da cicatrização inicia-se quando uma lesão ativa a cascata da coagulação, das cininas e dos complementos, promovendo a liberação de numerosos mediadores vasoativos e fatores quimiotáxicos, que estimulam a migração de células inflamatórias (NICOLETIS; BAZIN; LOUS, 1977).

Neutrófilos e macrófagos desbridadam a lesão e liberam fatores de crescimento responsáveis pela produção da matriz. Após 48 horas a 72 horas, o processo cicatricial normal transita para a fase proliferativa. Grandes feridas, como queimaduras extensas e grandes infecções cutâneas, podem prolongar a fase inflamatória, com aumento da concentração de citocinas pró-fibróticas, como: fator de crescimento derivado de plaqueta, fator beta transformador do crescimento, fator 1 do crescimento *insulino-like*, que podem induzir à formação de cicatriz queloidiana (SU; BODDIE; LEE, 1998).

No processo inicial da reepitelização, há a migração de células epidermais, que não foram lesadas, provenientes dos folículos pilosos e outros anexos para o epitélio. Se a lesão for superficial, o processo pode ocorrer em algumas horas e não requer proliferação celular. Após sua migração, há aumento da proliferação epitelial nas margens da ferida, para produzir a aderência das células necessárias à cobertura. Os queratinócitos auxiliam nesse processo, produzindo fibronectina, colagenase, ativador do plasminogênio e colágeno tipo V. A fibronectina é um importante componente da matriz e promove aderência dos queratinócitos. Nos quelóides, há também aumento de espessura da epiderme. Os queratinócitos são fonte de fatores de crescimento e estão envolvidos no processo inflamatório e imunitário da ferida. Acredita-se que tanto a alteração primária dos

fibroblastos quanto o processo imunitário sejam responsáveis pela cicatriz anômala (McCAULEY *et al.*, 1992).

As células epidérmicas de Langerhans, junto com os queratinócitos, linfócitos T e os linfonodos de drenagem periférica, integram um sistema que proporciona à pele a capacidade de controle imunitário (CRACCO *et al.*, 1992). Pacientes com quelóide apresentam anticorpos antinucleares e diferentes classes de imunoglobulinas contra fibroblastos, células epiteliais e endoteliais, como prova do envolvimento imunitário (JANSSEN; CORMANE, 1982).

Depois da hemostasia e do desbridamento da ferida pelas células inflamatórias, é necessário que a derme danificada comece o processo de reparação, com a formação do tecido de granulação. Fibroblastos são recrutados para a ferida a fim de sintetizar o andaime para reparação tecidual, chamado de matriz extracelular. Estimuladas pelos fatores de crescimento, inicialmente liberadas pelas plaquetas e depois pelos macrófagos e fibroblastos, as células endoteliais migram para a matriz da ferida para formar o tecido conectivo, rico em vasos sanguíneos, dando ao novo tecido aspecto granular. Simultaneamente, os queratinócitos crescem das bordas da ferida para cobri-la com uma nova camada epitelial.

O tecido de granulação consiste de células inflamatórias, fibroblastos, neovascularização, glicoproteínas, colágenos e glicosaminoglicano. Esse processo inicia-se três a cinco dias após a lesão, com duração de três a seis semanas. (MARTIN, 1997).

Nas cicatrizes hipertróficas e queloidianas, há excesso de microvasos em relação à cicatriz normal. No entanto, esses vasos são ocluídos internamente por excesso de células endoteliais. O depósito de colágeno aumenta na base da ferida e concentra-se entre os feixes dos novos microvasos. Nas cicatrizes anômalas, os nódulos de colágenos são variáveis na forma e em número. A oclusão inicial dos vasos ocorre na fase tardia da

granulação, possivelmente pela redução da concentração de oxigênio por tecido de cicatrização excessiva, porém também pode ser devida a altas taxas metabólicas. A hipoxia estimula a angiogênese pela ativação e liberação dos fatores dos macrófagos e induz os fibroblastos a produzirem colágeno, causando nódulos exuberantes na cicatriz. Durante a maturação da cicatriz, os microvasos são degenerados progressivamente e são absorvidos com formação e alargamento dos bulbos de colágeno, podendo ter a duração de meses (TUAN; NICHER, 1998).

A contração da ferida é definida como o movimento centrípeto das bordas de toda a ferida com o objetivo de fechamento em conjunto para a formação do tecido cicatricial. Os fibroblastos são as células mais importantes nesse processo. Eles são submetidos a mudanças fenóticas durante a formação do tecido de granulação, cuja etapa final resulta em miofibroblastos que modificam continuamente sua interação com a matriz extracelular. Essas células contêm estrutura especializada, conectando seus microfilamentos, as fibronectinas, que interagem com as fibras colágenas. Quando os microfilamentos se contraem, a força é transmitida para toda a matriz, mediando o processo de contração. Quando a contração cessa e há completa epitelização, os miofibroblastos são absorvidos. No quelóide os miofibroblastos estão geralmente ausentes.

As várias fases do processo cicatricial são reguladas em nível bioquímico por sinalizadores. Famílias de moléculas, incluindo fator  $\beta$  transformador do crescimento, proteínas ativadoras da mitose e metaloproteinases trabalham em conjunto para regular a cicatrização normal. As moléculas que efetuam a conexão dos sinalizadores e as fases do processo cicatricial ainda estão incompletamente elucidadas. A complexidade desse sistema é vulnerável à formação de cicatrizes anômalas (SLEMP; KIRSCHNER, 2006).

### **3.6 Função de algumas células no processo cicatricial**

#### **3.6.1 Plaquetas**

Após sua agregação, as plaquetas degranulam, com conseqüente liberação e ativação de potentes fatores de crescimento, incluindo: fator de crescimento epidérmico, fator 1 do crescimento *insulino-like*, fator de crescimento derivado das plaquetas e fator  $\beta$  transformador de crescimento. Esses fatores exercem o papel quimiotáxico, com migração de células inflamatórias (neutrófilos, macrófagos, mastócitos, células epiteliais, células endoteliais e fibroblastos) para a região lesada (ASSOIAN; KOMARIYA; MEYERS, 1983). As plaquetas também produzem fibronectina, como parte de uma matriz secundária, que orienta a migração das células inflamatórias e ativa a formação do tecido de granulação.

Um distúrbio na função das plaquetas pode induzir aumento na produção do processo de cicatrização (KISCHER; WAGNER; PINDUR, 1989), aumentando a quantidade de fibronectina e tecido de granulação, como visto nas cicatrizes anômalas.

#### **3.6.2 Macrófagos**

Os macrófagos desempenham papel fundamental na transição entre a fase inflamatória e a de granulação, orientando o processo cicatricial (LEIBOVITCH; WISEMAN, 1988). Essas células iniciam a formação de cicatriz queloidiana pela liberação de citocinas ativadoras de fibroblastos, como o fator  $\beta$  transformador de crescimento e o fator de crescimento derivado de plaquetas. Também produzem interleucina-1 $\alpha$  e 1 $\beta$ , responsáveis não apenas pela indução de migração e aderências das células inflamatórias, mas também pela degradação da matriz extracelular. A interleucina-1 estimula a liberação

do metaloproteinase e, sinergicamente, induz a atividade da collagenase em conjunto com interferon e fator  $\alpha$  de necrose tumoral, liberados pelas células inflamatórias. Portanto, a diminuição dos níveis de interleucina 1 nas feridas pode resultar em acúmulo de matriz.

### **3.6.3 Mastócitos**

A incidência de cicatrizes anômalas está relacionada com o aumento sérico da imunoglobulina E. Os mastócitos estão entremeados com os bulbos de colágenos e são estimulados por essa imunoglobulina para liberarem grânulos contendo histamina, serotonina, heparina, ácido hidrolase 3 e vários fatores de crescimento, muito deles envolvidos na produção de matriz dérmica (NIESSEN *et al.*, 1999).

## **4 MÉTODO**

---

#### 4.1 Pacientes

Foram convidados para este estudo adolescentes e adultos consecutivos, de ambos os sexos, sem distinção de cor da pele ou classe social, atendidos no Posto de Atendimento Médico da Prefeitura de Belo Horizonte para tratamento de quelóides localizados no lóbulo da orelha. Os pacientes concordaram em participar e, após esclarecidos sobre os objetivos e respondidas as dúvidas formuladas, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1).

Este trabalho foi prospectivo e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina – UFMG e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (COEP)(ANEXO 2). Os pacientes foram informados de que poderiam renunciar ao tratamento a qualquer momento e orientados a procurar a médica responsável pelo procedimento, se surgisse algum efeito colateral decorrente do tratamento.

Foram estudados 46 pacientes portadores de 81 cicatrizes queloidianas localizadas no lóbulo da orelha, primárias ou recidivadas, independentemente de tratamento anterior. Todos os quelóides eram secundários a trauma perfurante, para colocação de brincos (FIGURA 1).

Esses pacientes foram distribuídos em três grupos (TABELA 4):

Grupo 1 - 20 pacientes com 33 quelóides tratados com infiltração de triancinolona a 40 mg/ml. A faixa etária variou entre 14 e 24 ( $17,2 \pm 2,64$ ) anos, sete do sexo masculino e 13 do feminino. Em relação à cor da pele, cinco eram melanodérmicos, 14 feodérmicos e um leucodérmico.

Grupo 2 - 16 pacientes portadores de 28 quelóides tratados com triancinolona intralesional a 20 mg/ml. Sua faixa etária variou entre 14 e 79 ( $18,37 \pm 7,5$ ) anos, sete do

sexo masculino e nove do feminino. Dois pacientes eram melanodérmicos, 11 feodérmicos e três leucodérmicos.

Grupo 3 - 10 pacientes portadores de 20 quelóides tratados com triancinolona intralesional a 10 mg/ml. Sua faixa etária variou entre e 14 e 22 ( $15,8 \pm 2,8$ ) anos, quatro do sexo masculino e seis do feminino. Quanto à cor da pele, três eram melanodérmicos, cinco feodérmicos e dois leucodérmicos.

Todos os pacientes foram orientados sobre a etiologia e o tratamento da lesão. O protocolo da pesquisa incluiu registro, nome, endereço, idade, sexo, cor da pele, local do quelóide, se era primário ou recidivado, tempo de trauma e tempo de evolução. Mensurou-se a lesão com paquímetro digital, para cálculo de seu volume e concentração da triancinolona a ser injetada.

**A****B****C****D**

**FIGURA 1** –Pacientes com quelóide de lóbulo da orelha, de forma aproximadamente esférica, antes do tratamento.

- A-** Paciente n° 4 do Grupo 2, feminino, 14 anos, leucodérmica, com queixa de prurido e apresentava crescimento do quelóide;
- B-** Paciente n° 21 do Grupo 1 masculino, 17 anos, feodérmico, apresentou queixa de prurido, dor e apresentava crescimento da lesão;
- C-** Paciente n° 28 do Grupo 1 masculino, 20 anos, feodérmico, com queixa de recidiva da lesão após exérese e apresentava crescimento da lesão e prurido;
- D-** Paciente n° 14 do Grupo 2 masculino, 18 anos, melanodérmico, lesão retroauricular em crescimento.

#### **4.1.1 Critério de exclusão**

Foram excluídos os pacientes:

- com idade inferior a 14 anos;
- com lesões cutâneas infectadas;
- que recusaram a participar do estudo ou a assinar o termo de responsabilidade, após os devidos esclarecimentos pela pesquisadora responsável.

#### **4.2 Casuística e Método**

Para determinar a melhor dose de triancinolona para o tratamento do quelóide do lóbulo da orelha, os pacientes foram distribuídos em três grupos para receberem diferentes concentrações da droga: Grupo 1 (40 mg/ml), Grupo 2 (20 mg/ml) e Grupo 3 (10 mg/ml) (TABELA. 4).

Foram registradas medidas pré-operatórias das lesões em todos os pacientes e colheram-se dados referentes a tratamentos anteriores.

Para avaliar a melhor dose de corticóide a ser injetada, considerou-se a recidiva da lesão, após sua exérese e infiltração. Comparou-se o número de recidivas nos três grupos pesquisados.

**TABELA 4**  
**Distribuição dos pacientes por grupos, de acordo com a dose e administração de triancinolona no quelóide**

| <b>Grupo</b> | <b>Concentração de triancinolona (mg/ml)</b> | <b>sexo</b>      | <b>Nº de pacientes</b> | <b>Nº de quelóides</b> | <b>Nº de quelóides por grupo</b> |
|--------------|--|------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------|
| <b>1</b>     | <b>40</b>                                    | <b>Feminino</b>  | 13                     | 25                     | 33                               |
|              |  | <b>Masculino</b> | 7                      | 8                      |                                  |
| <b>2</b>     | <b>20</b>                                    | <b>Feminino</b>  | 9                      | 19                     | 28                               |
|              |  | <b>Masculino</b> | 7                      | 9                      |                                  |
| <b>3</b>     | <b>10</b>                                    | <b>Feminino</b>  | 6                      | 14                     | 20                               |
|              |  | <b>Masculino</b> | 4                      | 6                      |                                  |

#### 4.2.1 Mensuração da lesão

Para avaliar o tamanho das lesões, mediram-se os comprimentos da base (diâmetro 1) e da altura (diâmetro 2) com paquímetro digital (FIGURA. 2). O cálculo do volume das lesões foi realizado pela média dos dois diâmetros e o resultado foi obtido em mm<sup>3</sup> (TABELA. 3).

$$V = \pi D^3/6$$

V= volume

$$\pi = 3,14$$

D<sup>3</sup>= diâmetro ao cubo

O paquímetro digital eletrônico utilizado foi da marca Digimess (República Federal da Alemanha), com medidas em milímetros (FIG. 2).

Os Grupos 1 e 2, que utilizaram triancinolona a 20 mg/ml e 40 mg/ml, foram homogêneos quanto ao número de pacientes, cicatrizes e sexo, porém não houve homogeneidade quanto às dimensões dos quelóides nos três grupos estudados (critérios paramétricos). O Grupo 3 de 10 mg/ml foi interrompido durante o estudo, por isso teve menos número de pacientes que os outros dois grupos.

Foi realizada a exérese total do quelóide no quarto mês de tratamento, permanecendo uma cicatriz linear cujo tamanho foi medido apenas pela extensão em milímetros.



A



B

FIGURA 2 – Medidas dos diâmetros dos quelóides

A-Base do quelóide;

B-Altura do quelóide.

TABELA 5

| Distribuição dos pacientes de acordo com as dimensões dos 81 quelóides (média ± desvio padrão da média), base (diâmetro 1), altura (diâmetro 2) e volume |              |                     |                    |                           |  |
|--|--------------|---------------------|--------------------|---------------------------|--|
| Grupo  | sexo         | Base (mm)           | Altura (mm)        | Volume (mm <sup>3</sup> ) |  |
| 1  | Fem          | 10,11 ± 7,29        | 10,64 ± 10,18      | 33,99 ± 35,77             |  |
|  | Masc         | 14,61 ± 9,20        | 16,83 ± 14,20      | 75,84 ± 88,24             |  |
|  | <b>Total</b> | <b>11,20 ± 7,89</b> | <b>5,63 ± 3,23</b> | <b>43,85 ± 55,30</b>      |  |
| 2  | Fem          | 5,75 ± 3,38         | 5,94 ± 3,62        | 21,29 ± 33,91             |  |
|  | Masc         | 7,72 ± 1,6          | 5,46 ± 1,93        | 22,32 ± 14,47             |  |
|  | <b>Total</b> | <b>6,33 ± 3,07</b>  | <b>5,51 ± 2,90</b> | <b>21,67 ± 20,71</b>      |  |
| 3  | Fem          | 12,9 ± 7,43         | 9,60 ± 5,35        | 13,31 ± 17,81             |  |
|  | Masc         | 16,98 ± 11,83       | 9,00 ± 5,52        | 23,42 ± 28,56             |  |
|  | <b>Total</b> | <b>14,70 ± 8,64</b> | <b>9,3 ± 5,14</b>  | <b>16,61 ± 20,78</b>      |  |
| Grupo 1 : Triancinolona 40 mg/ml - 20 indivíduos = 33 quelóides 7 homens e 13 mulheres   |              |                     |                    |                           |  |
| Grupo 2 : Triancinolona 20 mg/ml - 16 indivíduos = 28 quelóides 7 homens e 9 mulheres  |              |                     |                    |                           |  |
| Grupo 3 : Triancinolona 10 mg/ml - 10 indivíduos = 20 quelóides 4 homens e 6 mulheres  |              |                     |                    |                           |  |

### Medidas da variabilidade do tamanho das lesões

Utilizaram-se os parâmetros coeficiente de variação e amplitude para comparar os grupos em relação ao tamanho dos quelóides. Sua utilidade é fornecer uma medida para comparar a homogeneidade do conjunto de dados, o grau de dispersão em torno da média, tirando a influência da ordem de grandeza da variável.

TABELA 6

#### Medidas de variabilidade

|            | Coeficiente de variação | Amplitude (mm) |
|------------|-------------------------|----------------|
| Diâmetro 1 | <b>73%</b>              | <b>4,15</b>    |
| Diâmetro 2 | <b>101%</b>             | <b>6,61</b>    |
| volume     | <b>142,63%</b>          | <b>200,33</b>  |

Coeficiente de variação= desvio padrão x 100/ média.

Quanto menor o coeficiente de variação, mais homogêneo é o conjunto.

Amplitude = é a diferença do maior e menor valores; à medida que estes se tornam mais diferenciados, a amplitude total aumenta.

As medidas de variabilidade foram avaliadas inicialmente apenas nos Grupos 1 e 2. Como estes grupos se mostraram muito heterogêneos no que se refere ao tamanho das lesões, esta variável não se mostrou adequada para a avaliação da eficácia da droga. Por esta razão, optou-se pela análise da variável recidiva ou não da lesão como parâmetro de sucesso. Quando o Grupo 3 foi posteriormente introduzido no estudo, como as medidas de

variabilidade não seriam úteis para a avaliação da eficácia do tratamento, optou-se por não estudá-las neste grupo.

#### 4.2.2 Utilização do corticosteróide

Após anti-sepsia rigorosa com gluconato de clorexidina alcoólica 0,5%, Chlorohex® (Laboratório Rioquímica-S. José do Rio Preto) de toda a orelha, infiltrou-se o quelóide com triancinolona, Theracort® (Laboratório TheraSkin - S.Bernardo do Campo/SP).

A infiltração foi feita com seringa de 1 ml e agulha 13 mm X 0,45 mm, sem anestesia local. As injeções de triancinolona foram realizadas na base da lesão, mensalmente, durante os três meses que precederam à operação.

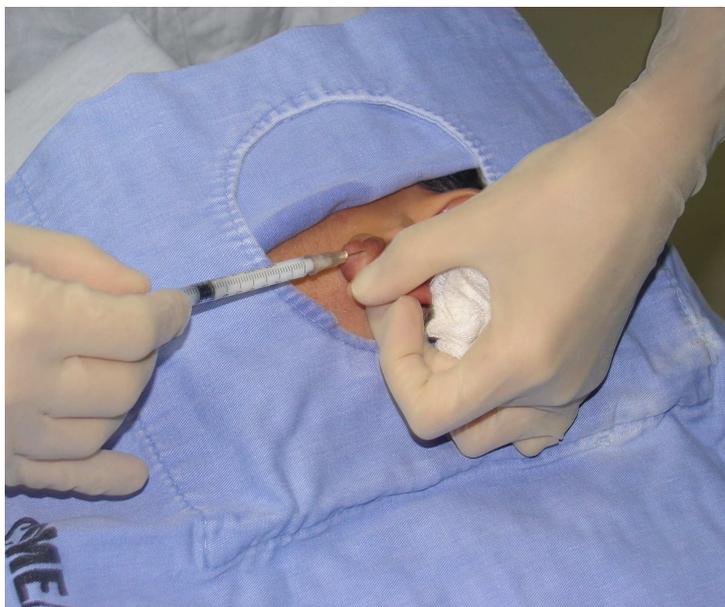
O volume infiltrado na lesão foi proporcional à dimensão do quelóide, conforme TABELA. 7.

TABELA 7

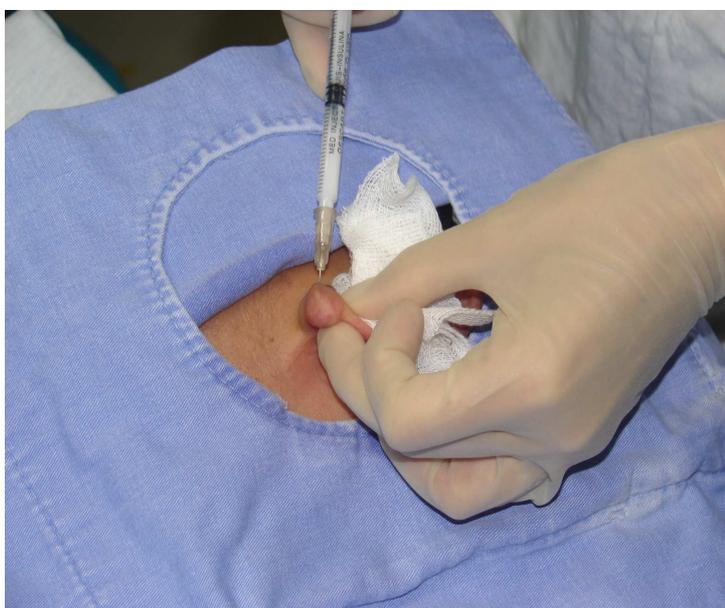
Volume infiltrado conforme o tamanho do quelóide

| <b>Volume do quelóide<br/>(mm<sup>3</sup>)</b> | <b>Volume da solução<br/>de Triancinolona<br/>(ml)</b> | <b>Dose de<br/>TCN a<br/>40mg/ml em<br/>relação ao<br/>volume</b> | <b>Dose de<br/>TCN a<br/>20mg/ml em<br/>relação ao<br/>volume</b> |
|--|--|---|---|
| <b>&lt; 7</b>                                  | <b>0,2 - 0,4</b>                                       | <b>8 a 16 mg</b>  | <b>4 a 8 mg</b>   |
| <b>8 - 12</b>                                  | <b>0,4 - 0,8</b>                                       | <b>16 a 32 mg</b>   | <b>8 a 16 mg</b>  |
| <b>&gt; 12</b>                                 | <b>0,8 - 1,5</b>                                       | <b>32 a 60mg</b>  | <b>16 a30 mg</b>  |

Em seguida, os pacientes foram submetidos a exérese de quelóide e infiltração peroperatória, seguida de mais duas infiltrações mensais na cicatriz cirúrgica de maneira linear e uniforme (FIGURA 3).



A



B

FIGURA 3 - Infiltração de triancinolona no quelóide do lóbulo da orelha, com seringa de 1 ml.

A - Paciente n° 14 do Grupo 2, um mês antes da operação;

B - Paciente n° 5 do Grupo 2, segunda infiltração antes da operação

### 4.2.3 A retirada do quelóide

Após anti-sepsia com gluconato de clorexidina alcoólica 0,5%, Chlorohex® (Laboratório Rioquímica-S. José do Rio Preto/SP) e sob anestesia local com cloridrato de lidocaína (1%) e adrenalina (1.200.000), Xilestesin® (laboratório Cristália- Itapira/SP), a exérese do quelóide foi feita em cunha, na borda da lesão com lâmina número 15. A maioria das exéreses não necessitou de hemostasia, pois as cicatrizes queloidianas são pouco vascularizadas. Nas feridas que sangraram, a hemostasia foi com eletrocautério. Suturou-se a ferida com pontos simples utilizando fio de mononáilon 5-0 (Ethicon® - S.J.Campos/SP), para aproximar as bordas, sem tensão.

### 4.2.4 Dispositivo de pressão

Foram utilizados brincos de pressão revestidos com malha de algodão antialérgica (Malhas Marília – BH/MG). Cada brinco foi colocado sobre a cicatriz do lóbulo da orelha, durante quatro meses por no mínimo 18 h ao dia. (FIG. 4).



FIGURA 4 - Brincos de pressão revestidos com material antialérgico, malha de algodão.

A pressão exercida pelos brincos foi verificada na Fundação Centro Tecnológico de Minas Gerais (CETEC) - Setor de Testes Físicos-UFMG.

Foram medidas as pressões exercidas por seis brincos, por meio de máquina universal de ensaios eletromecânica (Hottinger Baldwin Messtechnik - República Federal da Alemanha). Mediu-se a força exercida pelo brinco, captada por um sensor e registrada em Newtons em toda a abertura do brinco (FIG. 5).



FIGURA 5 - Máquina universal de ensaios eletromecânica para medir a pressão dos brincos.

Utilizou-se o programa Excel para construir um gráfico de regressão linear (ANEXO 3), a partir do qual foi calculada a constante **K** da fórmula:

$$\mathbf{N} = \mathbf{K} \cdot \mathbf{X} + \mathbf{b} \text{ e } \mathbf{R}^2$$

**N** = força em Newton.

**K** = constante calculada pelo programa

**X** = abertura do brinco em mm que inicia a tensão

**b** = força inicial do brinco

**R<sup>2</sup>** = dispersão

Mediu-se também a pressão exercida pelo brinco sobre, em Pascal, pela fórmula:

$$\mathbf{P} = \mathbf{f}(\mathbf{N})/\text{área do brinco em m}^2$$

**P** = Pascal

**N** = Newton

e converteu-se o resultado em milímetros de mercúrio (mmHg), multiplicando o resultado por 0,007500617, dado conseguido pelo programa *Convert* versão 4.08-Joshuda F. *Madison*.

TABELA 8

Avaliação da força exercida pelo brinco de pressão

Valores obtidos na máquina universal de ensaios eletromecânica

| <b>Força (Newton)</b>    |                 |                  |                 |                  |                 |                  |
|--------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| <b>Abertura<br/>(mm)</b> | <b>Brinco 1</b> | <b>Brinco 1a</b> | <b>Brinco 2</b> | <b>Brinco 2a</b> | <b>Brinco 3</b> | <b>Brinco 3a</b> |
| 4                        | 1,525           | 1,173            | 1,521           | 1,168            | 1,523           | 1,168            |
| 4,5                      | 1,625           | 1,303            | 1,672           | 1,263            | 1,507           | 1,287            |
| 5                        | 1,534           | 1,403            | 1,765           | 1,320            | 1,654           | 1,373            |
| 5,5                      | 1,807           | 1,501            | 1,794           | 1,423            | 1,725           | 1,447            |
| 6                        | 1,88            | 1,645            | 1,910           | 1,547            | 1,662           | 1,543            |
| 6,5                      | 2,02            | 1,733            | 1,916           | 1,637            | 1,861           | 1,647            |
| 7                        | 2,031           | 1,801            | 1,977           | 1,687            | 1,992           | 1,773            |
| 7,5                      | 2,264           | 1,967            | 2,123           | 1,777            | 2,092           | 1,913            |
| 8                        | 2,316           | 2,07             | 2,195           | 1,910            | 2,088           | 2,090            |
| 8,5                      | 2,478           | 2,181            | 2,433           | 2,057            | 2,330           | 2,180            |
| 9                        | 2,701           | 2,35             | 2,602           | 2,377            | 2,466           | 2,417            |
| 9,5                      | 2,853           | 2,433            | 2,730           | 2,530            | 2,682           | 2,547            |
| 10                       | 2,913           | 2,46             | 2,793           | 2,530            | 2,857           | 2,573            |
| 10,5                     | 2,913           | 2,567            | 2,858           | 2,530            | 2,940           | 2,563            |
| 11                       | 3,064           | 2,643            | 2,893           | 2,530            | 2,796           | 2,623            |

**Força (Newton) brinco 1 =  $0,2375 \times \text{abertura (mm)} + 0,4807$**

**Força (Newton) brinco 1a. =  $0,2155 \times \text{abertura (mm)} + 0,3326$**

**Força (Newton) brinco 2 =  $0,2067 \times \text{abertura (mm)} + 0,6622$**

**Força (Newton) brinco 2a =  $0,2226 \times \text{abertura (mm)} + 0,2161$**

**Força (Newton) brinco 3 =  $0,2200 \times \text{abertura (mm)} + 0,4951$**

**Força (Newton) brinco 3 a. =  $0,2303 \times \text{abertura (mm)} + 0,2155$**

**Pressão (Pascal) =  $F \text{ (Newton)} \div \text{área do brinco m}^2 = F(N) \div 0,000314$**

**Força (mmHg) =  $F \times (N) \cdot 0,007500617 \text{ (espessura da orelha)} \div 0,000314$**

**Medidas da espessura de 30 lóbulos das orelhas de pacientes do G1, G2 e G3**

**(mm)(ANEXO 4).**

**Media das espessuras das orelhas 4,64mm**

**Desvio-padrão da média(mm)**

**Dados para calcular a pressão em mmHg do brinco de pressão no lóbulo da orelha.**

**Espessura (mm) = média das espessuras dos lóbulos de 30 pacientes.**

**Força (N) = calculado na TABELA 8.**

**Área m<sup>2</sup> = calculada a partir do diâmetro do brinco.**

**Pressão (Pascal) = força em Newton dividida pela área do brinco em m<sup>2</sup>.**

**Pressão (mmHg) = multiplica-se a força em Pascal por 0,007500617 e pela espessura do lóbulo da orelha.**

TABELA 9

Pressão exercida pelos brincos em mmHg

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| espessura (mm)          | 4,64         |
| força (N)               | 1,58         |
| diâmetro do brinco (mm) | 20           |
| área (m <sup>2</sup> )  | 0,000314     |
| pressão (Pascal)        | 5037,891     |
| <b>pressão (mmHg)</b>   | <b>37,79</b> |

Brinco 1

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| espessura (mm)          | 4,64         |
| força (N)               | 1,33         |
| diâmetro do brinco (mm) | 20           |
| área (m <sup>2</sup> )  | 0,000314     |
| pressão (Pascal)        | 4241,543     |
| <b>pressão (mmHg)</b>   | <b>31,81</b> |

Brinco 1a

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| espessura (mm)          | 4,64         |
| força (N)               | 1,67         |
| diâmetro do brinco (mm) | 20           |
| área (m <sup>2</sup> )  | 0,000314     |
| pressão (Pascal)        | 5315,775     |
| <b>pressão (mmHg)</b>   | <b>39,87</b> |

Brinco 2

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| espessura (mm)          | 4,64         |
| força (N)               | 1,26         |
| diâmetro do brinco (mm) | 20           |
| área (m <sup>2</sup> )  | 0,000314     |
| pressão (Pascal)        | 4010,705     |
| <b>pressão (mmHg)</b>   | <b>30,08</b> |

Brinco 2a

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| espessura (mm)          | 4,64         |
| força (N)               | 1,50         |
| diâmetro do brinco (mm) | 20           |
| área (m <sup>2</sup> )  | 0,000314     |
| pressão (Pascal)        | 4774,648     |
| <b>pressão (mmHg)</b>   | <b>35,81</b> |

Brinco 3

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| espessura (mm)          | 4,64         |
| força (N)               | 1,28         |
| diâmetro do brinco (mm) | 20           |
| área (m <sup>2</sup> )  | 0,000314     |
| pressão (Pascal)        | 4074,367     |
| <b>pressão (mmHg)</b>   | <b>30,56</b> |

Brinco 3a

Os valores da pressão exercidos pelos brincos ficaram acima da pressão capilar, que é de 24 mmHg, comprovando sua eficácia no tratamento do quelóide (FIGURA 6).



FIGURA 6 – Brinco de pressão colocado sobre o quelóide já tratado com infiltração de triancinolona e exérese.

Paciente n° 32 do Grupo 1.

#### **4.2.5 Parâmetro de avaliação da recidiva**

Para verificar a eficácia do tratamento, avaliaram-se recidivas de quelóides no primeiro ano após o tratamento. A recidiva pode ser em toda a extensão da cicatriz ou parcial, com tamanho da lesão maior, menor ou igual ao verificado antes do tratamento. (SHAFFER; TAYLOR; COOK-BOLDEN, 2002). Considerou-se como recidiva o crescimento da cicatriz para além dos limites da ferida ao final do tratamento (FIGURA7), aliado à queixa de prurido e dor.

O acompanhamento dos pacientes foi de, no mínimo, um ano após a última infiltração de corticóide pós operatória para verificar e avaliar a possível recorrência (STERN; LUCENTE, 1989).

### **4.3 Análise estatística**

Os resultados foram submetidos a análise estatística descritiva e inferencial (por meio da qual se afirma a verdade de uma proposição, em decorrência de sua relação com outras proposição reconhecidas como verdadeira, utilizando-se para comparação dois grupos). Utilizou-se o programa *Statistical analyses system*, versão 6.12, Cary-NC, para o sistema *Windows XP* em plataforma de computador pessoal para realizar os estudos estatísticos.

Para comparar as dimensões do quelóide, calcularam-se as medidas de dispersão: variância, média e desvio-padrão da média. Após estabelecer as medidas de dispersão das dimensões dos quelóides, adotou-se o critério de recorrência da lesão como variável resposta para a comparação do tratamento nos grupos 1 e 2. O Grupo 3, por ter sido interrompido, não foi comparado com os outros dois grupos.

Hipótese nula = inexistência de diferença entre o tratamento do quelóide do lóbulo da orelha com triancinolona, nas concentrações de 20mg/ml e 40 mg/ml.

Foi calculada a discrepância entre o que foi observado na amostra e o que seria esperado se a hipótese nula fosse verdadeira .

O teste de associação qui ao quadrado com a correção de Fisher comparou as recidivas de cada grupo em relação às concentrações de triancinolona. A significância das diferenças entre os dados comparados foi superior a 95%.

## **5 RESULTADOS**

---

Todos os pacientes aceitaram submeter-se ao tratamento proposto, após receberem os esclarecimentos a respeito da etiopatogenia do quelóide e de todas as possibilidades terapêuticas com seus riscos e benefícios. Portanto, não houve exclusão a princípio de paciente algum, a pesquisa foi realizada com pacientes consecutivos.

No Grupo 1 (triancinolona a 40 mg/ml), dois indivíduos, n° 18 e 20 (ANEXO 5) apresentaram reação anafilática logo após a segunda infiltração da triancinolona. Houve mal-estar geral, edema labial, rubor cutâneo, tosse seca, cólica abdominal, sintomas que melhoraram após hidratação venosa com solução salina a 0,9%, 1.000 ml. Esses pacientes recuperaram-se completamente e permaneceram internados por 24 horas no Hospital-dia da Prefeitura de Belo Horizonte, situado na mesma unidade em que foi realizado o procedimento.

Apenas no Grupo 1 houve depósito esbranquiçado de TCN no momento da ressecção do quelóide.

No Grupo 2 (triancinolona a 20 mg/ml), um paciente, n° 5 (ANEXO 5) teve reação anafilática à triancinolona após a terceira infiltração, com mal-estar, cólica e edema labial. Recebeu tratamento com adrenalina 0,2 ml subcutânea, apresentando melhora imediata dos sintomas.

No Grupo 3 (triancinolona a 10 mg/ml), três pacientes mantiveram a queixa de prurido até a terceira infiltração e não apresentaram melhora da lesão. Em outros dois pacientes verificou-se crescimento da lesão. Esses resultados adversos ocorridos em 50% dos doentes tornaram a concentração de 10 mg/ml da triancinolona inaceitável sob o aspecto terapêutico. Para não prejudicar ainda mais os doentes, interrompeu-se essa etapa do estudo e todos os doentes desse grupo reiniciaram o tratamento seguindo a padronização de triancinolona a 20 mg/ml. Nessa fase do trabalho, já havia sido concluído o estudo do tratamento nas concentrações de 20 mg/ml e 40 mg/ml. Por não haver sido

encontrada diferença entre os grupos 1 e 2, optou-se pelo tratamento de 20 mg/ml. Esses pacientes não foram incluídos em outro grupo, tendo sido mantidos como estudo interrompido do Grupo 3. Os pacientes desse terceiro grupo evoluíram satisfatoriamente, após o novo tratamento, sem recidiva das lesões, no período superior a um ano.

Em nenhum dos grupos houve complicações locais imediatas após as infiltrações, tais como equimose ou hematoma, nem tardias (necrose, etc.).

No Grupo 2 verificou-se infecção de ferida operatória em 1 paciente que foi tratado com cefalexina durante 10 dias.

### 5.1 Medidas de variabilidade

As medidas de variabilidade, que exprimem a dispersão dos dados em torno da média, em termos relativos, ajudaram a caracterizar a heterogeneidade dos tamanhos dos quelóides nos grupos estudados. Quanto menor o coeficiente de variação (CV), mais homogêneos foram os dados. Os grupos apresentaram CV elevado. O valor maior que 30 indica grande heterogeneidade.

As amplitudes totais dos diâmetros foram pequenas, mas a amplitude do volume foi grande, enfatizando a heterogeneidade do tamanho das lesões nos grupos.

Esse resultado indica a eficácia do tratamento em quelóides de vários tamanhos.

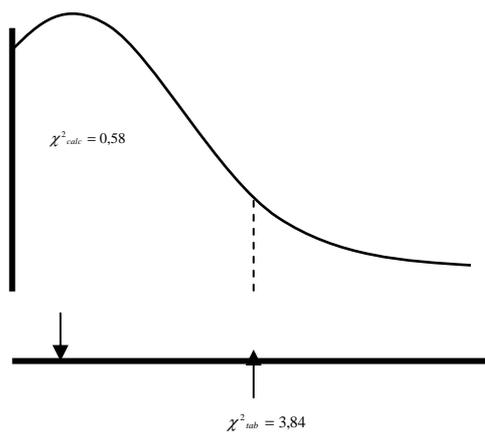
### 5.2 Teste de associação de resposta

TABELA 10  
Relação entre frequências observadas (fo) e esperadas (fe) (tabela de contigência)

| concentração de triancinolona (mg/ml) | Recidivas |      |     |       | Total de quelóides |
|---------------------------------------|-----------|------|-----|-------|--------------------|
|                                       | Sim       |      | Não |       |                    |
|                                       | fo        | fe   | fo  | fe    |                    |
| 40                                    | 2         | 1,62 | 31  | 31,38 | 33                 |
| 20                                    | 1         | 1,38 | 27  | 26,62 | 28                 |
| Total                                 | 3         |      | 58  |       | 61                 |

### 5.3 Teste do qui ao quadrado com correção de Fisher

Teste de significância (ANEXO 7)



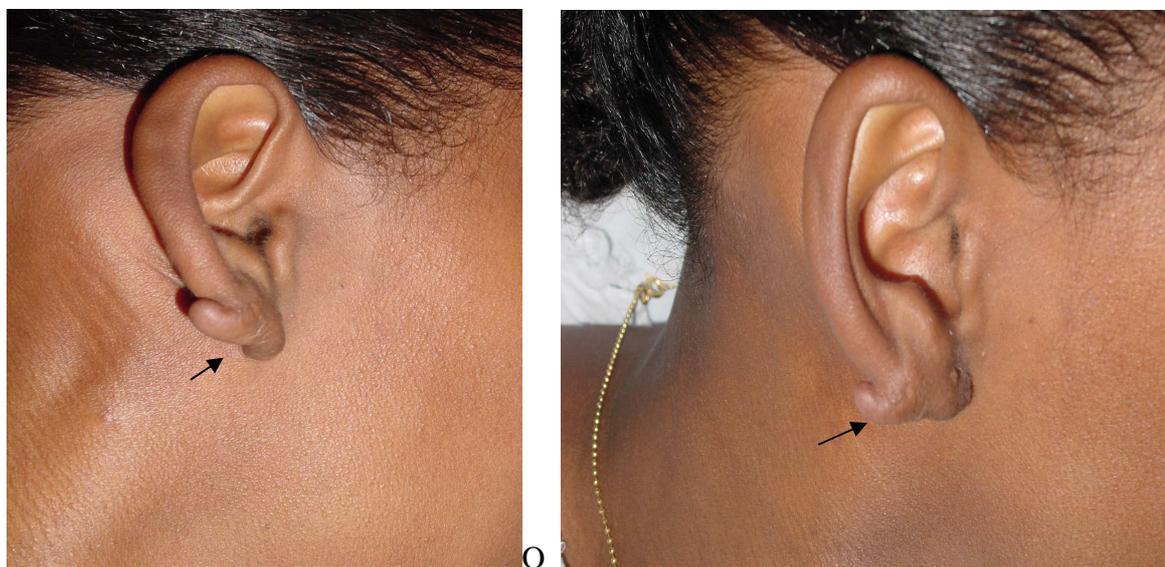
Não houve diferença ( $p = 0,58$ ) entre os resultados obtidos nos pacientes submetidos à infiltração do corticóide a 40 mg/ml (93,5%) em relação àqueles submetidos a 20 mg/ml (96,4%). Também não se verificou diferença entre os dois grupos na frequência das recidivas (FIGURA 9).

TABELA 11

Taxa de recidiva =  $3/61=5\%$ 

|                    | Grupo 1 | Grupo 2 | total |
|--------------------|---------|---------|-------|
| recidivas em %     | 6,10%   | 3,60%   | 5%    |
| sem recidivas em % | 93,50%  | 96,40%  | 95%   |
| total              | 100%    | 100%    | 100%  |

A distribuição esperada de recidivas de quelóides, a partir dos tratamentos com diferentes concentrações de triancinolona (40 mg/ml e 20 mg/ml), não foi diferente



A

B

FIGURA 7 – Recidiva parcial da cicatriz além dos limites da ferida inicial (seta).

Paciente 32 do Grupo 1 (triancinolona 40mg/ml).



FIGURA 8 – Aspecto cicatricial no primeiro mês após a exérese de dois quelóides.

Paciente 12 do Grupo 2 (triancinolona 20mg/ml).



FIGURA 9 – Aspecto cicatricial no terceiro mês após exérese do quelóide e a última infiltração de triamcinolona.

Paciente 9 do Grupo 2 (triancinolona 20mg/ml).



FIGURA 10 – Aspecto cicatricial um ano após o tratamento do quelóide.  
Paciente 17 do Grupo 1 (triancinolona 40mg/ml).

## **6 DISCUSSÃO**

---

A maior dificuldade encontrada nas avaliações de cicatrizes é a multiplicidade de variáveis estudadas. Essas diferenças ocorrem tanto na sensibilidade quanto na especificidade dos parâmetros utilizados, principalmente com vista ao quelóide. Na literatura, não foi encontrado um modelo experimental que reproduza o complexo processo desse reparo cicatricial anômalo. A escassez de métodos objetivos para avaliar cicatrizes inclui a necessidade de colaboração do paciente para emitir seu parecer subjetivo sobre o resultado operatório. Há também dificuldade para obter-se retorno às consultas em tratamento de longo prazo a fim de avaliar-se o resultado cicatricial tardio (AHN; MONAFO; MUSTOE, 1991; McGROUTHER, 1994). Outro problema a ser solucionado é a falta de padronização para classificar os quelóides (MUIR, 1990; CARNEY *et al.*, 1994).

A obtenção de pacientes voluntários para esta pesquisa foi relativamente fácil, pois a incidência de quelóides em nossa população é elevada. O costume de se colocarem brincos em vários locais na orelha, entre a primeira e a segunda década de vida, faz com que haja elevado número de pacientes portadores de quelóides nessa região. O interesse desses pacientes pelo tratamento e desejo de curarem do incômodo provocado pelo quelóide fizeram com que todos aceitassem a conduta proposta e que não houvesse desistência.

O estudo foi conduzido inicialmente no Posto de Saúde Sagrada Família, na região metropolitana de Belo Horizonte, porém, após a ocorrência do segundo caso de reação anafilática à triancinolona, a gerência do posto de saúde solicitou a transferência do trabalho para nível hospitalar. Assim, a pesquisa foi concluída no bloco cirúrgico do Hospital das Clínicas da UFMG, em Belo Horizonte.

Neste estudo, todas as lesões foram precedidas por trauma perfurante, brincos, em pele íntegra, e não houve dúvida de que eram quelóides, pois ultrapassaram a cicatriz

inicial, invadiam a pele normal em torno da lesão e eram acompanhadas de sintomas locais, como prurido, dor e queimação.

Optou-se por escolher um único local de lesão e um único tipo de trauma, pois os quelóides comportam-se de maneira diferente num mesmo indivíduo em locais distintos, devido às características da pele, como espessura, pigmentação, quantidade de colágeno, presença de glândulas e pêlos, etc. A tração da pele e sua sujeição a traumas também contribuem para formação de quelóides e são diferentes nas diversas regiões do corpo. Por esse motivo, foi necessário homogeneizar os grupos de pacientes. Independentemente do tempo de evolução e do tipo de cicatriz primária ou recidivada, todos os quelóides foram tratados igualmente. Os pacientes recidivados apresentaram resultado terapêutico similar ao dos quelóides primários.

Para obter-se eficácia terapêutica melhor, a exérese da cicatriz foi realizada durante a regressão dos sinais e sintomas relacionados com a lesão, para que o processo cicatricial transcorresse com menor resposta inflamatória e proliferativa, reduzindo, assim, a possibilidade de a cicatrização evoluir para novo quelóide.

A retirada da lesão corrigiu totalmente a deformidade estética, permitiu concomitante a infiltração de menor dosagem de triancinolona, na ferida per-operatória e cicatriz pós-operatória, necessária para manutenção do equilíbrio entre produção e degradação do colágeno. No total, foram seis infiltrações de triancinolona distribuídas em seis meses consecutivos (CHOWDRI; MATTOO; DARZI, 1999), sendo que a quarta delas foi transoperatória.

A avaliação das recidivas neste trabalho teve por base o conceito do artigo de Cosman e Wolff (1972), para caracterizar a recorrência de uma cicatriz queloidiana. De acordo com esses autores, a recidiva apresenta-se elevada e pruriginosa, podendo adquirir volume maior, igual ou menor do que a lesão anterior ao tratamento. Bom resultado

terapêutico ocorre quando a cicatriz adquire boa aparência e não é pruriginosa. Diversos pesquisadores (SHAFFER; TAYLOR; COOK-BOLDEN, 2002) consideram a redução de 50% a 75% do volume cicatricial como bom resultado, enquanto a redução de 75% a 100% seria sucesso terapêutico. De acordo com esses critérios, até os três pacientes com recidivas apresentaram bom resultado terapêutico.

Há outros métodos para avaliar o tratamento da cicatriz, quando não se realiza a sua exérese. Entre eles, destacam-se pigmentação cutânea, rigidez cicatricial, neovascularização e eritema local, além de prurido e dor (O'SULLIVAN *et al.*, 1996). Existem ainda escores com base em parâmetros individuais, que são somados para obter-se um conceito sobre a cicatriz. Escalas que dimensionam as cicatrizes utilizando régua milimetrada (NIESSEN *et al.*, 1998), molde de massa (AHN; MONAFO; MUSTOE, 1991), dopplerfluxometria (NIESSEN *et al.*, 1998) e fotografia também são sugeridas na literatura. Neste trabalho, não se utilizou escore ou escala clínica, pelo risco de falsear os resultados com dados sujeitos a erros.

Recentemente, Taylor, Mcgrouther e Bayat (2007) desenvolveram um programa de computador, que mede o volume das lesões, por meio de uma máquina digital (Konica-Minolta Vivid 900). Esse sistema avalia o volume da lesão a partir de imagens digitais em três dimensões. Não foi utilizado esse método por ter sido publicado após o término da parte prática deste trabalho.

O seguimento dos pacientes submetidos a tratamento do quelóide deve ser de, no mínimo, um ano, para avaliar recorrência. Alguns estudos sugerem que a recorrência de quelóide no lóbulo da orelha ocorre, em média, 5,5 meses após sua exérese (COSMAN; WOLF, 1972). Portanto, o acompanhamento dos doentes deste trabalho está de acordo com o estabelecido na literatura.

Apesar de haver diversos estudos sobre aspectos gerais e tratamento de cicatrizes queloidianas, ainda não se determinou a melhor concentração e volume de triancinolona para seu tratamento. As doses propostas na literatura variam entre 10 e 120 mg (KETCHUM; ROBSON; MASTERS, 1971).

A infiltração da base do quelóide com corticóide tem o propósito de atuar no local onde penetram os mediadores do processo cicatricial e onde se encontram os fibroblastos com capacidade replicativa. A contenção da droga em pequenos volumes no local da cicatriz reduz seus efeitos sistêmicos. Essas baixas doses de corticóide previnem a atrofia cutânea e alterações na sua pigmentação. A corticoterapia pré-operatória por três meses teve por objetivo reduzir a intensidade da cascata da cicatrização e prevenir a formação de novo quelóide.

A dosagem total infiltrada foi menor que a encontrada na literatura e, mesmo assim, obteve-se sucesso terapêutico em quase todos os doentes. Não se observou diferença na evolução dos sintomas e aspecto da cicatriz entre os grupos que receberam 20mg/ml e 40 mg/ml. Após a terceira infiltração, todos os pacientes estavam assintomáticos e suas lesões não progrediram. Houve melhora da rigidez cicatricial e regressão de seu tamanho. Todas as etapas do tratamento foram semelhantes nos dois grupos e a única diferença notada foi o depósito de pó branco do corticóide no momento da exérese da lesão no grupo de 40 mg/ml.

A concentração de 10 mg/ml foi insuficiente para o tratamento do quelóide, pois 50% dos pacientes não apresentaram regressão dos sintomas de prurido e dor nem melhora do aspecto da cicatriz, motivo pelo qual foi interrompido o tratamento nesse grupo.

As reações anafiláticas descritas na literatura pelo uso de triancinolona são incomuns, porém bem documentadas. Os corticosteróides são utilizados com frequência no

tratamento de doenças alérgicas, mas, paradoxalmente, são responsáveis por reações anafiláticas do tipo I, causadas por mecanismo imunitário, mediado pelos anticorpos IgE, que ocupam receptores localizados nos mastócitos. Minutos após a exposição aos alergenos, os anticorpos IgE induzem os mastócitos a liberarem mediadores da reação inflamatória, resultando em reação alérgica sistêmica: vasodilatação, contração da musculatura lisa e estimulação de muco pelas glândulas secretoras. Outros mediadores induzem a resposta inflamatória tardia responsável pelo aparecimento dos sinais e sintomas, horas após o contato com os alergenos. A reação anafilática caracteriza-se por hipotensão, devido a vasodilatação, broncoespasmo, cólicas gastrointestinal e uterina, urticária e angioedema. Os alergenos podem ser os corticóides isolados ou associados ao veículo líquido utilizado na injeção, geralmente a carboximetilcelulose e o succinato. (MULLER; PEVNY; METZ, 1973).

Karck (1980) foi o primeiro a relatar hipersensibilidade tardia à triancinolona. Saff e Tayler (1995) também encontraram hipersensibilidade durante o tratamento de cicatriz hipertrófica pré-esternal três anos após a primeira infiltração intralesional de triancinolona. Petterson *et al.* (1995) publicaram a ocorrência de anafixia induzida pela carboximetilcelulose. Em 1998, Downs apresentou um caso de hipersensibilidade imediata após a terceira aplicação da TCN intralesional. Brancaccio e Zappi (2000) descreveram reação de hipersensibilidade 24 horas após a aplicação de TCN em uma cicatriz hipertrófica no dedo, com edema e eritema. Existem cerca de 100 casos publicados na literatura sobre reações anafiláticas à TCN.

Apesar dos bons resultados obtidos com a triancinolona, os casos de reação anafilática alertam para a necessidade de se conhecerem os componentes da solução em uso e determinar sua imunogenicidade para possibilitar maior segurança na administração desse medicamento. A aplicação do corticóide deve ser feita em locais que apresentem

condições de tratamento, se ocorrer reação anafilática. No presente estudo, todas as reações foram imediatas, não tendo sido verificada hipersensibilidade tardia ao corticóide.

A terapia por compressão do quelóide é um método já estabelecido para melhorar a qualidade da cicatriz (SWADA; SONE, 1992). Não há publicação sobre avaliação da pressão exercida por método compressivo, assim como foi realizada neste trabalho.

A radioterapia é outra opção terapêutica, combinada com a cirurgia pode ser útil quando usada até 72 horas após a operação. A recidiva varia conforme a etiologia e a localização da lesão, não diferindo do tratamento com corticoterapia e exérese cirúrgica. Os riscos desse tratamento são atrofia cutânea, alteração do crescimento dos membros em criança e aumento da incidência de câncer, apesar de muito rara. O risco maior encontra-se, paradoxalmente, nas baixas doses de radiação, que promovem aumento de apoptose celular, quebra da cadeia de ácido desoxirribonucléico (DNA) e mutação genética. Já as altas doses apenas matam as células focalizadas (BOTWOOD *et al.*, 1999). Cohen, Diegelman e Mccoy (1977) recomendam a radioterapia apenas em pacientes idosos e quando os outros métodos são ineficazes. Os pacientes que apresentaram reação anafilática durante este estudo foram tratados com radioterapia, conforme recomendação da literatura. O Sistema Único de Saúde não autoriza este procedimento para o tratamento de lesões benignas.

Considerando que a concentração de 10 mg/ml de triancinolona foi ineficaz e que não houve diferença entre as concentrações de 20 mg/ml e 40 mg/ml no tratamento dos quelóides, é pertinente propor 20 mg/ml como a menor concentração eficaz no tratamento do quelóide.

Por ser uma droga de liberação lenta e tendo em vista que concentrações acima de 50 mg podem interferir no eixo hipotálamo - hipófise - supra-renal, em adultos, há

grande vantagem em infiltrar menor quantidade de corticóide. Acredita-se que em crianças a dosagem deva ser ainda menor, por causa do elevado metabolismo e índice mitótico, porém não há estudos para subsidiar essa hipótese.

Apesar da extensa literatura a respeito do processo cicatricial, ainda há muitas dúvidas referentes à cicatrização. Nos últimos anos, o desenvolvimento das pesquisas com células-tronco tem ajudado a elucidar o delicado balanço da atividade de formação e remodelagem celular (ALISON *et al.*, 2006). Pesquisas recentes evidenciaram sinalizadores (citocinas), distúrbios moleculares (alterações nos receptores da membrana citoplasmática dos fibroblastos) e genéticos (alterações na transcrição dos gens na produção das enzimas: ativador de plasminogênio, procolagenase, inibidor da matriz metaloproteinase, etc.) que levam à cicatrização anormal (KIM, 2000). O sucesso da aplicação da técnica de transferência nuclear em alguns mamíferos trouxe a possibilidade de terapias a partir de células-tronco. Novas pesquisas estão sendo realizadas na tentativa de controlar o processo cicatricial, diminuindo a fibrose e as anomalias decorrentes de suas alterações, utilizando células-tronco por meio da engenharia de tecidos (TUAN; NICTER, 1998).

Os fatores de crescimento são importantes na modulação de várias atividades celulares. Recentes estudos de cultura *in vitro* revelaram novos mecanismos dentro do complexo sistema da cicatrização (LEE *et al.*, 1999). Animais transgênicos fornecem novas perspectivas de investigação da função genética *in vivo*. Camundongos com deficiência de plasminogênio tiveram cicatrização lenta e deficiente na ausência de plasmina. O mecanismo de reparo de feridas em fetos sem deixar cicatrizes também tem ajudado a elucidar o processo cicatricial. A pele fetal contém abundante ácido hialurônico e não apresenta a fase inflamatória da cicatrização. É pertinente supor que o nível do TGF- $\beta$  elevado nos adultos e reduzido na fase fetal possa exercer papel importante no

desenvolvimento cicatricial. Novas estratégias terapêuticas para melhorar a cicatrização e promover a formação de cicatrizes saudáveis estão em estudo utilizando anticorpo antiTGF- $\beta$ .

## **7 CONCLUSÕES**

---

- Infiltração de triancinolona nas concentrações de 20 mg/ml (1 mg de TCN por mm<sup>3</sup> de quelóide) e 40 mg/ml (2 mg de TCN por mm<sup>3</sup> de quelóide) combinada com ressecção da cicatriz e sua compressão por brinco é eficaz para o tratamento do quelóide da orelha.
- Por não haver diferença nos resultados dessas concentrações do corticóide, a opção por 20 mg/ml (1 mg de TCN por mm<sup>3</sup> de quelóide) é preferível.
- A administração de concentrações menores de corticóide (10 mg/ml) (0,5 mg de TCN por mm<sup>3</sup> de lesão) é insatisfatória na terapêutica do quelóide do lóbulo da orelha.

## REFERÊNCIAS

---

AABDEL-FATTAH, A.M.A. Unusual complications of triamcinolone injected KELOIDS: tissue necrosis and systemic corticosteroid effects. **Br J Plast Surg**, 29:283, 1976.

ABERGEL, P.R., MEEKER C.A., OIKARINEN H., OIKARINEN A.I., UITTO J.. Retinoid modulation of connective tissue metabolism in keloid fibroblast cultures. **Arch Dermat**, 121: 632-635, 1985.

AHN, S.T., MONAFO, W.W., MUSTOE, T.A. Topical silicone gel for prevention and treatment hypertrophic scars. **Arch Surg**, 126: 499-504, 1991.

AKÖZ, T., ERDOGAN, B.GÖRGÜ, M., DEREN, O. Combined approach to the treatment of earlobe keloids. **Plast Reconst Surg**, 101: 857-858, 1994.

APFELBERG, D.B.; MASER, M.R.; LASH, H. The use of epidermis over keloid as a autograft after resection of the keloid. **J Dermat Surg**, Philadelphia, 2: 409, 1976.

ASSOIAN, R.K.; KOMARIYA, A.; MEYERS, C.A. Transforming growth factor- $\beta$  in human platelets. indentification of a major storage site, purification and characterization. **J Biol Chem**, 258: 7155, 1983.

BABIN, R.W.; CEILLEY, R.I. The freezeinjection method of hypertrophic scar and keloid reduction. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, 87: 911-914, 1979.

BETTINGER, YAGER D.R., DIEGELMANN R.F., COHEN K.. The effect of TGF- $\beta$  on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. **Plast Reconst Surg**, 827-833, 1996.

BLACKBURN, W.R.; COSMAN, B. Histologia basics of keloid and hypertrophic scar differentiation. **Arch Pathol**, 82: 65-71, 1966.

BAKER, B.L.; WHITAKER, W.L. Interference with wound healing by local action of adrenocortical steroids. **Endoc**. 46: 544-551, 1950.

BOTWOOD, N.; LEWANSKI; LOWDELL, C. The risks of treating keloids with radiotherapy. **Br J Radiol**, 72: 1222-1224, 1990.

BOYADJIEV, C.; POPCHRISTOVO, E.; MAZGALOVA, J. Histomorphologic changes in keloids treats with kenacort. **J Trauma**, 38: 299-302, 1995.

BRANCACCIO, R.R.; ZAPPI, E.G. Delayed type hypersensitivity to intralesional triancionolone. **Acet Cutis**, 65: 31-33, 2000.

BRIAN, A.F.; CHANG, E.L.; BARRET, G.H. Particle size and drug interaction of injectable corticosteroids used in ophthalmic practice. **Ophthalm**, 103: 1884-1887, 1996.

CARNEY, S.A. CASON, C.G., GOWAR, J.P., STEVENSON, J. H. Cica-care gel sheeting in the management of hypertrophic scarring. **Burns**, 20: 163-167, 1994.

CHOWDRI, N.A.; MATTOO, M.M.A.; DARZI, M.A. Keloids and hypertrophic scars; results with intraoperative and serial postoperative corticosteroid injection therapy. **Aust NZ J Surg**, 69: 655-659, 1999.

CIBIS, G.W., TRIPATHI, R.C., TRIPATHI, B.J. Corneal keloid in Lowee's syndrome. **Arch Ophthalmol**, 100: 1795-1799, 1982.

COHEN, I.K.; DIEGELMAN, R.F.; McCOY, B. Elevated collagen synthesis in cultured keloidal fibroblasts. **Surg Forum**, 28: 526-527, 1977.

COSMAN, B.; WOLFF, M.. Correlation of keloid recurrence with completeness of local excision. **Plast Reconstr Surg**, 50: 163-166, 1972.

CRACCO, C., STELLA M., TEICH A. S., FILOGANO G.. Comparative study of Langerhans cells in normal and pathological human scars. **Eur J Histoquim**, 36: 53, 1992.

CRUZ-KORCHIN, N.I. Effectiveness of silicone sheets in prevention of hypertrophic breast scars. **Ann Plastic Surg**, 37: 345-348, 1996.

DARZI, M.A., CHOWDRI N.A., KAUL S.K., KHAN M.. Evolution of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-years follow-up study. **Br J Plast Surg**, 45: 374-379, 1992.

DE FELICE, B.; CIARMIELLO, L.F.; MONDOLA, P.; DAMIANO, S.; SERU, R.; ARGENCIANO, C.; NACCA, M.; SANTORIELLO, M.; GARBI, C. Differential p63 and p53 expression in human keloid fibroblast and hypertrophic scar fibroblasts. **DNA Cell Biol**, 26:541-547, 2007.

DELMAESTRO, D.; FRAGA, S.; MARQUES, A.S. Contribuição para o tratamento dos quelóides. **Ann Bras Dermat**, 42: 15-20, 1967.

DEODHAR, A.K.; RANA, R.E. Surgical physiology of wound healing: a review. **J Postgrad Med**, 43: 52-56, 1997.

DOOMBOS, J.F.; STOFFEL. The role of kilovoltage irradiation in the treatment of keloids. **Radiot. Oncol. Biol. Phys**; 18: 833-839, 1990.

DOWNS, A.M.R. Anaphylaxis to intradermal triancinolone. Acetonide. **Arch Dermat**, 134: 1.163-164, 1998.

ELIAS, J.A., GUSTILO K., BAEDER W., FREUNDLICH B.. Synergistic stimulation of fibroblast prostaglandin production by recombinant interleukin 1 and tumor necrosis factor. **J Immunol**, 138: 3812, 1987.

FERGUSON, G. Intralesional steroid injection following keloid surgery. **Plast Reconst Surg**, 93: 643, 1994.

FRANK, M. M. Complement in pathophysiology of human disease. **N Engl J Med**, 316: 1525, 1987.

FRIEDMAN, S.J.; BUTLER, D.R.; DITTELKOV, M.R.. Perilesional linear atrophy and hypopigmentation after intralesional corticosteroid therapy. **J Am Acad Dermatol**, 19: 529-534, 1988.

FROJMOVIC, M.M.; MILTON, J.G. Human platelet size, shape and related functions in health and disease. **Physiol Rev**, 62: 185, 1982.

GOLDWYR, R.M. Keloid. **Plast Reconst Surg**, 68: 640-641, 1981.

GRIFFITH, H.. The treatment of keloids with triamcinolone acetonide. **Plast Reconst Surg**, 387: 202-208, 1996.

GRIFFITH, B.H.; MONROE, C.W.; McKINNEY, P. A follow-up study on the treatment of keloids with triamcinolone acetonide. **Plast Reconst Surg**, 46: 145-150, 1970.

HAQ, M.A.; HAQ, A. Pressure therapy in treatment of hypertrophic scar, burn contracture and keloid: the Kenyan experience. **East Afr Med**, 11: 785, 1990.

HARVEY, W.; GRAHAME, R. Effect of some adrenal steroid hormones on skin fibroblast replication in vivo. **Ann Rheum**, 32: 272, 1973.

HASS, A.F.; REILLY, D.A. Cultured epithelial autografts in the treatment of extensive recalcitrant keloids. **Arch Dermat**, 134: 549-552, 1998.

HIRSHOWITZ, B. Treatment of scars and keloid. **Br J Plast Surg**, 44: 318, 1991.

HOWELL, J.M. Current and future trends in wound healing. **Med Clin North Am**, 10: 655, 1992.

JANSSEN, L.A.M.; CORMANE, R.H. Studies on the immunologic aspects of keloids and hypertrophic scars. **Arch Dermat Res**, 274: 259, 1982.

KARCK, E. Sensivity to fluorinated steroids presenting as a delayed hipersensitivity. **Contact Dermatitis**, 6: 214-216, 1980.

KETCHUM, L.D.; ROBSON, D.W.; MASTERS, F.W. Follow up on treatment of hypertrophic scars and keloids with triancinolone. **Plast Reconst Surg**, 48: 256-259, 1971.

KETCHUM, L.D.. Hypertrophic scars and keloids. **Clin Plast Surg**, 4: 301-310, 1977.

KIIL, J. Keloids treated with topical injection of triancinolone acetonide: immediate and long term results. **Scand J Plast Reconstr**, 11: 169, 1977.

KIM, W. J. H.. Cellular signaling in tissue regeneration. **Yonsei Med J**, 41: 692-703, 2000.

KISCHER, C.W.; WAGNER Jr, H.N.; PINDUR, J. Increase fibronectin production by cell lines from hypertrophic scar and keloid. **Connect Tissue Res**, 23: 279, 1989.

KRUSCHE, T.; WORRET, W.L. Mechanical properties of keloids in vivo during treatment with intralesional triancinolone acetonide. **Arch Dermat**, 287: 289-93, 1995.

KUO, T.T.; HU, S.; CHAN, H.L. Keloidal dermatofibroma: report of 10 caes of new variant. **Am J Surg Pathol**, 22: 564-568, 1998.

LADIN, D.A. *et al.* P53 and apoptosis alterations in keloids ad keloid fibroblasts. **Wound Rep Reg** [s.l.], 6: 28-37, 1998.

LAWRENCE, W.T. In search of the optimal treatment of keloids;report of a series and a review of the literature. **Ann Plastic Surg**, 27: 164, 1991.

LEE, T.Y.; CHIN, G.S.; KIM, W.J.; CHAU, D.; GITTES, G.K.; LONGAKER, M.T. Expression of transforming growth factor beta 1, 2, and 3 proteins in keloids. **Ann Plaste Surg**, 43: 179-184, 1999.

LEIBOVITCH, S.J.; WISEMAN, D.N. Macrophages and wound repair an angiogenesis. **Prog Clin Biol Res**, 266: 131-145, 1988.

LIDDLE, G. Clinical pharmacology of anti-inflammatory steroids. **Clin Pharmacol Ther**, 2: 623-635, 1961.

LINARES, H.A.; LARSON, D.L.; WILLIS-GALSTAUN. A historical note on the use of pressure in treatment of hypertrophic scars or keloids. **Burns**, 19: 17-21, 1993.

LINDSEY, W.H.; DAVIS, P.T. Facial keloids: a 15-year experience. **Arch Otolaryngol Neck Surg**, 123: 397-400, 1997.

LIU, C.Y.; CHEN, S. Fibrinogen, thrombosis, coagulation and fibrinolysis. **Adv Exp Biol Med**, 281, 1990.

LORENZI, F., TIELEMANS H.L.P., HULST R.W., RHEMREV R., NIEMAN F.,

LUTGENS L.C.H.. Is the treatment of keloid scars still a challenger in 2006? **Ann Plast Surg**, 58: 186-192, 2007.

LOWRY, S.F. Cytokine meditors of immunity and inflammation. **Arch Surg**, 128: 1235, 1993.

MARTIN, P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. **Science**, 276: 75-81, 1997.

MCCAULEY, R.L., CHOPRA, V., LI, Y.Y., HERNDON, D.N., ROBSON M. C. . Altered cytokine production in black patients with keloids. **J Clin Immunol**, 12: 300, 1992.

McGROUTHER, D.A. Hypertrophic or Keloid scars? **Eye**, 8: 200-203, 1994.

McGUGAN, A.D.; SHUSTER, S.; BOTTOMS, E. Adrenal suppression from intradermal triancinolona. **The J Invest Dermatol**, 40: 271-272, 1963.

MODOLIN, M.; GEMPERLI, R.; PIGOSSI, N. Efeitos da triancinolona (acetil-trancinolona) sobre as cicatrizes queloidianas. **Rev Paul Méd**, 102: 163-165, 1984.

MOUSTAFA, M.F.H.; ABDEL-FATTAH, A.M.A. Presumptive evidence of the effect of pregnancy estrogens on keloid growth. **Plast Reconst Surg**, 56: 450-453, 1975.

MUIR, I.F.K. On the nature of keloid and hypertrophic scars. **Br J Plastic Surg**, 43: 61-69, 1990.

MULLER, E.; PEVNY, I.; METZ, G. Allergie gegenuber carboxymethylcellulose. **Der Hautarzt**, 24: 317-318, 1973.

MURRAY, J.C.; POLLACK, S.V.; PINNELL, S.R. Keloids. **J Am Acad Dermatol**, v.4: 461-470, 1981.

MURRAY, J.C. Scars and keloids. **Dermatol Clin**, 11: 697, 1993.

NICOLETIS, C.; BAZIN, S.; LOUS, M.L. Clinical and biochemical features of normal, defective and pathologic scars. **Clin Plast Surg**, 4: 347-359, 1977.

NIESSEN, F.B. *et al.* The use of silicone occlusive sheeting and silicone occlusive gel (epiderm) in the prevention of hypertrophic scar formation. **Plastic Reconst Surg**, 104: 1453-1457, 1998.

NIESSEN, F.B. *et al.* On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. **Plastic Reconst Surg**, 104: 1435-1457, 1999.

O'SULLIVAN, S.T. *et al.* Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids. **Ann R Coll Surg Engl**, 78: 168-175, 1996.

PEACOCK, E.E.; MADDEN, J.W.; TRIER, W.C. Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars. **South Med J**, 63: 755-760, 1970.

PERKINS, K.; DAVEY, R.B.; WALLIS, K.A. Silicone gel: a new treatment for burn scars and contractures. **Burns**, 9: 201-204, 1983.

PETTERSON, D.L. *et al.* Anaphylatics induced by carboxymethylcellulose component of injectable triamcinolone. **Ann Allergy Asthma Immunol**, 74: 163-166, 1995.

PRENTICE, H. Sublesional administration of corticoeteroids. Anew technique with broad applications in peditary. **J Am Pod Ass**, 50: 60-68, 1992.

RAQUENA, L. *et al.* Keloidal basal cell carcinoma. A new clinicopathological variant of basal cell carcinoma. **Br J Dermatol**, 134:953-957, 1996.

SAFF, D.M.; TAYLER, J.S.; VIDIMOS, A.T. Allergic reaction to intralesional triancinolone acetamide. A care report **Arch Dermat**, 131: 742-743, 1995.

SANTA CRUZ, D.J.; ULBRIGHT, T.M. Mucin-like changes in keloids. **Am J Clin Pathol**, 75: 18: 22, 1981.

SAWADA, Y.; SONE, K. Hydration and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids. **Br J Pastic Surg**, 45: 599-608, 1992.

SCHWARTZ, R.A.; SPICER, M.S.; JANNIGER, C.K.; COHER, P.J.; MELCZER, M.M.; LAMBERT, W.C. Keloidal Kaposi's sarcoma: report of three patients. **Dermatol**, 189:271-274, 1994.

SHAFFER, J.J.; TAYLER, S.C.; COOK-BOLDEN, F. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. **J Am Acad Dermatol**, 46: 63-97, 2002.

SHEPHERD, J.P.; DAWBER, R.P.R. The response of keloid scars to cryosurgery. **Plastic Reconstr Surg**, 70: 677-682, 1982.

SLEMP, A.E.; KIRSCHNER, R.E. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. **Curr Opin Pediatr**, 18: 396-402, 2006.

SLÓBULODKIN, D. Why more keloids on back than on front of earlobe **Lancet**, 335:923-4, 1990.

SNYDER, G.B. The use of homografts in keloids. **Br J Plast Surg**, 26: 32-34, 1973.

SPROAT, J.E., Dalcin A., Weitauer N., Roberts R.S.. Hypertrophic sternal scars: silicone gel sheet versus Kenalog injection treatment. **Plast Reconstr Surg**, 90: 988-992, 1992.

STENN, K.S.; MALHOTRA, R. Epithelialization. **Wound Healing**, 115-127, 1992.

STERN, J.S.; LUCENTE, F.E. Carbon dioxide laser excision of earlobe Keloids. A prospective study and critical analysis of existing data. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, 115: 1107-11, 1989.

SU, C.W.; BODDIE, A.; LEE, R.C. The problem scar. **Clin Plast Surg, USA**, 25: 451-465, 1998.

TAYLOR, B.; MCGROUTHER, A.; BAYAT, A. Use of a non-contact 3D digitizer to measure the volume of keloid scars: a useful tool for scar assessment. **J Plastic**, 60: 87-94, 2007.

TEELUCKSINGH, S., BALKARAN B., GANESHMOORTHY A., ARTHUR P.. Prolonged childhood Cushing's syndrome secondary to intralesional triancinolone acetate. **Ann Trop Pediatr**, 22, 89-91, 2002.

TREDGET, E.E. *et al.* Hypertrophic scars, keloids and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. **Surg Clin North Am**, 77: 701, 1997.

TUAN, T.L.; NICHTER, L.S. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. **Mol Med Today**, 19-29, 1998.

URIESTE, S.S.; ARNDT, K.A.; DOVER, J.S. Keloidal scars and hypertrophic scars: review and treatment strategies. **Sem Cutan Med Surg**, 18: 159-171, 1999.

YOUNAI, S. Modulation of collagen synthesis by transforming growth factor- $\beta$  in keloid and hypertrophic scar fibroblasts. **Ann Plast Surg**, 33: 148-154, 1994.

**ANEXOS**

---

## **ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Em atendimento à exigência prevista na resolução 196/96 do Conselho Nacional da Saúde Projeto e Pesquisa

Título: Tratamento de Quelóides do lóbulo da orelha

Responsável pela condução da pesquisa: Dra. Sílvia Mandello Carvalhaes (TEL: 92350953, 32216150) e Dr. Andy Petroianu (tel: 88849192)

Instituição: Posto de Atendimento Médica da Sagrada Família Rua Joaquim felício n° 101(tel: 32779953)

Nome do paciente  
Data de Nascimento  
Identidade  
Endereço

Nome do representante legal do paciente  
Data de Nascimento  
Identidade  
Endereço

Prova documental comprobatória da responsabilidade

### **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA**

Este estudo faz parte do trabalho de mestrado da pesquisadora principal- Sílvia Mandello Carvalhaes a ser desenvolvida no Posto de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte, sob a orientação do Prof. Andy Petroianu.

Serão convidados a participar do estudo pacientes portadores de quelóide localizados no lóbulo da orelha que já fizeram tratamentos prévios com recidivas ou que ainda não realizaram nenhum tipo de tratamento. A pesquisa não envolverá indivíduos incapacitados de compreender, expressar, escutar ou assinar.

Esta investigação visa à padronização do tratamento para quelóide de lóbulo de orelha, com retirada da cicatriz queloidiana e injeção de corticóide, já que atualmente há vários tratamentos descritos utilizando o corticóide triancinolona e retirada cirúrgica, porém com dosagens que vão de 10 a 120mg sem relacionar tamanho da lesão, dose, período e intervalo da injeção. Utilizaremos concentrações de 10, 20 e 40 mg/mL ( três grupos com 10 pacientes cada ) de triancinolona infiltrada intralesional, 1 vez mensal por 3 meses consecutivos já relatadas na literatura médica. Apenas mediremos o tamanho da lesão com paquímetro digital, registraremos a dosagem e período já referido e acompanharemos por um período de 1 ano após a retirada cirúrgica que também é um tratamento padronizado na literatura.

Não utilizaremos dose, medicamento, período ou concentração experimental ou que exceda o relatado pela literatura.

Os riscos e desconfortos dos procedimentos são os mesmo ou menores que os relatados na literatura, pois não irão exceder a concentração de 40mg/mL. São eles: dor,

hemorragia controlada com pequena pressão, telangiectasia, hiper ou hipo pigmentação da pele, reação alérgica local.

O benefício direto da pesquisa visa a esclarecer a melhor dose em relação ao tamanho da cicatriz, período fixo de infiltração, proporcionando assim melhores resultados com menores efeitos colaterais

Outras alternativas de tratamento do quelóide proposta na literatura e que fornecem resultados similares à infiltração de triancinolona é a radioterapia após a retirada cirúrgica do quelóide porém poderá causar a longo prazo lesões de pele como radiodermites e câncer. Não utilizaremos esse tratamento na pesquisa.

As informações coletadas do paciente serão escritas no prontuário e utilizadas apenas para fins da pesquisa e terapêutico para o paciente. Não haverá armazenamento de materiais biológicos e imagens.

Não haverá patrocinador para a pesquisa, nem remuneração e ressarcimento dos sujeitos da pesquisa.

Os pacientes serão informados de que a qualquer momento deste trabalho poderão desistir de continuar o tratamento proposto, se assim o desejarem, sem prejuízo ao seu atendimento médico. A participação e aceitação em participar da pesquisa serão voluntárias e será assinado o termo de consentimento livre e esclarecido após a informação e a compreensão do trabalho. Será fornecido aos pacientes novas informações que forem geradas ao longo da pesquisa.

Para contato, procurar o Posto de Saúde de Belo Horizonte - Sagrada Família e diretamente a Dra. Silvia pelos telefones que lhe serão fornecidos por ela.

---

Assinatura da Pesquisadora

---

Assinatura do Paciente ou representante legal

**ANEXO 2 – PARECER DA COEP**

|   |  |
|---|--|
|  | <b>Universidade Federal de Minas Gerais</b><br><i>Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP</i> |
|---|--|

**Parecer nº. ETIC 133/07**

**Interessado(a): Prof. Andy Petroianu**  
**Departamento de Cirurgia**  
**Faculdade de Medicina-UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 13 de julho de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Tratamento de quelóide do lóbulo da orelha**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

**ANEXO 3 - GRÁFICOS DE REGRESSÃO LINEAR CONSTRUÍDOS COM DADOS DA TABELA 8(AVALIAÇÃO DA FORÇA EXERCIDA PELO BRINCO DE PRESSÃO SOBRE A CICATRIZ DO LÓBULO DA ORELHA)**

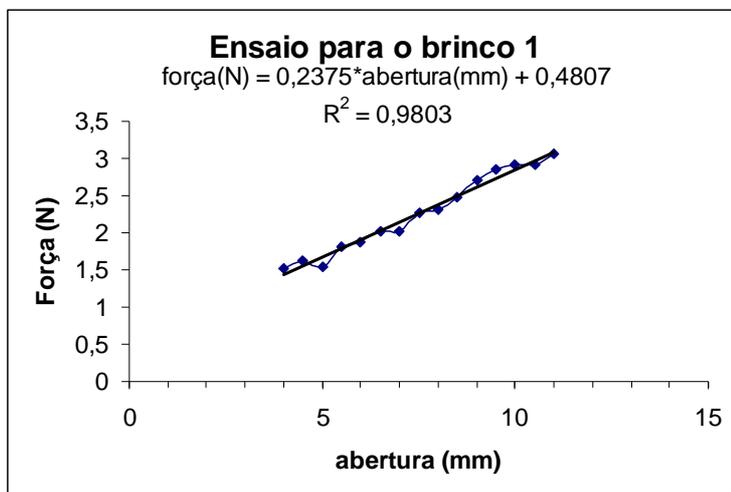


FIGURA 11– Regressão linear para brinco 1.

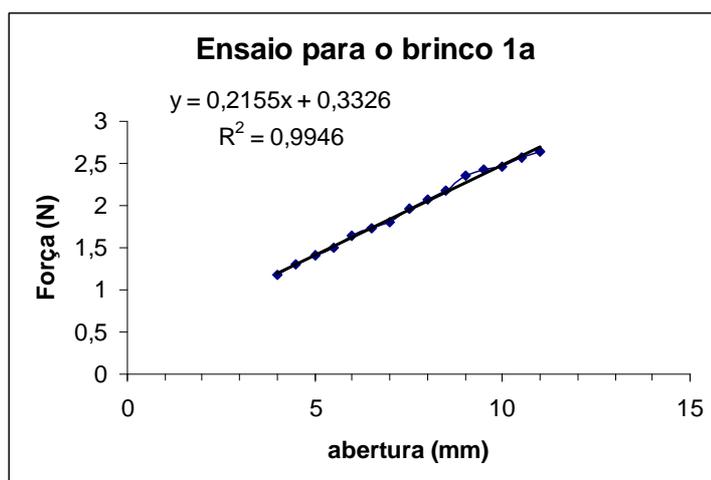


FIGURA 12 - Regressão linear para brinco 1a.

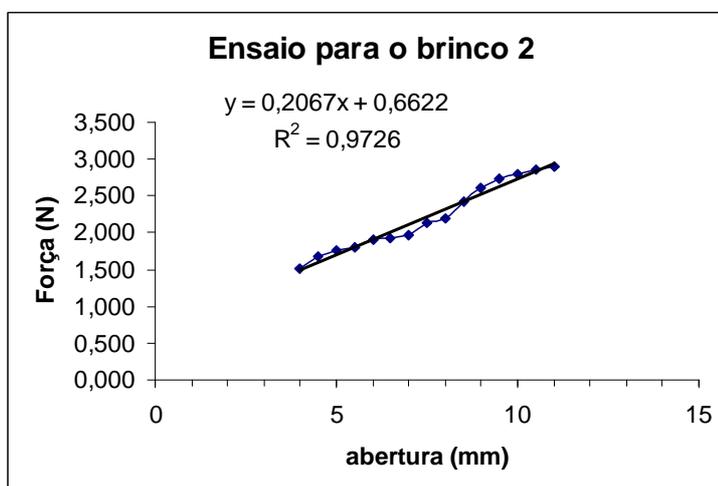


FIGURA 13- Regressão linear para brinco 2.

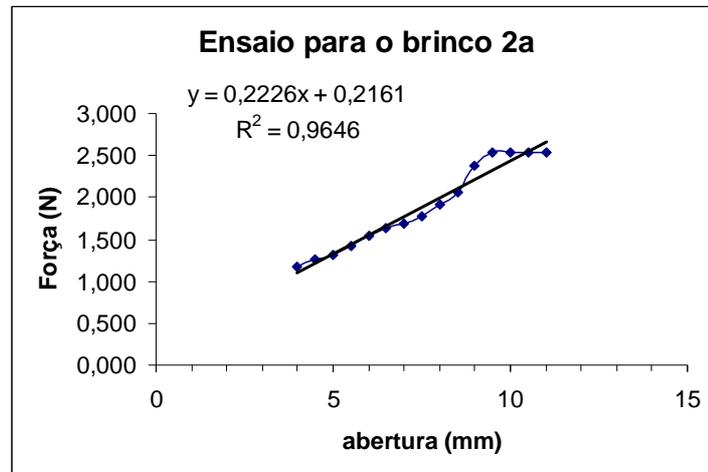


FIGURA 14- Regressão linear para brinco 2a.

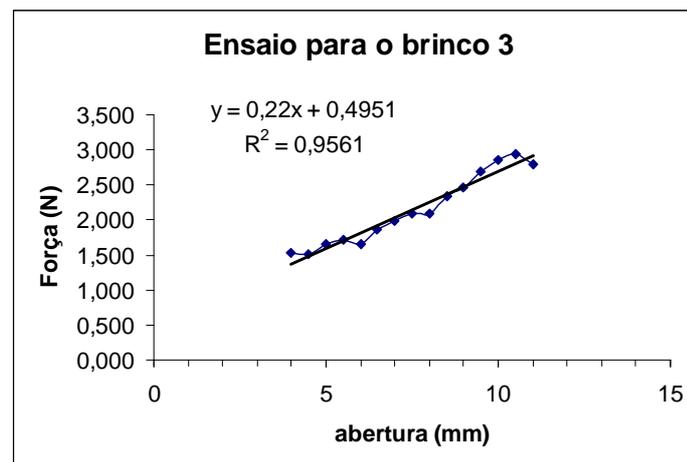


FIGURA 15- Regressão linear para brinco 3.

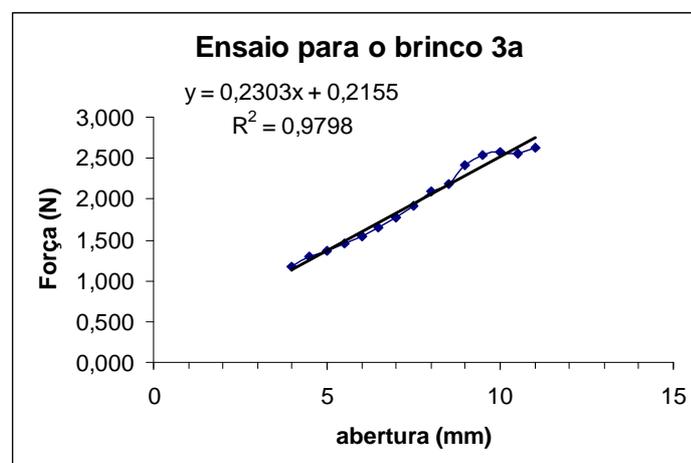


FIGURA 16 - Regressão linear para brinco 3a.

**ANEXO 4 – MEDIDAS DAS ESPESSURA DOS LÓBULOS DAS ORELHAS**

| Espessura dos lobos em (mm) |      |      |
|-----------------------------|------|------|
| 6,66                        | 6,5  | 4,02 |
| 5,22                        | 4,81 | 4    |
| 3,76                        | 3,19 | 3,84 |
| 3,92                        | 4,42 | 3,72 |
| 3,64                        | 4,25 | 4,37 |
| 4,21                        | 3,99 | 4,02 |
| 5                           | 4,84 | 3,66 |
| 3,7                         | 3,87 | 4,33 |
| 3,92                        | 4,01 | 8,84 |
| 4,03                        | 3,99 | 4,37 |

### ANEXO 5 - RESPOSTAS INDIVIDUAIS DOS QUELÓIDES AO TRATAMENTO

| TMT         | IND  | S    | IDADE | COR | QUEL  | DIAM.1 | DIAM.2 | VOL.  | REC. |
|-------------|------|------|-------|-----|-------|--------|--------|-------|------|
| 20<br>mg/ml | 1    | Fem  | 18    | F   | 4     | 4,41   | 9,28   | 16,75 | 0    |
|             |      |      |       |     |       | 0,95   | 2,56   | 1,08  |      |
|             |      |      |       |     |       | 4,75   | 6,40   | 9,04  |      |
|             | 2    | Masc | 17    | F   | 1     | 1,06   | 1,05   | 2,34  | 0    |
|             |      |      |       |     |       | 5,71   | 4,20   | 6,35  |      |
|             |      |      |       |     |       | 7,28   | 4,20   | 9,90  |      |
|             | 3    | Masc | 24    | F   | 2     | 8,06   | 5,38   | 15,8  | 0    |
|             |      |      |       |     |       | 8,45   | 6,05   | 19,9  |      |
|             |      |      |       |     |       | 8,32   | 5,73   | 18,1  |      |
|             | 4    | Fem  | 14    | N   | 2     | 7,90   | 4,65   | 12,9  | 0    |
|             |      |      |       |     |       | 6,10   | 3,28   | 5,40  |      |
|             |      |      |       |     |       | 3,10   | 1,70   | 1,7   |      |
|             | 5    | Masc | 15    | F   | 1     | 4,72   | 2,76   | 2,73  | 0    |
|             |      |      |       |     |       | 7,52   | 13,79  | 63,2  |      |
|             |      |      |       |     |       | 2,63   | 4,15   | 2,8   |      |
|             | 6    | Fem  | 17    | F   | 1     | 5,87   | 8,04   | 17,5  | 0    |
|             |      |      |       |     |       | 4,21   | 4,21   | 3,9   |      |
|             |      |      |       |     |       | 10,60  | 8,02   | 44,2  |      |
|             | 7    | Fem  | 49    | F   | 2     | 6,10   | 4,47   | 7,70  | 0    |
|             |      |      |       |     |       | 9,20   | 3,00   | 41,8  |      |
|             |      |      |       |     |       | 5,85   | 4,38   | 6,9   |      |
|             | 8    | Fem  | 16    | F   | 4     | 2,30   | 0,70   | 1,76  | 0    |
|             |      |      |       |     |       | 14,86  | 13,01  | 141,5 |      |
|             |      |      |       |     |       | 7,63   | 6,15   | 17,12 |      |
| 9           | Masc | 18   | B     | 1   | 6,53  | 8,56   | 22,44  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 6,44  | 5,65   | 11,5   |       |      |
|             |      |      |       |     | 8,78  | 4,03   | 17,3   |       |      |
| 10          | Fem  | 19   | N     | 1   | 10,40 | 7,61   | 38,17  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 4,61  | 13,35  | 37,91  |       |      |
|             |      |      |       |     | 3,31  | 4,46   | 9,88   |       |      |
| 11          | Masc | 15   | B     | 1   | 10,75 | 15,15  | 113,7  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 6,01  | 12,66  | 42,52  |       |      |
|             |      |      |       |     | 7,35  | 8,56   | 26,30  |       |      |
| 12          | Fem  | 15   | F     | 2   | 9,63  | 12,56  | 46,18  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 9,81  | 12,79  | 77,59  |       |      |
|             |      |      |       |     | 5,29  | 9,64   | 21,73  |       |      |
| 13          | Fem  | 15   | F     | 1   | 5,29  | 9,64   | 21,73  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 19,42 | 32,78  | 93,09  |       |      |
|             |      |      |       |     | 21,48 | 35,13  | 114    |       |      |
| 14          | Fem  | 17   | N     | 1   | 19,53 | 4,35   | 92     | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 16,42 | 3,25   | 3,8    |       |      |
|             |      |      |       |     | 3,25  | 2,24   | 2,1    |       |      |
| 15          | Fem  | 16   | N     | 4   | 2,59  | 4,85   | 3      | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 3,89  | 4,15   | 3      |       |      |
|             |      |      |       |     | 3,49  | 3,94   | 3      |       |      |
| 16          | Masc | 17   | F     | 1   | 5,81  | 8,76   | 20     | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 30,00 | 46,77  | 287    |       |      |
|             |      |      |       |     | 27,80 | 30,05  | 114,9  |       |      |
| 17          | Masc | 20   | F     | 2   | 7,01  | 5,16   | 11     | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 8,14  | 5,47   | 16     |       |      |
|             |      |      |       |     | 1,25  | 0,50   | 1,87   |       |      |
| 18          | Fem  | 14   | B     | 2   | 5,07  | 0,86   | 3      | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 13,19 | 7,16   | 52     |       |      |
|             |      |      |       |     | 17,40 | 29,69  | 63,7   |       |      |
| 19          | Fem  | 18   | F     | 2   | 14,55 | 20,40  | 25,7   | 1     |      |
|             |      |      |       |     | 13,31 | 8,00   | 52     |       |      |
|             |      |      |       |     | 23,24 | 17,56  | 41,9   |       |      |
| 20          | Masc | 24   | N     | 1   | 23,57 | 21,50  | 55,8   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 3,85  | 2,85   | 3      |       |      |
|             |      |      |       |     | 11,39 | 8,57   | 3      |       |      |
| 21          | Fem  | 14   | B     | 2   | 13,05 | 4,35   | 3,4    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 4,21  | 3,10   | 3      |       |      |
|             |      |      |       |     | 3,10  | 1,70   | 1,7    |       |      |
| 22          | Fem  | 17   | F     | 1   | 4,21  | 4,21   | 3,9    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 10,60 | 8,02   | 44,2   |       |      |
|             |      |      |       |     | 6,10  | 4,47   | 7,70   |       |      |
| 23          | Masc | 15   | B     | 1   | 9,20  | 3,00   | 41,8   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,85  | 4,38   | 6,9    |       |      |
|             |      |      |       |     | 2,30  | 0,70   | 1,76   |       |      |
| 24          | Fem  | 15   | F     | 2   | 14,86 | 13,01  | 141,5  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 7,63  | 6,15   | 17,12  |       |      |
|             |      |      |       |     | 6,53  | 8,56   | 22,44  |       |      |
| 25          | Fem  | 79   | B     | 1   | 6,44  | 5,65   | 11,5   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 8,78  | 4,03   | 17,3   |       |      |
|             |      |      |       |     | 10,40 | 7,61   | 38,17  |       |      |
| 26          | Fem  | 23   | F     | 1   | 4,61  | 13,35  | 37,91  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 3,31  | 4,46   | 9,88   |       |      |
|             |      |      |       |     | 10,75 | 15,15  | 113,7  |       |      |
| 27          | Fem  | 16   | N     | 1   | 6,01  | 12,66  | 42,52  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 7,35  | 8,56   | 26,30  |       |      |
|             |      |      |       |     | 9,63  | 12,56  | 46,18  |       |      |
| 28          | Masc | 17   | F     | 1   | 9,81  | 12,79  | 77,59  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,29  | 9,64   | 21,73  |       |      |
|             |      |      |       |     | 19,42 | 32,78  | 93,09  |       |      |
| 29          | Fem  | 17   | N     | 2   | 21,48 | 35,13  | 114    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 19,53 | 4,35   | 92     |       |      |
|             |      |      |       |     | 16,42 | 3,25   | 3,8    |       |      |
| 30          | Fem  | 16   | N     | 4   | 3,25  | 2,24   | 2,1    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 2,59  | 4,85   | 3      |       |      |
|             |      |      |       |     | 3,89  | 4,15   | 3      |       |      |
| 31          | Masc | 17   | F     | 1   | 3,49  | 3,94   | 3      | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,81  | 8,76   | 20     |       |      |
|             |      |      |       |     | 30,00 | 46,77  | 287    |       |      |
| 32          | Masc | 20   | F     | 2   | 27,80 | 30,05  | 114,9  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 7,01  | 5,16   | 11     |       |      |
|             |      |      |       |     | 8,14  | 5,47   | 16     |       |      |
| 33          | Fem  | 14   | B     | 2   | 1,25  | 0,50   | 1,87   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,07  | 0,86   | 3      |       |      |
|             |      |      |       |     | 13,19 | 7,16   | 52     |       |      |
| 34          | Masc | 17   | B     | 1   | 17,40 | 29,69  | 63,7   | 1     |      |
|             |      |      |       |     | 14,55 | 20,40  | 25,7   |       |      |
|             |      |      |       |     | 13,31 | 8,00   | 52     |       |      |
| 35          | Fem  | 14   | B     | 2   | 23,24 | 17,56  | 41,9   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 23,57 | 21,50  | 55,8   |       |      |
|             |      |      |       |     | 3,85  | 2,85   | 3      |       |      |
| 36          | Fem  | 19   | N     | 2   | 11,39 | 8,57   | 3      | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 13,05 | 4,35   | 3,4    |       |      |
|             |      |      |       |     | 4,21  | 3,10   | 3      |       |      |
| 37          | Fem  | 16   | N     | 2   | 4,21  | 4,21   | 3,9    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 10,60 | 8,02   | 44,2   |       |      |
|             |      |      |       |     | 6,10  | 4,47   | 7,70   |       |      |
| 38          | Masc | 15   | B     | 1   | 9,20  | 3,00   | 41,8   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,85  | 4,38   | 6,9    |       |      |
|             |      |      |       |     | 2,30  | 0,70   | 1,76   |       |      |
| 39          | Fem  | 15   | F     | 2   | 14,86 | 13,01  | 141,5  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 7,63  | 6,15   | 17,12  |       |      |
|             |      |      |       |     | 6,53  | 8,56   | 22,44  |       |      |
| 40          | Fem  | 79   | B     | 1   | 6,44  | 5,65   | 11,5   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 8,78  | 4,03   | 17,3   |       |      |
|             |      |      |       |     | 10,40 | 7,61   | 38,17  |       |      |
| 41          | Fem  | 23   | F     | 1   | 4,61  | 13,35  | 37,91  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 3,31  | 4,46   | 9,88   |       |      |
|             |      |      |       |     | 10,75 | 15,15  | 113,7  |       |      |
| 42          | Fem  | 16   | N     | 1   | 6,01  | 12,66  | 42,52  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 7,35  | 8,56   | 26,30  |       |      |
|             |      |      |       |     | 9,63  | 12,56  | 46,18  |       |      |
| 43          | Masc | 17   | F     | 1   | 9,81  | 12,79  | 77,59  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,29  | 9,64   | 21,73  |       |      |
|             |      |      |       |     | 19,42 | 32,78  | 93,09  |       |      |
| 44          | Fem  | 17   | F     | 2   | 21,48 | 35,13  | 114    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 19,53 | 4,35   | 92     |       |      |
|             |      |      |       |     | 16,42 | 3,25   | 3,8    |       |      |
| 45          | Fem  | 16   | N     | 4   | 3,25  | 2,24   | 2,1    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 2,59  | 4,85   | 3      |       |      |
|             |      |      |       |     | 3,89  | 4,15   | 3      |       |      |
| 46          | Masc | 17   | F     | 1   | 3,49  | 3,94   | 3      | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,81  | 8,76   | 20     |       |      |
|             |      |      |       |     | 30,00 | 46,77  | 287    |       |      |
| 47          | Masc | 20   | F     | 2   | 27,80 | 30,05  | 114,9  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 7,01  | 5,16   | 11     |       |      |
|             |      |      |       |     | 8,14  | 5,47   | 16     |       |      |
| 48          | Fem  | 14   | B     | 2   | 1,25  | 0,50   | 1,87   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,07  | 0,86   | 3      |       |      |
|             |      |      |       |     | 13,19 | 7,16   | 52     |       |      |
| 49          | Masc | 17   | B     | 1   | 17,40 | 29,69  | 63,7   | 1     |      |
|             |      |      |       |     | 14,55 | 20,40  | 25,7   |       |      |
|             |      |      |       |     | 13,31 | 8,00   | 52     |       |      |
| 50          | Fem  | 14   | B     | 2   | 23,24 | 17,56  | 41,9   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 23,57 | 21,50  | 55,8   |       |      |
|             |      |      |       |     | 3,85  | 2,85   | 3      |       |      |
| 51          | Fem  | 19   | N     | 2   | 11,39 | 8,57   | 3      | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 13,05 | 4,35   | 3,4    |       |      |
|             |      |      |       |     | 4,21  | 3,10   | 3      |       |      |
| 52          | Fem  | 16   | N     | 2   | 4,21  | 4,21   | 3,9    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 10,60 | 8,02   | 44,2   |       |      |
|             |      |      |       |     | 6,10  | 4,47   | 7,70   |       |      |
| 53          | Masc | 15   | B     | 1   | 9,20  | 3,00   | 41,8   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,85  | 4,38   | 6,9    |       |      |
|             |      |      |       |     | 2,30  | 0,70   | 1,76   |       |      |
| 54          | Fem  | 15   | F     | 2   | 14,86 | 13,01  | 141,5  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 7,63  | 6,15   | 17,12  |       |      |
|             |      |      |       |     | 6,53  | 8,56   | 22,44  |       |      |
| 55          | Fem  | 79   | B     | 1   | 6,44  | 5,65   | 11,5   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 8,78  | 4,03   | 17,3   |       |      |
|             |      |      |       |     | 10,40 | 7,61   | 38,17  |       |      |
| 56          | Fem  | 23   | F     | 1   | 4,61  | 13,35  | 37,91  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 3,31  | 4,46   | 9,88   |       |      |
|             |      |      |       |     | 10,75 | 15,15  | 113,7  |       |      |
| 57          | Fem  | 16   | N     | 1   | 6,01  | 12,66  | 42,52  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 7,35  | 8,56   | 26,30  |       |      |
|             |      |      |       |     | 9,63  | 12,56  | 46,18  |       |      |
| 58          | Masc | 17   | F     | 1   | 9,81  | 12,79  | 77,59  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,29  | 9,64   | 21,73  |       |      |
|             |      |      |       |     | 19,42 | 32,78  | 93,09  |       |      |
| 59          | Fem  | 17   | F     | 2   | 21,48 | 35,13  | 114    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 19,53 | 4,35   | 92     |       |      |
|             |      |      |       |     | 16,42 | 3,25   | 3,8    |       |      |
| 60          | Fem  | 16   | N     | 4   | 3,25  | 2,24   | 2,1    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 2,59  | 4,85   | 3      |       |      |
|             |      |      |       |     | 3,89  | 4,15   | 3      |       |      |
| 61          | Masc | 17   | F     | 1   | 3,49  | 3,94   | 3      | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,81  | 8,76   | 20     |       |      |
|             |      |      |       |     | 30,00 | 46,77  | 287    |       |      |
| 62          | Masc | 20   | F     | 2   | 27,80 | 30,05  | 114,9  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 7,01  | 5,16   | 11     |       |      |
|             |      |      |       |     | 8,14  | 5,47   | 16     |       |      |
| 63          | Fem  | 14   | B     | 2   | 1,25  | 0,50   | 1,87   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,07  | 0,86   | 3      |       |      |
|             |      |      |       |     | 13,19 | 7,16   | 52     |       |      |
| 64          | Masc | 17   | B     | 1   | 17,40 | 29,69  | 63,7   | 1     |      |
|             |      |      |       |     | 14,55 | 20,40  | 25,7   |       |      |
|             |      |      |       |     | 13,31 | 8,00   | 52     |       |      |
| 65          | Fem  | 14   | B     | 2   | 23,24 | 17,56  | 41,9   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 23,57 | 21,50  | 55,8   |       |      |
|             |      |      |       |     | 3,85  | 2,85   | 3      |       |      |
| 66          | Fem  | 19   | N     | 2   | 11,39 | 8,57   | 3      | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 13,05 | 4,35   | 3,4    |       |      |
|             |      |      |       |     | 4,21  | 3,10   | 3      |       |      |
| 67          | Fem  | 16   | N     | 2   | 4,21  | 4,21   | 3,9    | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 10,60 | 8,02   | 44,2   |       |      |
|             |      |      |       |     | 6,10  | 4,47   | 7,70   |       |      |
| 68          | Masc | 15   | B     | 1   | 9,20  | 3,00   | 41,8   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 5,85  | 4,38   | 6,9    |       |      |
|             |      |      |       |     | 2,30  | 0,70   | 1,76   |       |      |
| 69          | Fem  | 15   | F     | 2   | 14,86 | 13,01  | 141,5  | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 7,63  | 6,15   | 17,12  |       |      |
|             |      |      |       |     | 6,53  | 8,56   | 22,44  |       |      |
| 70          | Fem  | 79   | B     | 1   | 6,44  | 5,65   | 11,5   | 0     |      |
|             |      |      |       |     | 8,78  | 4,03   |        |       |      |

## ANEXO 6 - RELAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIAS OBSERVADAS ( $F_O$ ) E ESPERADAS ( $F_E$ )

O cálculo das frequências esperadas foi:

- **Grupo de 20 mg/ml com recidiva**

$$\begin{array}{r} 61 - 3 \\ 28 - X \\ \rightarrow fe = \frac{28 \times 3}{61} \rightarrow fe = \mathbf{1,38} \end{array}$$

- **Grupo de 20 mg/ml sem recidiva**

$$\begin{array}{r} 61 - 57 \\ 28 - X \\ \rightarrow fe = \frac{28 \times 57}{61} \rightarrow fe = \mathbf{26,16} \end{array}$$

- **Grupo de 40 mg/ml com recidiva**

$$\begin{array}{r} 61 - 3 \\ 33 - X \\ 61 - 3 \rightarrow fe = \frac{33 \times 3}{61} \rightarrow fe = \mathbf{1,62} \end{array}$$

- **Grupo de 40 mg/ml sem recidiva**

$$\begin{array}{r} 61 - 57 \\ 33 - X \\ \rightarrow fe = \frac{57 \times 33}{61} \rightarrow fe = \mathbf{30,84} \end{array}$$

## ANEXO 7 - TESTE DO QUI AO QUADRADO

Cálculo do valor de qui ao quadrado calculado ( $\chi^2_{calc.}$ ) com o fator de correção de Fisher (-0,5) devido à existência de células com menos de cinco observações na TAB. 10 (repetindo).

C) Cálculo do valor de qui-quadrado ( $\chi^2_{tab.}$ ):

$$\chi^2 = \frac{[(1-1,38)-0,5]^2}{1,38} + \frac{[(2-1,62)-0,5]^2}{1,62} + \frac{[(27-26,16)-0,5]^2}{26,16} + \frac{[(31-30,84)-0,5]^2}{30,84}$$

$$\chi^2_{calc} = 0,56 + 0,01 + 0,01 + 0,01 \quad \rightarrow \quad \chi^2_{calc} = 0,59$$

Fórmula geral

$$\chi^2 = \sum \frac{[(f_o - f_e) - 0,5]^2}{f_e}$$

B) Cálculo do valor do qui ao quadrado ( $\chi^2_{tab.}$ ):

Utilizou-se a tabela de qui-quadrado para a probabilidade de erro tipo  $\alpha = 5\%$ , ou seja,  $p < 0,05$  e o produto dos graus de liberdade para as duas respostas associadas (2-1=1) para as duas concentrações de triancinolona (2-1=1) para a ocorrência ou não de recidivas, ou seja, (1x1=1):

$$\chi^2_{tab} = \chi^2_{5\%,1} \quad \rightarrow \quad \chi^2_{tab} = 3,84$$