



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO
CARLOS



CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

**Terapias neoadjuvante e adjuvante na excisão cirúrgica direta versus Kelóide
Fillet Flap: terapia fotodinâmica injetável como uma promissora opção**

DANIEL SUNDFELD SPIGA REAL

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM BIOTECNOLOGIA do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

Orientador: Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

São Carlos

2022

DANIEL SUNDFELD SPIGA REAL

**Terapias neoadjuvante e adjuvante na excisão cirúrgica direta versus Kelóide
Fillet Flap: terapia fotodinâmica injetável como uma promissora opção**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos, para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Área de concentração: Biotecnologia

Orientador: Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

Departamento de Física e Ciência dos Materiais – IFSC – USP, São Carlos, SP

Prof^a. Dr^a. Meliza Goi Roscani

Departamento de Medicina – UFSCar, São Carlos, SP

Prof^a. Dr^a. Mirian Denise Stringasci de Azevedo

Departamento de Física e Ciência dos Materiais - IFSC- USP, São Carlos, SP

São Carlos

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

Folha de aprovação

Assinatura dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Mestrado do candidato Daniel Sundfeld Spiga Real, realizada em 08/09/2022:

Profº. Drº. Vanderlei Salvador Bagnato

Universidade de São Paulo – Campos São Carlos

Profª. Drª. Meliza Goi Roscani

Universidade Federal de São Carlos

Profª. Drª. Mirian Denise Stringasci de Azevedo

Universidade de São Paulo – Campos São Carlos

Sundfeld Spiga Real, Daniel

**Terapias neoadjuvante e adjuvante na excisão cirúrgica direta versus Kelóide Fillet Flap: terapia fotodinâmica injetável como uma promissora opção / Daniel Sundfeld Spiga Real -- 2022.
70f.**

**Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos
Orientador (a): Vanderlei Salvador Bagnato
Banca Examinadora: Vanderlei Salvador Bagnato, Meliza Goi Roscani, Mirian Denise Stringasci de Azevedo
Bibliografia**

1. Quelóide. 2. Terapia Fotodinâmica. 3. Cicatrização de feridas. I. Sundfeld Spiga Real, Daniel. II. Título.

**Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática
(SIn)**

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Ronildo Santos Prado - CRB/8 7325

Dedico essa dissertação à minha esposa e filha, motivos de meu viver e da realização desse projeto.

AGRADECIMENTOS

Faço-me grato a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o fomento dessa dissertação, entre os quais, citam-se:

- Prof^a Dr^a Ignez Caracelli que proporcionou a oportunidade de realizar essa pós-graduação, sendo pioneira na proposição do mestrado para profissionais no programa de pós-graduação do PPGBiotec;
- Prof^o Dr^o Vanderlei Salvador Bagnato por aceitar minha orientação e fomentar todo o suporte necessário para a realização do projeto;
- Prof^a Dr^a Meliza Goi Roscani, membro da banca que aceitara com toda presteza, gentileza e solicitude compor a banca;
- Dr^a Mirian Denise Stringasci, membro da banca que mesmo com todas suas atividades de pesquisa aceitara compor a banca e contribuir para o presente projeto;
- Dr^a Michelle Barreto Requena, que contribuiu com grande empenho e solicitude na realização de presente dissertação e compoendo o corpo da banca como supletente;
- Srta Cláudia Pasterga, secretária do PPGBiotec que sempre se fez solícita às dúvidas e resoluções das demandas administrativas inerentes ao desenvolvimento de uma dissertação;
- Aos pacientes que aceitaram colaborar e fazer parte do protocolo na esperança de conseguirem um tratamento melhor e menos exaustivo.

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001".

“Primum non nocere.”

Hipócrates

REAL, D. S.S., **Terapias neoadjuvante e adjuvante na excisão cirúrgica direta versus Kelóide Fillet Flap: terapia fotodinâmica injetável como uma promissora opção**. 2022. Dissertação Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2022.

RESUMO

Introdução: Quelóide e cicatrizes hipertróficas são caracterizadas por respostas anormais ao processo de cicatrização. Ao se realizar uma revisão da literatura, não há consenso de qual método se faz melhor quanto ao seu manejo e/ou tratamento e não se encontram trabalhos que considerem o volume das lesões para os desfechos analisados, bem como, até presente momento, não há na literatura trabalhos utilizando a terapia fotodinâmica (TFD) com o aminolevulinato de metila (M-ALA) injetável para o tratamento de quelóide auricular. **Objetivos:** Comparar a técnica de ressecção de quelóide com preservação de epiderme e derme - *Kelóide Fillet Flap (KFF)*, com o tratamento cirúrgico padrão por fechamento primário, utilizando o protocolo padrão de tratamento: infiltração de triancinolona neoadjuvante + cirurgia + beta-terapia adjuvante, propondo a utilização neoadjuvante e adjuvante da terapia fotodinâmica (TFD) com M-ALA 40% como uma alternativa promissora ao tratamento de quelóide auricular. **Métodos:** O desenho do estudo, em sua primeira parte, foi prospectivo e randomizado em um único centro com pacientes que apresentavam quelóide na região auricular. Todos os pacientes participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: retalho cutâneo- (RC) (n = 36 pacientes); e o grupo KFF (n = 37 pacientes). Em ambos os grupos foi realizado tratamento neoadjuvante de infiltração com triancinolona 20 mg/ml até o término da atividade clínica do quelóide. Após o procedimento cirúrgico, seguiu-se com o tratamento adjuvante de 10 sessões de beta-terapia. Em sua segunda parte, foi realizado um estudo piloto, seguindo o protocolo com injeção de M-ALA perilesão e intralesão, em uma concentração de 40%, tendo como diluente solução fisiológica a 0,9%, incubação de 90 min, seguindo-se de iluminação com o aparelho LINCE® (MMOptics, São Carlos-SP) parametrizado com comprimento de onda de 630nm, 125mW/cm², fornecendo 150J/cm² de energia, realizando a aplicação por 20 min. Após o entrementes de uma semana, realizara-se a adjuvância com TFD com M-ALA 20% em creme de uso tópico, sendo ou não precedida de ressecção cirúrgica da massa. **Resultados:** O presente estudo envolveu 73 pacientes, sendo 37 do grupo KFF e 36 do grupo RC. Após o uso das escalas de mensuração da cicatriz para definir a taxa de recidiva, nosso estudo demonstrou uma taxa de recorrência da amostra total de 62%, com o grupo KFF apresentando taxa de 76% e o grupo RC apresentando taxa de 40% (p>0,05). No grupo KFF, o volume médio das lesões recorrentes foi de 56 cm³, versus 13,25 cm³ nas que não recorreram (p<0,05). No grupo RC, o volume médio foi de 57 cm³ nas lesões recorrentes e 1,6 cm³ nas lesões não recorrentes (p<0,05). No projeto piloto, os casos apresentaram volumes de 0,08 cm³ e 1,87 cm³, não existindo recidivas em três meses de acompanhamento. Determinaram-se os volumes necessários para manutenção da proporção entre a quantidade de M-ALA e o volume da lesão, padronizando-se a concentração de M-ALA em 40%, independente do volume da lesão. **Conclusão:** Há inequívoca relação entre o volume inicial das lesões e a taxa de recidiva, sendo que lesões com volumes acima de 50 cm³ apresentam as maiores taxas. O projeto piloto desenvolvido conseguiu determinar a melhor concentração de M-ALA injetável, mantendo sempre a proporção com o volume da lesão, definira o tempo de incubação após aplicação, otimizando tal entrementes para somente 90 min e permitira o visualizar da indicação do tratamento com TFD baseado nos volumes das lesões, o que permitirá a confecção de novos trabalhos já embasados nos dados piloto.

Descritores: Quelóide, Retalhos Cirúrgicos, Orelha, Cicatrização de Feridas, Terapia Fotodinâmica.

REAL, D. S. S, **Neoadjuvant and adjuvant therapies in direct surgical excision versus Keloid Fillet Flap: injectable photodynamic therapy as a promising option.**2022. Dissertação Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2022.

ABSTRACT

Introduction: Keloid and hypertrophic scars are characterized by abnormal responses to the healing process. They present intense production and deposition of collagen and glycoproteins in the dermis, with consequent development of a pathological scar. When carrying out a review of the literature, there is no consensus on which method is best for its management and/or treatment and there are no studies that consider the volume of lesions for the analyzed outcomes, as well as, to date, there is no in the literature, studies using photodynamic therapy (PDT) with injectable methyl aminolevulinate (M-ALA) for the treatment of atrial keloid.

Objectives: To compare the keloid resection technique with epidermis and dermis preservation - Keloid Fillet Flap (KFF), with the standard surgical treatment by primary closure, using the standard treatment protocol: neoadjuvant triamcinolone infiltration + surgery + adjuvant beta therapy , proposing the neoadjuvant and adjuvant use of photodynamic therapy (PDT) with M-ALA 40% as a promising alternative to the treatment of auricular keloids. **Methods:** The study design, in its first part, was prospective and randomized in a single center with patients who had keloid in the auricular region. All participating patients were randomly divided into two groups: skin flap (CR) (n = 36 patients); and the KFF group (n = 37 patients). In both groups, neoadjuvant infiltration treatment with triamcinolone 20 mg/ml was performed until the end of the clinical activity of the keloid. After the surgical procedure, 10 sessions of beta-therapy were followed up with adjuvant treatment. In its second part, a pilot study was carried out, following the protocol with injection of M-ALA perilesion and intralesion, at a concentration of 40%, with saline solution at 0.9% as diluent, incubation of 90 min, followed by lighting with the LINCE® device (MMOptics, São Carlos-SP) parameterized with a wavelength of 630nm, 125mW/cm², providing 150J/cm² of energy, performing the application for 20 min. One week later, adjuvant PDT with 20% M-ALA in topical cream was performed, whether or not preceded by surgical resection of the mass. **Results:** The present study involved 73 patients, 37 from the KFF group and 36 from the CR group. After using scar measurement scales to define the recurrence rate, our study showed a recurrence rate of the total sample of 62%, with the KFF group presenting a rate of 76% and the RC group presenting a rate of 40% (p>0,05). In the KFF group, the mean volume of recurrent lesions was 56 cm³, versus 13.25 cm³ in those that did not recur (p<0,05). In the CR group, the mean volume was 57 cm³ in recurrent lesions and 1.6 cm³ in non-recurrent lesions (p<0,05). In the pilot project, the cases presented volumes of 0.08 cm³ and 1.87 cm³, with no recurrences in three months of follow-up. The volumes needed to maintain the proportion between the amount of M-ALA and the volume of the lesion were determined, standardizing the concentration of M-ALA at 40%, regardless of the volume of the lesion. **Conclusion:** Current auricular keloid treatment protocols still have high rates of recurrence, which are unacceptable because of the discomfort and aesthetic changes they can cause. There is an unequivocal relationship between the initial volume of lesions and the rate of recurrence, with lesions with volumes above 50 cm³ showing the highest rates. The pilot project developed was able to determine the best concentration of injectable M-ALA, always maintaining the proportion with the volume of the lesion, defined the incubation time after application, optimizing it in the meantime to only 90 min and allowed the visualization of the indication of treatment with PDT based on the volume of injuries, which will allow the creation of new studies already based on the pilot data.

Descriptors: Keloid, Surgical Flaps, Ear, Wound Healing, Skin, Photodynamic Therapy.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Demonstração da técnica KFF, com a confecção dos retalhos da pele que recobrem as massas quelóideais para o posterior fechamento da ferida. 28
- Figura 2. Fluxograma delineando os dois momentos pré-operatórios; a autoaplicação do questionário de qualidade de vida e a avaliação do especialista para determinação do grau de atividade da lesão. 30
- Figura 3. Fluxograma demonstrando a autoaplicação do questionário de qualidade de vida pelo paciente e a avaliação do especialista da qualidade das cicatrizes, tanto clinicamente como com a aplicação das escalas objetivas de qualidade de cicatriz. 31
- Figura 4. Fluxograma demonstrando as características da amostra total pré-cirurgia, antes da realização dos protocolos cirúrgicos. 36
- Figura 5. Distribuição dos tipos de agentes de trauma causadores do quelóide auricular. 36
- Figura 6. Distribuição da localização do desenvolvimento da cicatriz quelóide por região anatômica auricular direita. 37
- Figura 7. Distribuição da localização do desenvolvimento da cicatriz quelóide por região anatômica auricular esquerda. 37
- Figura 8. Tratamentos progressos realizados pelos pacientes em entrementes maior mínimo de três meses da inclusão no estudo. 38
- Figura 9. Fluxograma demonstrando o número de pacientes que realmente foram operados e os que foram excluídos dos cálculos estatísticos por falha de tratamento ou por perda de acompanhamento. 39
- Figura 10. Fluxograma demonstrando a amostra considerada para a análise estatística, com a divisão entre os grupos e a caracterização do tempo cirúrgico e da adjuvância da beta-terapia. 39
- Figura 11. Tempo de acompanhamento dos pacientes após procedimentos cirúrgicos. Tempo médio da amostra total sem distinção entre os grupos. 40
- Figura 12. Exemplos de dois pacientes excluídos como falha de tratamento no grupo RC, pois as lesões não eram possíveis de ressecção e fechamento primário sem que ocorressem danos estéticos e funcionais aos pacientes. 44
- Figura 13. Exemplos de quatro pacientes em pré e pós-operatório de 12 meses tratados pela técnica KFF. 44

Figura 14. Exemplos de quatro pacientes em pré e pós-operatório de 12 meses tratados com ressecção e fechamento primário – grupo RC	45
Figura 15. Exemplos de lesões pré-operatórias de dois pacientes tratadas pela técnica KFF e suas recidivas.....	46
Figura 16. Exemplos de lesões pré-operatórias de dois pacientes tratadas pela técnica tradicional de ressecção e síntese primária, grupo RC, e suas recidivas.	47
Figura 17. Cicatriz quelóide pré-procedimento com 0,08 cm ³	48
Figura 18. Cicatriz quelóide imediatamente após a realização de TFD com MAL 40% injetável.....	49
Figura 19. Avaliação com evidenciador após 90min de injeção de MAL 40% na lesão. A coloração avermelhada demonstra a produção de PpIX intracelular.	49
Figura 20. Lesão com evolução de sete dias com necrose completa da lesão após TFD MAL 40% injetável.....	49
Figura 21. Aspecto da lesão após retirada da escara, demonstrando a necrose e resolução de toda a massa queiloideal, sem lesões residuais.....	50
Figura 22. Avaliação com evidenciador após 90min da aplicação tópica de MAL 20%, demonstrando a produção de PpIX.	50
Figura 23. Pós-operatório de três meses, demonstrando excelente qualidade da cicatriz sem sinais de recidiva ou lesão residual. Paciente assintomática sem qualquer queixa.....	50
Figura 24. Lesão ápice auricular esquerda pré-procedimento com 1,87 cm ³	52
Figura 25. Aspecto da lesão imediatamente após o procedimento de TFD com MAL 40% injetável.....	52
Figura 26. Imagem obtida pelo evidenciador após 90min da injeção intralesional de MAL 40%, demonstrando a formação de PpIX na massa queiloideal.....	52
Figura 27. Demonstração da lesão após sete dias do procedimento, com diminuta área de cicatriz superior, com redução da hiperemia reativa e amolecimento da massa queiloideal.	53
Figura 28. Demonstração da produção de PpIX após utilização de MAL 20% tópico na ferida operatória após a excisão da massa queiloideal.	53

Figura 29. Pós-operatório de três meses, demonstrando excelente qualidade da cicatriz sem sinais de recidiva ou lesão residual. Paciente assintomática sem qualquer queixa..... 54

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Parametrização dos volumes a serem injetados conforme as dimensões das lesões para que se mantenha a concentração de MAL 40% .. 33
- Tabela 2. Padronização dos parâmetros do aparelho LINCE® na terapia neoadjuvante e adjuvante 34
- Tabela 3. Demonstração das características da amostra total, revelando uma amostra homogênea com excelente qualidade para as análises estatísticas. . 35
- Tabela 4. Comparação entre as técnicas cirúrgicas nos diversos desfechos observados, demonstrando uma homogeneidade dos grupos e uma superioridade do KFF no tangente a não apresentar falha de tratamento. *Estatisticamente significante = $p < 0,05$ 41
- Tabela 5. Demonstração de uma melhora no escore psíquico dos pacientes no pós-operatório da amostra total. *Estatisticamente significante = $p < 0,05$ 43
- Tabela 6. Demonstração de melhora nos escores psíquico e físico dos pacientes no pós-operatório do grupo KFF, tendo uma melhora do escore físico alcançada pelos maiores volumes das lesões nesse grupo. *Estatisticamente significante = $p < 0,05$ 43
- Tabela 7. Demonstração de melhora no escore psíquico dos pacientes em pós-operatório do grupo RC, seguindo o resultado da amostra total.*Estatisticamente significante = $p < 0,05$ 43
- Tabela 8. Demonstração de melhora no escore psíquico e físico do paciente em pós-operatório utilizando o protocolo de TFD com MAL..... 51
- Tabela 9. Demonstração de melhora no escore psíquico e físico do paciente em pós-operatório utilizando o protocolo de TFD com MAL..... 54

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Tratamentos cirúrgicos.....	16
1.2 Infiltração de corticóide – triancinolona intralesional	18
1.3 Radioterapia em cicatriz quelóide	19
1.4 Terapia Fotodinâmica (TFD) x Cicatrizes Fibroproliferativas	21
2. OBJETIVOS.....	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1 Randomização	27
3.2 Avaliação da qualidade de vida e das cicatrizes.....	28
3.3 Procedimento cirúrgico	31
3.4 Terapia fotodinâmica	32
3.5 Análise estatística	34
4. RESULTADOS	35
4.1 Caracterização da amostra total pré-operatório.....	35
4.2 Caracterização da amostra pós-operatório	38
4.3 Comparação dos resultados grupo KFF x grupo RC	40
4.4 QualiFibro-Pro: pré-tratamento x pós-tratamento (sem recidiva)	42
4.5 Protocolo com tratamento neoadjuvante e adjuvante com M-ALA ..	47
5. DISCUSSÃO.....	56
6. CONCLUSÃO.....	63
7. PERSPECTIVAS	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
ANEXO I QualiFibro.....	70
ANEXO II Escalas de Cicatrizes.....	71

1. INTRODUÇÃO

Desde eras pré-iluminismo, em que a ciência ainda não havia se forjado e fenômenos não habituais eram explicados pela esfera do misticismo, mecanismos de cicatrização anormais faziam parte da cultura de certos povos¹.

Emoldurando tal cenário, na era pré-colombiana o povo Omelca do México, utilizava da escarificação e conseqüente cicatrização anormal como meio de adorno de seus corpos e identificação social¹.

Por relatos históricos, o quelóide foi descrito por médicos egípcios em 1700 aC nos papiros de *Smith*. Após alguns séculos, o médico francês Jean-Louis Alibert (1768-1837)¹ constatou uma formação elevada em cicatrizes no ano de 1806 e chamou essa forma de *cancróide*. Posteriormente, para evitar a conotação cancerígena, modificou o nome para *quelóide*. O substantivo “queloide” é derivado do grego *khélê*: “pinça, mandíbulas”, composto ao sufixo “-óide”, do grego: *eîdos*: “aspecto, forma”, denotando uma figura da cicatriz em “forma de pinça” ou “forma de caranguejo”¹.

Outro relevante aspecto emoldurado na literatura, retrata-se a distribuição do quelóide dentre as diversas etnias, comentando, mormente, negros, hispânicos e asiáticos. Tais considerações são ratificadas ao se analisar essa distribuição segundo os fototipos de pele segundo a escala de Fitzpatrick, revelando um fator genético do quelóide².

A definição do quelóide como uma desordem fibroproliferativa que se caracteriza fisiopatologicamente por acúmulo de matriz extracelular e clinicamente por invasão de tecido normal adjacente, não restrito à cicatriz, com crescimento progressivo e sem regressão espontânea; determina na literatura duas principais hipóteses de sua gênese³. Há autores que afirmam ser a síntese de colágeno maior que a lise³ e outros que aventam ainda ser incerto se o principal mecanismo de geração do quelóide é a síntese aumentada ou uma menor reabsorção de colágeno, esta provocada por uma diminuição relativa na produção de colagenase ou uma inibição direta de tal

enzima. A combinação desses mecanismos pode ser considerada a razão para os achados histopatológicos encontrados nos quelóides³.

Pelo incompleto conhecimento dos fatores fomentadores e desencadeadores na formação do quelóide, há na literatura métodos de tratamento diversos⁴, não sendo nenhum deles o ideal para o manejo do quelóide. Ressalta-se, no entanto, que aqueles que causam maiores traumas aos pacientes apresentam, em maiores porcentagens, piores evoluções. No tangente ao fechamento primário, após ressecção, quando esse se faz com tensão, apreende-se claramente que quanto maior a tensão, maiores as taxas de recidivas, independente da adjuvância⁵.

Tendo esse atual cenário da literatura como arquétipo, figurou-se de extrema importância o configurar do presente estudo em duas etapas, sendo que a primeira etapa do estudo se emoldurara necessária para arregimentar dados sobre taxas de recidivas relacionadas aos volumes das lesões, qualidade de vida dos pacientes, qualidade das cicatrizes, e indicação de qual a melhor técnica em relação ao volume das lesões auriculares, pois tais dados não são fomentados na atual literatura que carece de trabalhos com qualidade metodológica adequada para responder tais indagações.

1.1 Tratamentos cirúrgicos

Enxertos e retalhos locais, também emolduram situações em que maiores respostas metabólicas ao trauma são desencadeadas. Os enxertos causam danos em dois locais, área doadora e receptora, incrementando as possibilidades de surgimento do quelóide em outras regiões. Já os retalhos locais, aumentam a área necessária de dissecação e, conseguintemente, de trauma para conseguirem o fechamento da lesão primária, fomentando nesses locais maiores resposta metabólica, o que poderá fazer surgir novas cicatrizes quelóide.

Dessas explicitações, apreende-se que a melhor técnica cirúrgica seria a que não acrescentasse traumas ao paciente, incluindo em outras regiões

corporais e que realizasse o fechamento da lesão com a mínima tensão possível, assim diminuindo os estímulos à gênese do quelóide.

Entre os procedimentos cirúrgicos, como possibilidades, citam-se a ligadura de quelóides pediculados, a exérese total da lesão e a técnica descrita por Kim DY et al nomeada de *kelóide fillet flap*⁶, em que se utiliza de retalho dermo-epidérmico de quelóide para fechamento primário da lesão e ressecção macroscópica total da massa queiloideal, com indicação, pelo autor, sem discernimento da localização e da atividade clínica.

Justifica-se a escolha, para o presente trabalho, dos quelóides auriculares por representarem os mais comuns e com maior relevância estética, pois trazem grandes desconfortos aos pacientes em suas relações sociais⁷, além de apresentarem as maiores dificuldades de excisão cirúrgica, posto o pavilhão auricular ser uma estrutura nobre e com carência de tecido para a reconstrução, o que pode causar grandes danos estéticos e mutilações nos pacientes submetidos aos procedimentos cirúrgicos.

Como aspectos relevantes, figuram: a classificação, segundo Muir IF(1990)⁷, em que o quelóide auricular é de cicatriz tipo mista, sendo nodular e de melhor prognóstico, além de se considerar a inervação presente no quelóide como um fator de trofismo e que, portanto, com a denervação dos retalhos dermo-epidérmicos por pequenas espessuras e a ressecção de maior contingência de sua massa, conseqüentemente, torna menos intenso esse estímulo neurogênico⁸. Outrossim, como indicações, há o considerar do tipo de expressão fenotípicas dos fibroblastos, tanto da periferia para o centro como da superfície para a profundidade⁹, que são os mais ativos, ou seja, com maior expressão gênica, os quais são ressecados com essa técnica.

Por tal, apreende-se um protocolo de tratamento para quelóide em orelha, com comparação dos níveis de recidivas e de satisfação dos pacientes no pós-cirúrgico entre as duas técnicas supramencionadas.

1.2 Infiltração de corticóide – triancinolona intralesional

A utilização de corticoides para tratamento de cicatrizes fibroproliferativas remontam à década de sessenta, tendo suas indicações baseadas em observações clínicas de alteração da cicatrização em pacientes com utilização crônica de corticoides sistêmicos. Dentre os diversos corticoides, a triancinolona (TCN) representa o de escolha para o tratamento intradérmico nos quelóides por apresentar as melhores respostas¹⁰.

Apesar da utilização da TCN desde 1966¹⁰, ainda não há uma completa elucidação dos mecanismos envolvidos na ação do corticoide sobre a proliferação de fibroblastos e conseqüente produção de colágeno. Aventam-se duas principais hipóteses da ação dos corticoides nas cicatrizes fibroproliferativas, uma na inibição da enzima alfa₂ – macroglobulina que seria uma inibidora da colagenase, enzima que degrada o colágeno, o que aumentaria a ação de tal enzima fomentando a degradação das fibras colágenas.

A segunda forma de ação do corticoide na cicatrização se figura como a diminuição da síntese de colágenos tipos I e III. O colágeno é uma proteína que possui uma característica peculiar, apresentando sua conformação tridimensional em tripla-hélice. Para tal conformação é vital que os aminoácidos hidroxiprolina e hidroxilisina estejam presentes em suas cadeias. Os corticoides atuam exatamente inibindo as enzimas lisil-hidroxilase e prolil-hidroxilase responsáveis pela oxidação da lisina e da prolina, respectivamente¹¹, acarretando em menor síntese de colágeno no processo de cicatrização.

Tais propriedades tornam a infiltração com TCN a primeira linha de tratamento para cicatrizes fibroproliferativas, possuindo indicação como terapia única ou neoadjuvante nos protocolos de tratamento, mormente dos quelóides. A normatização para utilização da TCN foi buscada em diversos estudos experimentais e clínicos, apresentando como hodierno protocolo a aplicação intraepidérmica de TCN na concentração de 20 mg/ml e 40 mg/ml, não existindo diferenças entre tais concentrações¹².

As infiltrações devem ser realizadas nas lesões com intervalos mensais, com no mínimo três aplicações. Os parâmetros utilizados para avaliação da resposta a terapia com corticoide e a definição da necessidade ou não de novas aplicações são: dor, prurido, hiperemia reativa, crescimento e consistência da lesão¹³. Os efeitos colaterais do uso de corticoides injetáveis representam desde uma simples atrofia dérmica até anafilaxia, sendo os principais telangiectasias, atrofia dérmica com depressão e hipocromia ou hiperpigmentação¹³.

Apreende-se na literatura uma indicação de infiltração com corticoide também no pós-operatório imediato nas margens de ressecção da lesão, com possível redução de taxas de recidiva¹⁰, porém tal realização não foi incorporada ao presente estudo por não apresentar evidências suficientes nos estudos realizados com metodologias de pouca qualidade.

Em presente trabalho, utilizou-se o protocolo já pacificado com aplicação de TCN na concentração de 20 mg/ml, com aplicações intervaladas mensalmente até que as lesões apresentassem grau de atividade clínica menor que quatro, sendo necessárias para isso mínimo de três aplicações¹⁰.

1.3 Beta-terapia em cicatriz quelóide

A radioterapia foi o primeiro método a ser utilizado para tratamento de neoplasias, tendo seu marco em 1898 após a descoberta do rádio por Marie Curie¹⁴. Consiste na utilização de radiação ionizante para destruição de tecido anormal, entre os quais o quelóide. Possui como mecanismo básico de ação a destruição de estruturas do DNA das células, que causam alterações estruturais e as encaminham para o ciclo de morte celular.

Assim, a radioterapia possui maior eficácia quando aplicada nas células que se apresentam nas fases do ciclo celular de replicação, mais sensíveis como a G2/Mitose. Por tal, a utilização da radioterapia fracionada permite danos em maior número de células clonogênicas malignas que se redistribuem

no ciclo celular por apresentarem grande potencial proliferativo e menor capacidade de reparo em relação às células dos tecidos normais¹⁵.

No tangente ao tratamento de cicatrizes fibroproliferativas com radioterapia, há na literatura muitos estudos que demonstram bons resultados quando associada ao procedimento cirúrgico, tendo seu papel principal na adjuvância¹⁶. O principal tipo de radioterapia utilizado é a betaterapia que consiste na utilização de uma placa de ítrio 90, emissora de ondas beta uma radiação que penetra somente alguns milímetros no tecido, não ocasionando nenhuma ação nos órgãos ou estruturas profundas.

A placa de Ítrio 90 possui somente 2 cm, assim ela é aplicada várias vezes sobre a cicatriz, dependendo de sua extensão. A betaterapia é indolor e apresenta poucos efeitos colaterais, sendo o mais comum uma hiperpigmentação na área tratada que se resolve em alguns meses¹⁶. Sua utilização como terapia neoadjuvante ou mesmo como terapia única, não encontra respaldo na literatura, sendo sua utilização como adjuvante no protocolo de ressecção cirúrgica com início em 24 horas após o procedimento e sendo fracionada em 5 a 10 sessões consecutivas¹⁷.

A radioterapia com feixes de elétrons apresenta menores taxas de recidivas em relação à betaterapia, em alguns trabalhos demonstra uma taxa de 5,6% em 40 meses de acompanhamento utilizando uma dose total de 20 Gy¹⁷, porém apresenta maior penetração tecidual, não devendo ser realizada em crianças e jovens, posto os riscos de alterações no crescimento e malignização de células irradiadas no entrementes de 20 a 30 anos após a radioterapia¹⁸.

Sendo a cicatriz quelóide uma moléstia benigna, na maioria dos casos, não há indicação de realizar radioterapia com feixes de elétrons, pois os dados controversos da literatura advogam a favor da prudência em não proporcionar aos pacientes riscos de desenvolvimento de neoplasias malignas pelo tratamento radioterápico. Assim, o protocolo desenvolvido em presente estudo se emoldurou na utilização da betaterapia adjuvante em dez sessões

consecutivas, iniciando no mesmo dia ou 24 horas após o procedimento cirúrgico.

1.4 Terapia Fotodinâmica (TFD) x Cicatrizes Fibroproliferativas

A terapia fotodinâmica (TFD) representa procedimento extensamente utilizado para tratamento de neoplasias cutâneas não melanomas e lesões não neoplásicas, como ceratoses. Diversos trabalhos, entre os quais ensaios clínicos, já demonstraram a eficácia e a segurança desse tratamento quando realizado em neoplasias, mormente nos carcinomas basocelulares superficiais¹⁹.

A TFD possui o arquétipo de sua ação baseada na utilização de agentes fotossensíveis que, quando ativados por luz de um determinado comprimento de onda, fomentam reações de oxidação induzindo a morte celular por intermediários citotóxicos do oxigênio e/ou outros radicais livres resultantes dessas reações¹⁹.

Os princípios da TFD tiveram seus primeiros registros na literatura nos anos de 1904, quando Hermann Von Tappeiner descrevera o termo “ação fotodinâmica”, não explicitando os motivos da classificação de tais processos como “dinâmicos”. Padronizou-se a utilização de tal termo somente para reações de fotossensibilidade que utilizassem o oxigênio como um de seus reagentes²⁰.

Oscar Raab, orientando de Von Tappeiner, observara que células de *Paramecium caudatum* morriam rapidamente aos serem expostas à luz e estando na presença de quinina, acridina ou fenilacridina. Vislumbrara que quando incubadas em dias de tempestade, apresentavam comportamento distinto, sem mortes²⁰.

Importante fotossensibilizador, a hematoporfirina fora produzida pela primeira vez, em sua forma impura, em 1841, quando Scherer removera o ferro do sangue seco, tratando-o com ácido sulfúrico¹¹. Somente no final dos anos

70, Thomas Dougherty utilizara um derivado da hematoporfirina para tratamento de neoplasias primárias ou metástases cutâneas. Apresentava como principal limitante a fotossensibilidade prolongada e a impossibilidade de aplicação tópica devido às dimensões de suas moléculas, que não penetravam à barreira epidérmica. Tal característica fora otimizada pelo tratamento com ácido acético-sulfúrico, resultando em um produto menor derivado da hematoporfirina, comercialmente chamado de Photofrin®¹¹. Essa substância é utilizada em presente tempo de forma endovenosa, mas apresenta custo elevado e grande tempo de fotossensibilidade sistêmica. Como anedótico fato, relata-se que o médico alemão Friedrich Meyer Betz se aplicara 200mg de hematoporfirina, apresentando fotossensibilidade por 2 meses²⁰.

Como características ideais, um fotossensibilizador deve apresentar grande absorção no comprimento de onda utilizado, penetrar profundamente no tecido que se pretende tratar, com distribuição homogênea por toda a lesão, resultando em uma alta razão de concentração na lesão em relação ao tecido sadio²¹.

Preconizando tais características, acrescidas de uma facilidade de aplicação com possibilidade de uso tópico e um pequeno entrementes de fototoxicidade, Kennedy e colaboradores iniciaram o uso do ácido aminolevulínico (ALA), um precursor natural da protoporfirina IX (PpIX)²⁰. A natureza hidrofílica do ALA restringe sua penetração nos tecidos; essa característica acarretou no desenvolvimento do éster metílico do ALA – aminolevulinato de metila (M-ALA) que se apresenta mais lipofílico que seu ácido²², apresentando maior absorção celular.

As porfirinas fotoativas (PFAs) representam produtos intermediários na via da biossíntese do grupo heme, tendo suas taxas de síntese reguladas por mecanismo de *feedback* controlado pelo heme. Isso faz com que quantidades insignificantes de PFAs estejam presentes no interior das células. Tanto o ALA quanto o M-ALA, quando presentes no meio intracelular alteram esse mecanismo de controle por *feedback* e induzem uma alta produção de metabólitos da porfirina, levando ao acúmulo de PpIX no interior celular.

As células com alta concentração de PpIX, um agente fotossensibilizador, quando expostas à luz de comprimento de onda adequado, sofrem reações de oxidação com a produção de espécies reativas de oxigênio, que oxidam irreversivelmente os componentes celulares, levando à morte celular e dano tecidual por necrose ou apoptose¹⁹.

Apesar de todo esse conhecimento sobre TFD nas lesões neoplásicas cutâneas não melanomas, há escassa produção no uso dessa modalidade terapêutica em quelóides. Recentes revisões da literatura^{23,24}, demonstraram que não existem trabalhos com qualidade para definição da eficácia da TFD em quelóides e nem a padronização do tratamento, porém todos retrataram uma boa resposta ao tratamento. A maioria dos trabalhos existentes envolve experimentos “*in vitro*” e os que trazem dados clínicos são relatos de casos isolados, sem qualidade metodológica e número insuficiente de amostra para significância estatística dos dados.

Ressalva também se faz que não exista, até presente entretences, na literatura nenhum trabalho que utilize o M-ALA injetável nas cicatrizes fibroproliferativas, nem que parametrize sua concentração pelos volumes das lesões, somente realizam a droga precursora de maneira tópica e sem qualquer protocolo que permita a reprodução^{25,26}.

Fakhræi S et al (2022)²⁷, realizara um projeto piloto com uso de outro fotossensibilizador a indocianina, também de maneira tópica, apresentando nesse trabalho uma metodologia mais adequada, tentando parametrizar a quantidade de produto, o tempo de incubação e o tempo de iluminação, porém sem realizar a proporção em relação ao volume das lesões.

Por todo o suprarretratado, há que se fulgurar que a TFD se emoldura como promissora terapia no tratamento das cicatrizes fibroproliferativas, tendo sua segurança e eficácia já bem estabelecidas para o tratamento de neoplasias cutâneas não melanoma. Porém, há penúria de trabalhos sobre seu emprego no tratamento de quelóide e nulidade de estudos na utilização do M-ALA de forma injetável e em comparação aos tratamentos considerados “padrão ouro”,

sendo essa a justificativa para a proposição de parte da presente dissertação com os objetivos e metodologia retratados.

2. OBJETIVOS

Geral: Comparar a técnica de ressecção de quelóide com preservação de epiderme e derme - *Kelóide Fillet Flap (KFF)*, com o tratamento cirúrgico padrão por fechamento primário, utilizando infiltração de triancinolona neoadjuvante + beta-terapia adjuvante. Além disso, propor a utilização neoadjuvante e adjuvante da terapia fotodinâmica (TFD) com M-ALA 40% como uma alternativa promissora ao tratamento de quelóide auricular.

Específicos:

- Definir o melhor tratamento dos quelóides auriculares relacionando as taxa de recidiva com o volume das lesões.

- Definir as concentrações adequadas de M-ALA 40% em relação ao volume das lesões.

- Determinar o entrementes de incubação após aplicação de M-ALA 40% que melhor resultará em produção do produto fotoativo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O desenho do trabalho é um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, controlado, em centro único, com pacientes que apresentassem quelóide em região auricular unilateral ou bilateral e que possuíssem acompanhamento no ambulatório da Cirurgia Plástica da Escola Paulista de Medicina e no Instituto Sundfeld de Cirurgia Plástica. Esses selecionados segundo os critérios de inclusão e de não inclusão, totalizando uma amostra de 73 pacientes.

Todos foram explicitados sobre os procedimentos cirúrgicos, os riscos, as possíveis complicações e um termo de consentimento livre esclarecido para participação no estudo foi utilizado.

Tais procedimentos ocorreram seguindo normas do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo e às normas da Resolução 196/96 do CNS, possuindo o registro de aprovação sob o número CAAE: 13445813.7.0000.5505 e parecer sob o número: 226.598.

Como critérios de inclusão: pacientes com idade maior ou igual a 13 anos, de ambos os gêneros, com quelóide primário ou recidivado em região auricular unilaterais ou bilaterais com sinais de mínima atividade ou inativos (sem dor e/ou prurido e/ou hiperemia reativa e/ou crescimento da lesão, com índice em escala analógica com variância de 0-10, menor ou igual a 4), com ou sem tratamentos prévios e apresentando, caso tenha utilizado tratamento com corticoterapia, última aplicação de corticoide em entrementes maior ou igual à três meses.

Quanto aos fatores de não inclusão: histórico de alergia a qualquer substância anestésica local, pacientes com hepatopatias, não aceitação do paciente e/ou responsável em participação no estudo, pacientes transfundidos previamente em um intervalo de menos de um mês, pacientes cardiopatas (ICC, RVM, Arritmias, Valvulopatias), portadores de dermatopatia crônica, fotossensibilidade patológica, doença metabólica, doença do colágeno, doença autoimune degenerativa, gestantes, lactantes, pacientes que encerraram a

amamentação há menos de seis meses, presença atual ou pregressa de qualquer tipo de neoplasia maligna, pacientes que não apresentassem condições clínico-laboratoriais para qualquer cirurgia eletiva ambulatorial, e qualquer outro tipo de doença crônica em tratamento.

Foram excluídos os pacientes que perfuraram a orelha operada para colocação de brinco ou *piercing* (apesar da orientação contida no TCLE) durante o período do estudo, pacientes que adquiriram alguma das doenças listadas nos critérios de não inclusão, pacientes que não concluíram corretamente qualquer uma das etapas do estudo e aqueles que não completaram adequadamente qualquer uma das etapas do presente estudo.

3.1 Randomização

Todos os pacientes participantes foram numerados e randomizados, por sorteio aleatório através do site www.randomizer.org, em dois grupos: grupo RC (em que se utilizou o tratamento clássico com fechamento primário da lesão e a adjuvância de Beta-Terapia): n = 36 pacientes e o grupo KFF (em que se realizou a técnica *Kelóide Fillet Flap* seguida da adjuvância da Beta-Terapia): n = 37 pacientes. A randomização fora realizada pelo paciente e não pela orelha, assim pacientes com lesão bilateral tiveram a mesma técnica utilizada em ambas as lesões.

Como neoadjuvância todos os pacientes receberam infiltração com TCN 20mg/ml até que a lesão cessasse sua atividade clínica, com no mínimo 3 aplicações. Circunscrevendo a terapia adjuvante, todos os pacientes foram encaminhados à realização de Beta - Terapia em, no máximo, 24 horas, seguindo o protocolo de 10 sessões intervaladas por um dia.

Os pacientes arregimentados no grupo RC foram submetidos ao tratamento considerado como padrão na literatura com exérese da lesão e fechamento primário quando possível o aproximar das margens da ferida sem excessiva tensão, para não ocorrer posterior deiscência ou predisposição à recidiva do quelóide; segundo critério e experiência prévia do cirurgião.

Os pacientes randomizados no grupo KFF tiveram como única dicotomia ao grupo Retalho Cutâneo (RC) o fato de serem submetidos à técnica *Kelóide Fillet Flap*⁶, em que se realizam retalhos locais, utilizando os tecidos que revestem o próprio quelóide sem, assim, a necessidade de enxertia de pele ou a confecção de retalhos regionais.



Figura 1. Demonstração da técnica KFF, com a confecção dos retalhos da pele que recobrem as massas quelóideais para o posterior fechamento da ferida.

3.2 Avaliação da qualidade de vida e das cicatrizes

Os aspectos referentes à qualidade de vida foram analisados através de um instrumento validado (Qualifibro-Cirurgia Plástica-UNIFESP) que foi aplicado no pré-operatório e no pós-operatório em todos os pacientes incluídos no estudo^{28,29}.

Essa escala apresenta quinze itens com afirmativas sobre as cicatrizes e as sensações que elas podem causar. Cada afirmativa deve ser classificada em uma escala de “completamente falso” a “completamente verdadeiro”. Cada um desses itens qualitativos possui uma atribuição de valor, como segue:

- Completamente Falso: -5
- Falso: -3
- Até certo ponto verdadeiro: -1
- Quase verdadeiro: +1
- Verdadeiro: +3

- Completamente verdadeiro: +5

Os valores correspondentes as afirmativas números 3 e 12 devem ser multiplicados por -1 antes de integrar a média dos valores. Os escores são formados pela média aritmética dos valores atribuídos aos itens (Anexo I).

O escore psíquico é conseguido pela média dos itens 3, 5, 7, 9, 10,11, 12, 13 e 14, dividindo por 9 (Anexo I). Já o escore físico é conseguido pela somatória dos valores dos itens 1, 2, 4, 6 e 8, dividido por 5 (Anexo I). A análise do resultado possui como interpretação que valores negativos mais próximos de -5 revelam uma melhora da qualidade de vida dos pacientes, enquanto valores mais próximos de zero ou positivos demonstram uma pior qualidade de vida dos pacientes devido a suas cicatrizes.

Circunscrevendo a análise da qualidade de cicatrizes e a presença de recidiva, utilizaram-se duas diferentes escalas, uma proposta por Yeong et al³⁰ e a outra por Singer et al³¹.

Para obtenção de uma análise mais uniforme, Yeong et al.³⁰ propuseram a denominada *Seattle Scar Scale (SSS)*, uma escala numérica baseada em um conjunto de 24 fotografias coloridas padronizadas que avaliam as diferenças de superfície da cicatriz, a espessura de altura de borda e a diferença de cor entre a cicatriz e a pele adjacente normal. A escala varia em números inteiros de -1 a 4, com 5 itens de análise – superfície, margem, espessura e cor, assim variando de (-4 -Zero- 16), aumentando a gravidade, sendo zero o indicativo de uma cicatriz normal. Determinando a recidiva quando a somatória desses valores for maior do que 4.

Já o instrumento denominado de *Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSES)* foi proposto por Singer et al.³¹ e a avaliação da cicatriz se faz em cinco itens. Ele incorpora as avaliações de atributos individuais (largura, altura, cor, marcas de sutura e aparência geral), com uma resposta de binário (0 ou 1) para cada um dos itens, produzindo uma pontuação que varia de 0 (pior) a 5 (melhor). Emoldurando a recidiva da lesão quando a somatória dos itens for menor do que 3.

As escalas foram aplicadas por três cirurgiões plásticos distintos, sendo que cada um não tinha conhecimento das avaliações dos demais e todos eles, bem como os próprios pacientes, não sabiam por qual técnica cirúrgica havia se submetido o paciente. Por tal, configurou-se o “duplo cego” metodológico. Os dados utilizados para a análise estatística foram a média dos três avaliadores.

Uma análise qualitativa também foi realizada a cada retorno, sendo a recorrência definida como uma elevação da cicatriz que se estenda além da ferida operatória original. Alternativamente, uma cicatriz, sem sinais de elevação e extensão será considerada como uma não recorrência.

A organização da aplicação dos questionários supramencionados se fez como apresentado no fluxograma (Figura 2).

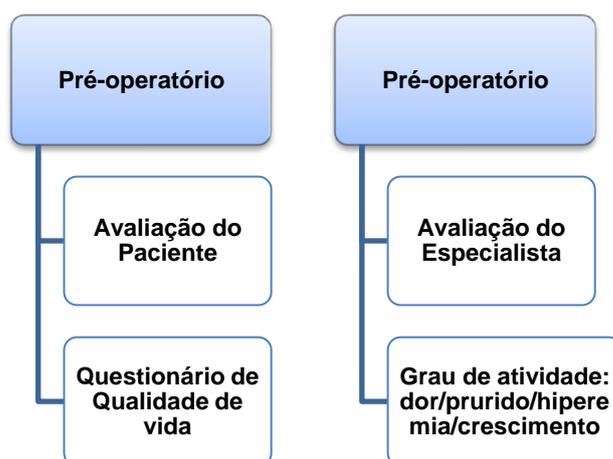


Figura 2. Fluxograma delineando os dois momentos pré-operatórios; a autoaplicação do questionário de qualidade de vida e a avaliação do especialista para determinação do grau de atividade da lesão.

Após a realização do procedimento cirúrgico, os pacientes nos retornos de acompanhamento tiveram a qualidade de vida e suas cicatrizes mensuradas pela utilização dos instrumentos validados conforme fluxograma da Figura 3, aplicados no entrementes de 3, 6, 12, 24 e 36 meses.



Figura 3. Fluxograma demonstrando a autoaplicação do questionário de qualidade de vida pelo paciente e a avaliação do especialista da qualidade das cicatrizes, tanto clinicamente como com a aplicação das escalas objetivas de qualidade de cicatriz.

Utilizou-se paquímetro digital (precisão de 0,01mm; OTMT Machines, NY, USA) para medir as dimensões das lesões no pré-operatório, sendo convencionadas e padronizadas as medidas em centímetros de três dimensões, altura, largura e comprimento, dessa forma foi possível a comparação volumétrica entre as diversas formas das lesões, sem que isso figurasse como fator de viés durante a análise estatística.

3.3 Procedimento cirúrgico

Após consulta e com a concordância dos pacientes em participarem do estudo, tais foram encaminhados ao ambiente cirúrgico, posicionados em decúbito dorsal horizontal. Em sequência, realizou-se antissepsia e colocação de campos estéreis, bloqueio anestésico da(s) orelha(s) com Lidocaína® 2% com vasoconstrictor e com o procedimento cirúrgico sendo determinado pela randomização, sem que o cirurgião ou o paciente soubessem previamente.

Depois do sorteio de qual seria a técnica cirúrgica utilizada no caso, o cirurgião avaliou a possibilidade de utilização da técnica, e quando tal não se

fez factível, foi considerado como falha de tratamento e o paciente tratado conforme a melhor indicação para seu caso, evitando-se sequelas ao paciente.

A síntese da ferida operatória resultante da exérese da lesão foi realizada segundo a randomização, podendo ser com fechamento primário, utilizando Mononaylon 5.0/6.0, ou por retalhos dermo-epidérmicos conforme a técnica de *Kelóide Fillet Flap*⁶ e posterior curativo contensivo.

Após o procedimento, os pacientes permaneceram sob observação por um entrementes de 30 minutos para recuperação e findar do efeito anestésico.

O seguimento dos pacientes ocorreu, em intervalos de 3, 6, 12, 24 e 36 meses, em que foram observados sinais de recidiva e os aspectos estéticos, com a aplicação dos questionários de qualidade de vida, o qual fora aplicado aos pacientes com 12 meses de pós-operatório, e das escalas de classificação de cicatrizes, bem como, realizou-se o registro fotográfico dos pacientes.

3.4 Terapia fotodinâmica

No tangente a proposição da utilização da TFD como terapia neoadjuvante e adjuvante, a metodologia adotada se figura como uma série de casos prospectiva, com aplicação do novo protocolo de tratamento de quelóide auricular em dois casos piloto.

Nesse momento do estudo, somente as terapias neoadjuvantes e adjuvantes foram substituídas pela TFD, não ocorrendo qualquer alteração nas demais fases da metodologia apresentada, os critérios de inclusão e de exclusão foram mantidos.

O protocolo proposto se delinea pela aplicação de TFD com M-ALA 40% injetável nas lesões como terapia neoadjuvante, seguindo de ressecção cirúrgica e nova TFD com M-ALA 20% creme tópico como terapia adjuvante. A técnica cirúrgica utilizada depende das dimensões das lesões podendo ser a KFF ou o fechamento primário, seguindo as indicações conforme dados da primeira parte do estudo.

Tendo como arquétipo a escassez de dados na literatura, realizou-se a definição da forma de diluição e concentração do M-ALA injetável, com posterior adequação ao volume das lesões, para que a concentração fosse mantida independente das dimensões das lesões. Tais dados podem ser conferidos na Tabela 1.

Os cálculos foram realizados com a premissa de que para uma lesão com 15 cm³, o máximo volume que seria possível injetar em uma única sessão seria de 2 mL, assim tal relação servira de base para a realização de uma regra de três, mantendo-se a mesma concentração por massa da lesão, variando-se, somente, o volume injetado.

Tabela 1. Parametrização dos volumes a serem injetados conforme as dimensões das lesões para que se mantenha a concentração de M-ALA 40%

Volume de lesão (cm ³)	Volume injetado (mL)	Massa de M-ALA (g)	Concentração da injeção (g/mL)	Concentração por massa de lesão (g/cm ³)
15	2	1,33	0,6666666667	0,089
14	1,87	1,24	0,6666666667	0,089
13	1,73	1,16	0,6666666667	0,089
12	1,60	1,07	0,6666666667	0,089
11	1,47	0,98	0,6666666667	0,089
10	1,33	0,89	0,6666666667	0,089
9	1,20	0,80	0,6666666667	0,089
8	1,07	0,71	0,6666666667	0,089
7	0,93	0,62	0,6666666667	0,089
6	0,80	0,53	0,6666666667	0,089
5	0,67	0,44	0,6666666667	0,089
4	0,53	0,36	0,6666666667	0,089
3	0,40	0,27	0,6666666667	0,089
2	0,27	0,18	0,6666666667	0,089
1	0,13	0,09	0,6666666667	0,089

Para a realização da TFD, utilizou-se o LINCE® (MMOptics, São Carlos-SP) parametrizado com o comprimento de onda de 630 nm (luz vermelha), com uma irradiância de 125 mW/cm², fornecendo uma energia de 150 J/cm², por um período de 20 minutos. O tempo de incubação foi de 90 minutos.

Tais parâmetros (Tabela 2) foram utilizados tanto no tratamento neoadjuvante como no tratamento adjuvante e são baseados no tratamento de neoplasias cutâneas não melanoma²⁰.

Tabela 2. Padronização dos parâmetros do aparelho LINCE® na terapia neoadjuvante e adjuvante

	Sessão antes da cirurgia – neoadjuvante	Sessão no dia da cirurgia – adjuvante
M-ALA (concentração)	Solução (40%)	Creme (20 %)
Tempo de incubação	90 minutos	
Irradiação	125 mW/cm ² , 20 minutos, 150 J, cm ²	

Os pacientes responderam o questionário de qualidade de vida Qualifibro-PRO no pré-tratamento e novamente após 3 meses. Avaliação das cicatrizes e presença ou não de recidivas foram analisadas pela aplicação das escalas SSS e SBSES.

3.5 Análise estatística

A análise dos dados obtidos foi realizada pelos testes estatísticos de Mann-Whitney, quando a comparação se fez intergrupos, e pelo teste de Wilcoxon, quando a comparação foi intragrupo, utilizando o Software Livre BioEstat 5.3[®]. Consideraram-se os dados com significância estatística quando o valor de p foi menor ou igual a 0,05. Os resultados foram apresentados em tabelas e gráficos para melhor vislumbre.

4. RESULTADOS

Em sua primeira parte, o presente estudo arregimentou 73 pacientes, sendo que desses 37 compuseram o grupo KFF e 36 o grupo RC, estando a caracterização da amostra total representada na Tabela 3 e nas figuras 4, 5, 6, 7 e 8.

O número de orelhas operadas foi de 77, sendo que dos 60 pacientes operados, 17 possuíam lesão bilateral. Treze pacientes foram considerados como falha de tratamento, pois não puderam ser operados com a técnica tradicional com chances de graves sequelas estéticas. Por tal, seus dados não foram utilizados para as análises estatísticas.

Tabela 3. Demonstração das características da amostra total, revelando uma amostra homogênea com excelente qualidade para as análises estatísticas.

Caracterização da Amostra	Nº de pacientes / %relativa
Amostra total	73
Gênero masculino	41 (56,16%)
Gênero feminino	32 (43,83%)
Idade média	24,42 anos
Principal agente causador do trauma	Brinco (80%)
Local mais acometido	Lóbulo posterior direito (48,6%)
Principal tratamento progressivo	Infiltração de corticoide (38,3%)

4.1 Caracterização da amostra total pré-operatório

Os pacientes arregimentados conforme os critérios de inclusão constituíram a amostra total pré-operatória. Essa amostra está abaixo caracterizada através das figuras 4, 5, 6, 7 e 8, em que podemos observar a distribuição em relação aos agentes do trauma, o local das lesões e a realização de tratamentos progressivos, anteriores ao estudo e com mais de 3 meses do início do mesmo como determinado nos critérios de inclusão.

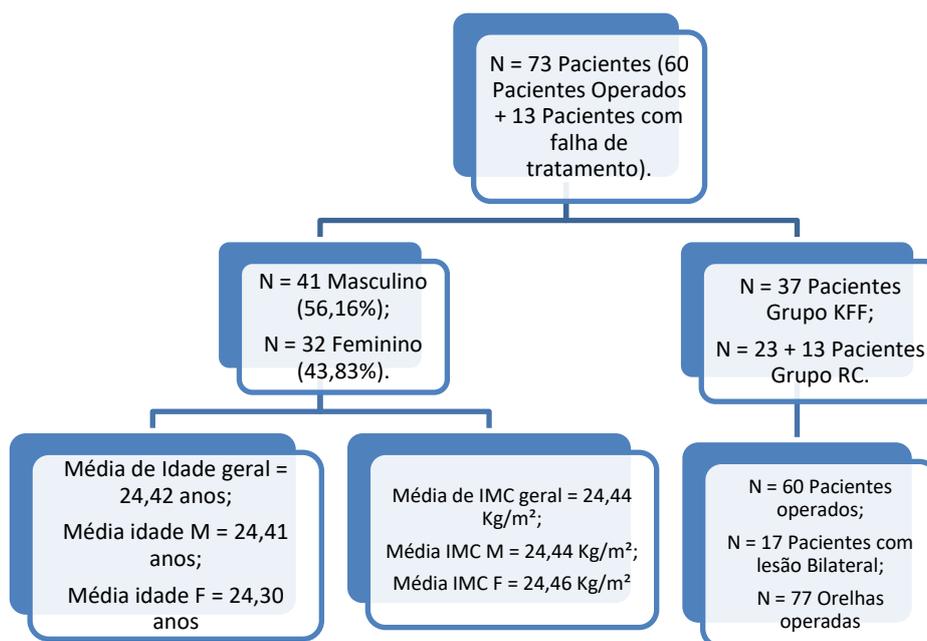


Figura 4. Fluxograma demonstrando as características da amostra total pré-cirurgia, antes da realização dos protocolos cirúrgicos.

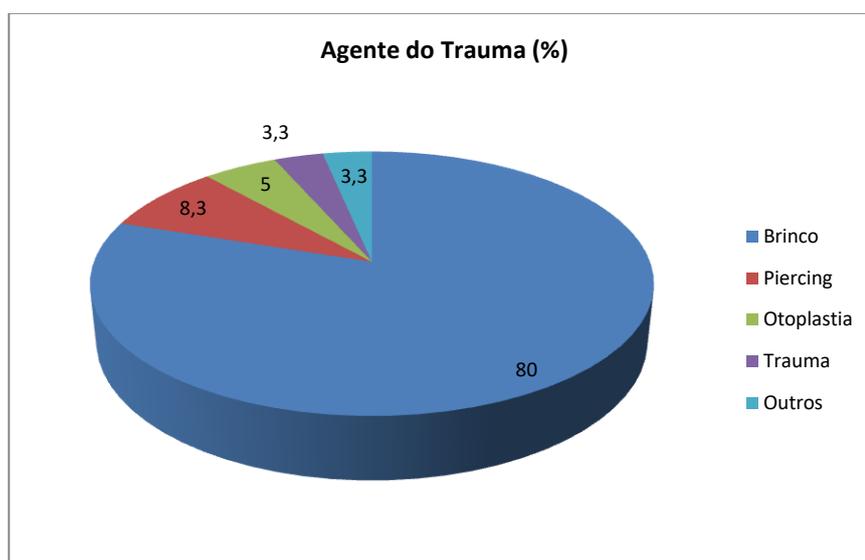


Figura 5. Distribuição dos tipos de agentes de trauma causadores do quelóide auricular.

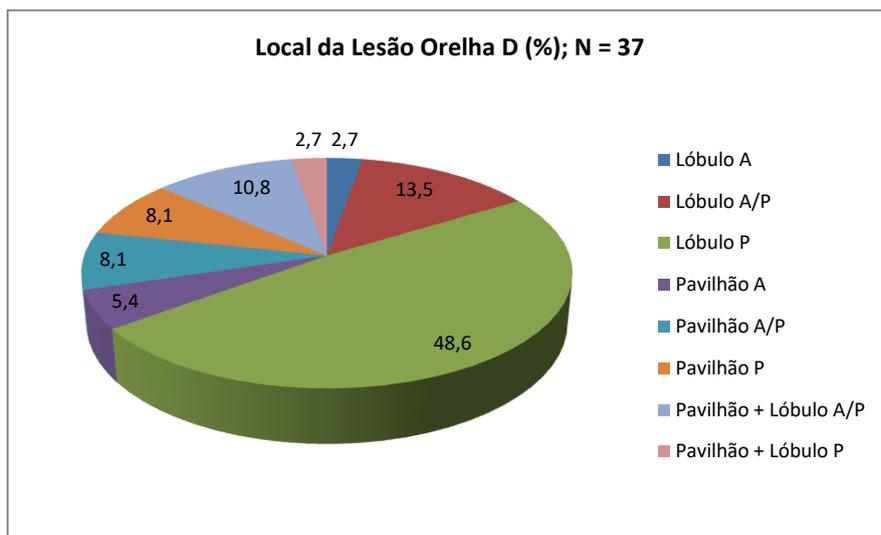


Figura 6. Distribuição da localização do desenvolvimento da cicatriz quelóide por região anatômica auricular direita.

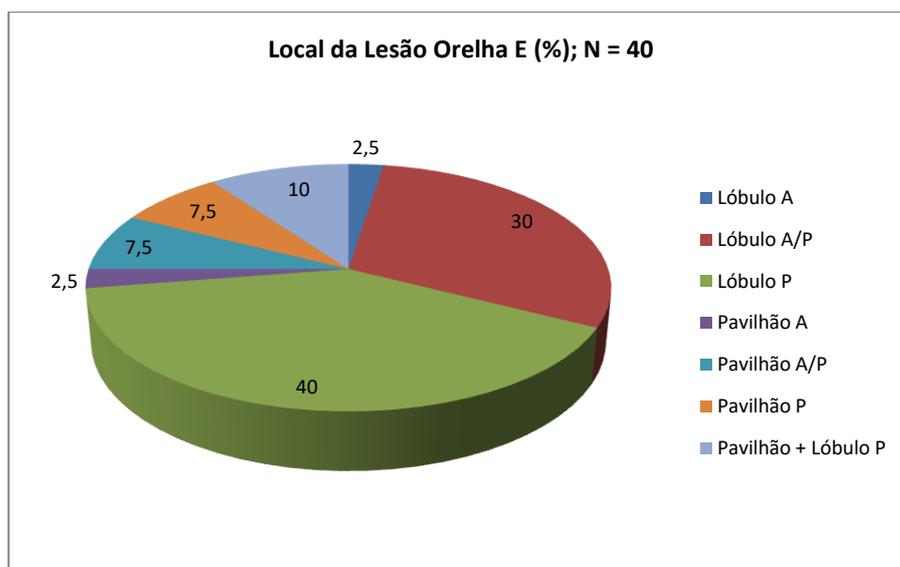


Figura 7. Distribuição da localização do desenvolvimento da cicatriz quelóide por região anatômica auricular esquerda.

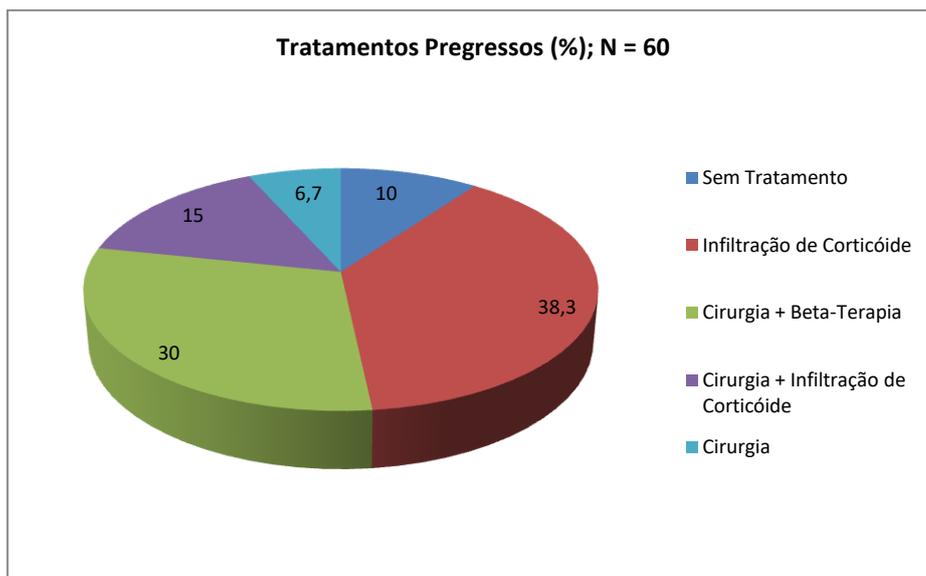


Figura 8. Tratamentos progressos realizados pelos pacientes em entrementes maior mínimo de três meses da inclusão no estudo.

4.2 Caracterização da amostra pós-operatório

Em presente estudo, figurou-se como taxa de acompanhamento um valor de 68,3%, sendo que dos 60 pacientes operados somente 19 não retornaram ao acompanhamento e foram assim excluídos do estudo. Por tal, a amostra considerada para o estudo estatístico foi de 41 pacientes ou 53 orelhas (68,8% das 77 orelhas operadas).

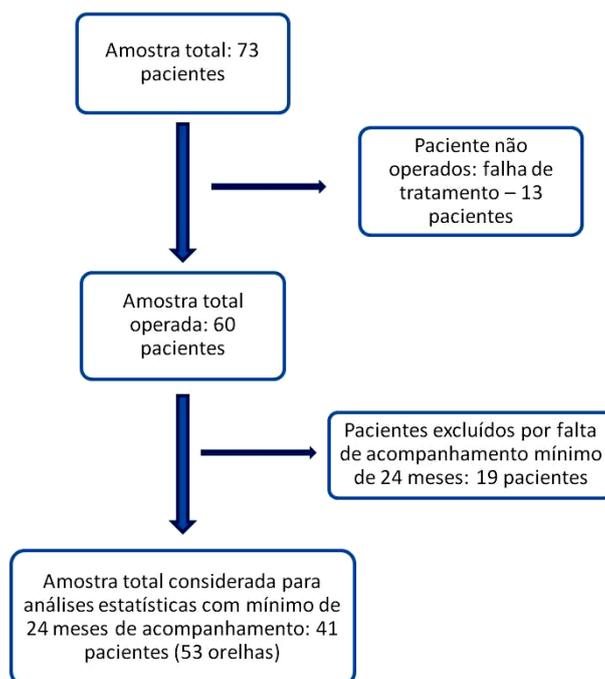


Figura 9. Fluxograma demonstrando o número de pacientes que realmente foram operados e os que foram excluídos dos cálculos estatísticos por falha de tratamento ou por perda de acompanhamento.

Fluxograma abaixo delinea a amostra considerada para estudo estatístico após a exclusão por falha de tratamento e pacientes que não realizaram o acompanhamento por entrementes mínimo de 24 meses.

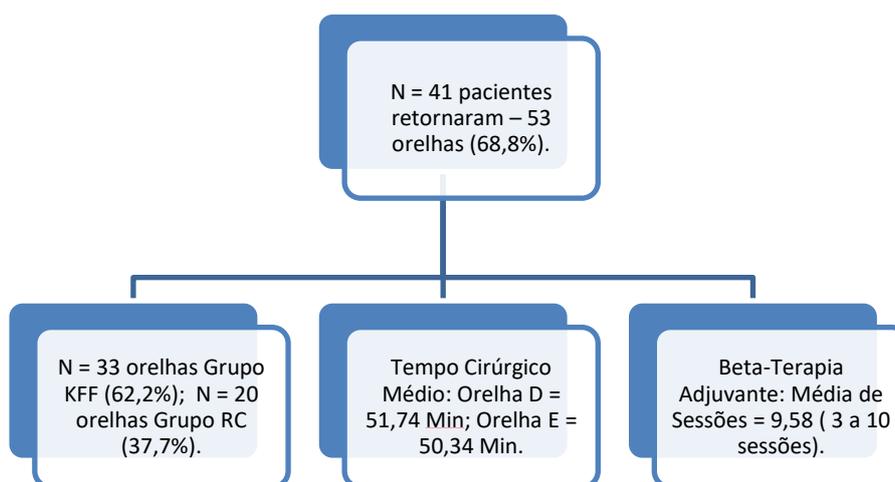


Figura 10. Fluxograma demonstrando a amostra considerada para a análise estatística, com a divisão entre os grupos e a caracterização do tempo cirúrgico e da adjuvância da beta-terapia.

O tempo médio de acompanhamento desses pacientes foi de 1,87 anos, sendo que 78,0% dos pacientes foram acompanhados por 2 anos ou mais.

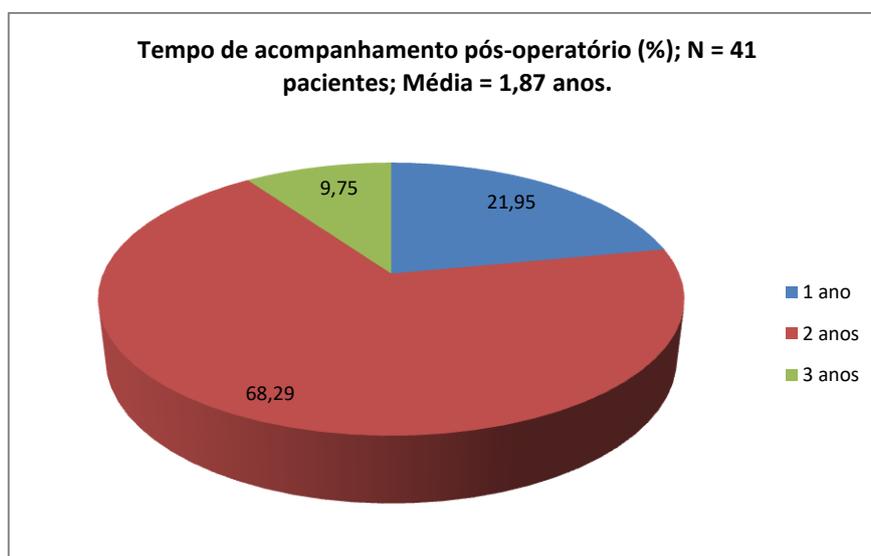


Figura 11. Tempo de acompanhamento dos pacientes após procedimentos cirúrgicos. Tempo médio da amostra total sem distinção entre os grupos.

A taxa de recidiva foi dividida em recidiva clínica e recidiva pela aplicação das escalas de qualidade de cicatriz. Dessa forma, a amostra total apresentara uma taxa de recidiva clínica de 66%, sendo o tempo médio variando de 7 a 8 meses. No grupo KFF essa taxa foi de 82%, com o tempo variando de 6 a 7,6 meses. Já o grupo RC apresentou uma taxa de recidiva clínica de 40% em um entrementes de 9 a 10 meses.

Quando consideramos a utilização das escalas para definir a taxa de recidiva, nosso estudo demonstrou uma taxa de recidiva da amostra total de 62%, com o grupo KFF apresentando uma taxa de 76% e o grupo RC uma taxa de 40%.

4.3 Comparação dos resultados grupo KFF x grupo RC

A análise dos resultados obtidos permite a comparação dos grupos, sendo grupos homogêneos em número e caracterização, o que determina uma força estatística adequada aos resultados obtidos e às conclusões fomentadas. Observando a Tabela 4, destacam-se os desfechos de falha de tratamento,

tempo cirúrgico e volume médio das lesões com diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Tabela 4. Comparação entre as técnicas cirúrgicas nos diversos desfechos observados, demonstrando uma homogeneidade dos grupos e uma superioridade do KFF no tangente a não apresentar falha de tratamento. *Estatisticamente significante = $p < 0,05$

Comparação KFF x RC	Amostra Total	Grupo KFF	Grupo RC
Nº amostra	73	37	36
Nº falha de tratamento *(p=0,004)	13	0	13
Nº orelhas operadas	77	48	29
Média escala de grau de atividade da lesão (0 a 4 pontos)	0,68	0,78	0,52
Média de volume das lesões (cm³)* (p=0,0002)	D 28,07	38,96	13,77
	E 28,36	30,33	24,25
Nº de orelhas que retornaram	53	33	20
Tempo cirúrgico médio (min) * (p=0,0001)	D 51,74	69,38	28,6
	E 50,34	61,37	27,4
Média de Nº sessões beta-terapia adjuvante (0 a 10)	9,58	9,48	9,75
Tempo médio de acompanhamento	1,87	1,88	1,87
Taxa de recidiva clínica	66%	82%	40%
Taxa de recidiva conforme critérios das escalas	62%	76%	40%
Taxa de recidiva proporcionada ao intervalo volumétrico de 0 – 10 cm³ * (p<0,05)	15%	12%	20%

Emolduram-se como relevantes resultados o volume médio das lesões que tiveram recidivas e os das lesões que não tiveram recidiva no tempo de acompanhamento do estudo. Assim, no grupo KFF foi caracterizado volume médio das lesões recidivadas de 56 cm³, e as que não recidivaram em 13,25 cm³. No grupo RC foram encontrados as médias de volume de 57 cm³ nas lesões que recidivaram e de 1,6 cm³ nas não recidivadas. Tais diferenças volumétricas apresentaram significância estatística ($p < 0,05$), ou seja, o volume das recidivadas é bem superior aos da não recidivadas. As falhas de tratamento ocorreram somente no grupo RC, pois a técnica utilizada nesse grupo não permitira a ressecção de lesões de grande volume e/ou em unidades anatómicas auriculares com pouco tecido sem grande dano estético ao paciente.

O presente estudo também revelou que a média de volume das lesões que não recidivaram no grupo RC foi de 1,6 cm³, já no KFF de 13,25 cm³, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Por tal, ao serem consideradas as curvas de distribuição volumétricas dos grupos, para que exista uma comparação com homogeneidade de volume, determina-se que no mesmo intervalo volumétrico, em que há intersecção de mesmo número de casos entre os grupos, de 0 – 10 cm³, o grupo KFF apresenta uma taxa de recidiva de 12% e o grupo RC uma taxa de 20%, corroborando com a narrativa de que, para lesões com volumes semelhantes, a técnica KFF apresenta menor recidiva em comparação à síntese primária.

4.4 QualiFibro-Pro: pré-tratamento x pós-tratamento (sem recidiva)

Circunscrevendo os resultados da aplicação da escala de qualidade de vida QualiFibro-Pro nos pacientes em tempo pré-operatório e tempo pós-operatório, delinearam-se os seguintes dados (Tabelas 5-7). Os dados demonstram que os pacientes apresentam pior qualidade de vida quando estão com as lesões, com escores se aproximando de zero tanto físicos como psíquico, caracterizando um sofrimento pelo fato de apresentar a cicatriz quelóide.

Tendo como referência a amostra total, independente de qual técnica fora utilizada para o procedimento cirúrgico, apreende-se uma grande melhora no escore psíquico dos pacientes, demonstrando um incremento na qualidade de vida desses indivíduos, mais do que somente uma melhora estética, que estaria relacionada com o escore físico.

Os escores físicos são mais influenciados pelo volume das lesões no pré-operatório. Pacientes com lesões maiores, difíceis de serem “escondidas”, apresentaram piores escores físicos no pré-operatório e melhoras com significância estatística no pós-operatório. Tal fato pode ser observado nos dados do grupo KFF, em que o maior volume das lesões fomentou uma melhora expressiva, com significância estatística, do escore físico.

Tabela 5. Demonstração de uma melhora no escore psíquico dos pacientes no pós-operatório da amostra total. *Estatisticamente significante = $p < 0,05$.

Amostra total	Pré-operatório	Pós-operatório
Média escore físico	-2,54	-3,0
Média escore psíquico* (p=0,009)	-1,07	-3,07

Tabela 6. Demonstração de melhora nos escores psíquico e físico dos pacientes no pós-operatório do grupo KFF, tendo uma melhora do escore físico alçada pelos maiores volumes das lesões nesse grupo. *Estatisticamente significante = $p < 0,05$.

Amostra KFF	Pré-operatório	Pós-operatório
Média escore físico* (p=0,05)	-2,0	-3,4
Média escore psíquico* (p=0,04)	-0,6	-3,2

Tabela 7. Demonstração de melhora no escore psíquico dos pacientes em pós-operatório do grupo RC, seguindo o resultado da amostra total. *Estatisticamente significante = $p < 0,05$.

Amostra RC	Pré-operatório	Pós-operatório
Média escore físico	-2,87	-2,75
Média escore psíquico* (p=0,03)	-1,37	-3,0

Para melhor vislumbre dos dados suprarreferendados, há que se ilustrarem alguns exemplos dos casos operados e não operados segundo os protocolos vigentes de tratamento.

A Figura 12 contem exemplos de pacientes do grupo RC que foram excluídos por falha de tratamento, demonstra lesões de grande volume e não pediculadas que inviabilizariam a realização da exérese e síntese primária sem que houvesse grande dano estético aos pacientes. Por tal, ao serem randomizadas para integrarem o grupo RC, foram excluídas e registradas como falha de tratamento por não viabilidade técnica. Esse fato não fora observado no grupo KFF, pois a técnica permite o procedimento em qualquer tipo, forma e tamanho de lesão auricular.



Figura 12. Exemplos de dois pacientes excluídos como falha de tratamento no grupo RC, pois as lesões não eram possíveis de ressecção e fechamento primário sem que ocorressem danos estéticos e funcionais aos pacientes.

Na figura 13 estão apresentados casos de pacientes com imagens do pré e pós-operatório do grupo KFF, demonstrando que a técnica permite realizar o procedimento em lesões de volume, forma e em posições variadas, sendo versátil e proporcionando menor dano estético, sem a ressecção de unidades anatômicas auriculares, preservando a anatomia e a funcionalidade do órgão.



Figura 13. Exemplos de quatro pacientes em pré e pós-operatório de 12 meses tratados pela técnica KFF.

Na Figura 14 estão apresentados casos de pacientes do grupo RC antes do procedimento e com os resultados pós-operatórios. Nas imagens, ressaltam-se que a técnica possui restrições de utilização e de resultados estéticos, posto que somente se faz viável em lesões pequenas ou de maior volume que são pediculadas e que estejam em lóbulo auricular, pois essa unidade anatômica possui maior quantidade de tecido que permite um fechamento primário, mesmo com alterações estéticas como observadas nos casos apresentados.

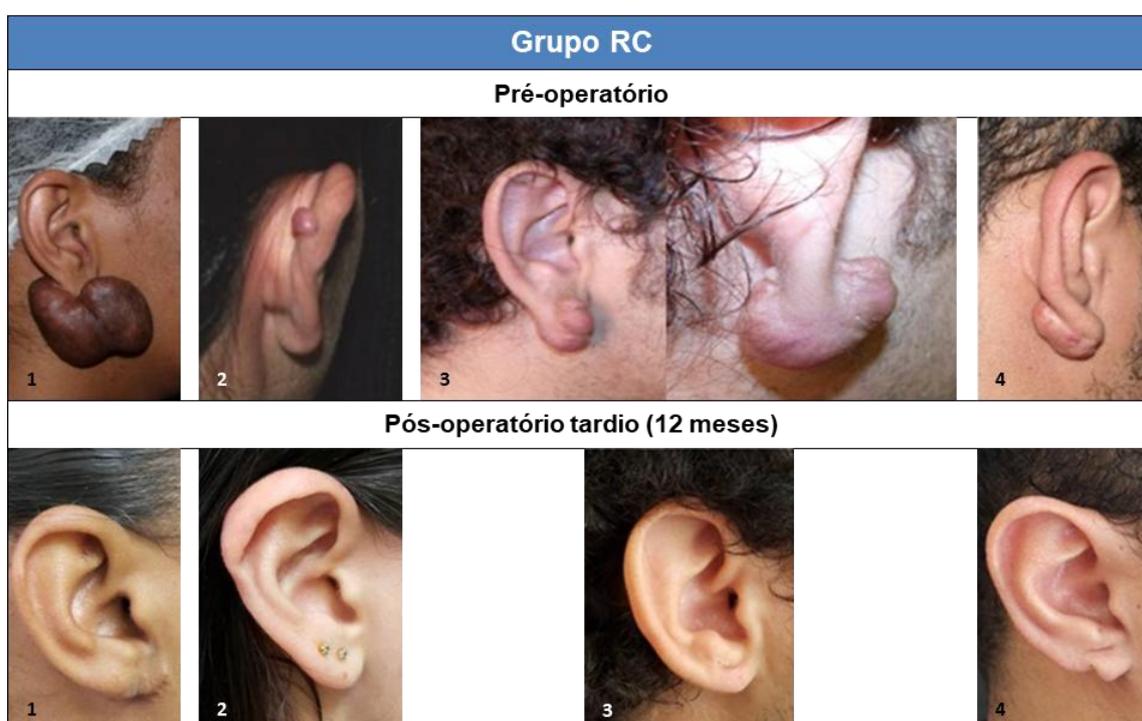


Figura 14. Exemplos de quatro pacientes em pré e pós-operatório de 12 meses tratados com ressecção e fechamento primário – grupo RC

Na Figura 15 estão casos de pacientes como exemplos de lesões recidivadas do Grupo KFF. Apesar da evolução dos protocolos de tratamento dos quelóides, ainda há uma taxa de recidiva muito alta na literatura variando de 45% a 100%^{35,36} e também determinada em nosso estudo com de 76%. Nos exemplos retratados, percebe-se que as lesões que apresentaram recidivas foram as de maior volume e de conformações mais complexas e que as recidivas possuem variedade de crescimento, podendo ser menor ou maior que

as originais e até de formatos diferentes. Há uma heterogeneidade nas lesões recidivadas.



Figura 15. Exemplos de lesões pré-operatórias de dois pacientes tratadas pela técnica KFF e suas recidivas.

A Figura 16 contempla casos de pacientes com lesões recidivadas do Grupo RC, em que se demonstram as mesmas características descritas ao grupo KFF, sendo lesões de maiores volumes e de características complexas de formação. Ratificando a heterogeneidade das lesões recidivadas, com a demonstração do crescimento em local em que não havia lesão original e com maiores dimensões.



Figura 16. Exemplos de lesões pré-operatórias de dois pacientes tratadas pela técnica tradicional de ressecção e síntese primária, grupo RC, e suas recidivas.

4.5 Protocolo com tratamento neoadjuvante e adjuvante com M-ALA

Tendo como arquétipo as altas taxas de recidivas apresentadas pelos atuais protocolos de tratamento de quelóide auricular, bem como os danos estéticos causados por procedimentos cirúrgicos e uma piora da qualidade de vida dos pacientes que possuem essas cicatrizes auriculares, buscou-se uma alternativa para terapias neoadjuvantes e adjuvantes que proporcionassem um tratamento com menor desgaste ao paciente, pelo longo tempo de tratamento dos atuais protocolos, com maior eficiência e resultados funcionais e estéticos.

Com embasamento nessas premissas, como projeto piloto no vislumbre de responder as principais indagações do método proposto de uso da TFD com M-ALA injetável, bem como pelo atual cenário mundial acometido pela pandemia de SARS-COV2 desde 2019, realizara-se a aplicação do protocolo desenvolvido em dois casos de pacientes arregimentados seguindo a mesma metodologia da primeira parte do estudo. Destarte, abaixo se delinearam os relatos dos casos com suas evoluções que trazem promissora viabilidade e eficácia no tratamento das cicatrizes fibroproliferativas.

○ Relato de caso: paciente 1

Paciente ISA, 24 anos, feminino, branca, apresentando história de quelóide em lóbulo auricular direito desde 2018, com maior crescimento no ano de 2020. A lesão se formara em orifício de brinco. Apresenta queixas de prurido local, crescimento da lesão e dor esporádica. Realizara como tratamentos progressos somente a infiltração com corticoide, sendo a última aplicação em 2021. Paciente nega comorbidades, relatando somente alergia à amoxicilina e uso de anticoncepcional oral de medicação contínua.

Para a realização dos procedimentos, paciente realizara a assinatura do TCLE, bem como preenchimento de ficha clínica e do questionário de qualidade de vida QualiFibro.

Exame físico: paciente com cicatriz quelóide em lóbulo posterior de orelha direita de 0,8 x 0,5 x 0,2 cm (0,08 cm³), apresentando sinais de atividade como prurido, consistência enrijecida e pouca hiperemia reativa (Figura 17).



Figura 17. Cicatriz quelóide pré-procedimento com 0,08 cm³.

Realizado protocolo de aplicação de M-ALA 40% injetável conforme descrito em metodologia com aplicação de 0,13 ml da solução, tendo o registro fotográfico realizado imediatamente após o procedimento (Figura 18). Avaliação com evidenciador após o entrementes de 90 min está representada na Figura 19.



Figura 18. Cicatriz quelóide imediatamente após a realização de TFD com M-ALA 40% injetável.

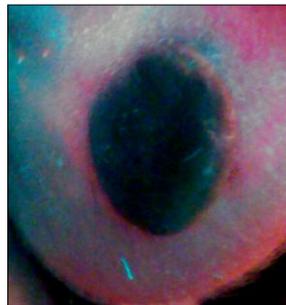


Figura 19. Avaliação com evidenciador após 90min de injeção de M-ALA 40% na lesão. A coloração avermelhada demonstra a produção de PpIX intracelular.

Paciente evolui, transpassados sete dias, com necrose de cicatriz quelóide com dimensões de 0,9 x 0,7 x 0,2 cm; sem a necessidade de realização de procedimento cirúrgico (Figuras 20 e 21). Realizando somente a segunda parte do protocolo com aplicação tópica de M-ALA 20% sobre o local da cicatriz anterior, como demonstrado na Figura 22 com a produção de PpIX após o entrementes de 90 min.



Figura 20. Lesão com evolução de sete dias com necrose completa da lesão após TFD M-ALA 40% injetável.



Figura 21. Aspecto da lesão após retirada da escara, demonstrando a necrose e resolução de toda a massa queloideal, sem lesões residuais.



Figura 22. Avaliação com evidenciador após 90min da aplicação tópica de M-ALA 20%, demonstrando a produção de PpIX.

Paciente evolui sem intercorrências, retornando com três meses de pós-operatório para responder o questionário de qualidade de vida e realizar o registro fotográfico, sem queixas (Figura 23), sem sinais clínicos de recidiva da lesão e apresentando pontuações nas escalas de qualidade de cicatriz sem sinais de recidiva.



Figura 23. Pós-operatório de três meses, demonstrando excelente qualidade da cicatriz sem sinais de recidiva ou lesão residual. Paciente assintomática sem qualquer queixa.

Apresenta melhora nos escores físicos e psíquicos após 3 meses do tratamento, demonstrando uma melhor qualidade de vida e satisfação com o resultado do tratamento da cicatriz quelóide (Tabela 8).

Tabela 8. Demonstração de melhora no escore psíquico e físico do paciente em pós-operatório utilizando o protocolo de TFD com M-ALA.

Caso 1	Pré-operatório	Pós-operatório
Escore físico	-3,4	-4,6
Escore psíquico*(p=0,03)	-1,22	-3,44

○ Relato de caso: paciente 2

Paciente CCS, 25 anos, feminina, branca, com história de cicatriz quelóide em hélice auricular superior esquerda em local de piercing desde 2018. Apresenta queixas de prurido local, crescimento da lesão e dor esporádica. Realizara como tratamentos pregressos somente a infiltração com corticoide, sendo a última aplicação em 2021. Paciente nega comorbidades e nega uso de medicamentos.

Para a realização dos procedimentos, paciente realizara a assinatura do TCLE, bem como preenchimento de ficha clínica e do questionário de qualidade de vida QualiFibro.

Exame físico: lesão em polo superior de hélice com 1,3 x 1,2 x 1,2 cm (1,87 cm³), com sinais de atividade clínica de hiperemia reativa, prurido e consistência enrijecida (Figura. 24).



Figura 24. Lesão ápice auricular esquerda pré-procedimento com 1,87 cm³.

Realizado protocolo de aplicação de M-ALA 40% injetável conforme descrito em metodologia com aplicação de 0,27 ml da solução, tendo o registro fotográfico realizado imediatamente após o procedimento (Figura 25). Avaliação com evidenciador após o entrementes de 90min está representada na Figura 26.



Figura 25. Aspecto da lesão imediatamente após o procedimento de TFD com M-ALA 40% injetável.

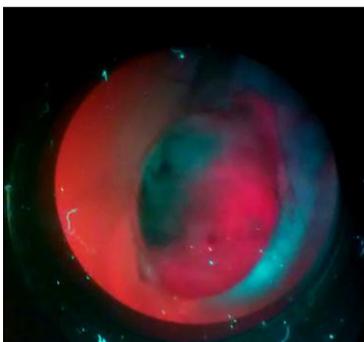


Figura 26. Imagem obtida pelo evidenciador após 90min da injeção intralesional de M-ALA 40%, demonstrando a formação de PpIX na massa queiloideal.

Paciente evolui com resolução dos sinais clínicos de atividade, não apresentado mais prurido, dor ou hiperemia reativa. Apresenta pequena área de necrose na lesão cicatrizada e mudança da consistência da lesão para amolecida (Figura 27). Por tal, fez-se necessário a realização do procedimento cirúrgico para excisão da lesão. Devido o local da lesão, indicou-se a utilização da técnica KFF para realizar a ressecção da lesão e, como adjuvância imediata, a aplicação do protocolo descrito com aplicação de M-ALA 20% tópico e iluminação após 90min. Procedimentos realizados sem intercorrências sob-bloqueio local como descrito no método (Figura 28).

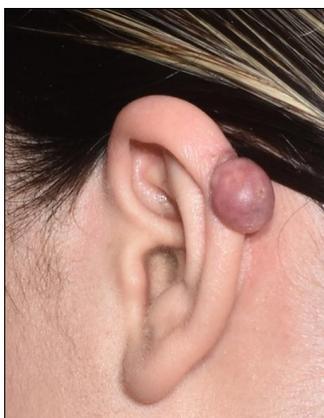


Figura 27. Demonstração da lesão após sete dias do procedimento, com diminuta área de cicatriz superior, com redução da hiperemia reativa e amolecimento da massa queiloideal.



Figura 28. Demonstração da produção de PpIX após utilização de M-ALA 20% tópico na ferida operatória após a excisão da massa queiloideal.

Paciente evolui sem intercorrências, retornando com três meses de pós-operatório para responder o questionário de qualidade de vida e realizar o registro fotográfico (Figura 29) sendo aplicadas as escalas de qualidade de

cicatriz, não apresentando sinais clínicos e/ou pelos escores das escalas de recidiva.



Figura 29. Pós-operatório de três meses, demonstrando excelente qualidade da cicatriz sem sinais de recidiva ou lesão residual. Paciente assintomática sem qualquer queixa.

Evolui com melhora dos escores físico e psíquico pela escala de qualidade de vida QualiFibro, demonstrando uma melhora de sua qualidade de vida e satisfação com o tratamento proporcionado pelo protocolo de TFD (Tabela 9).

Tabela 9. Demonstração de melhora no escore psíquico e físico do paciente em pós-operatório utilizando o protocolo de TFD com M-ALA.

Caso 2	Pré-operatório	Pós-operatório
Escore físico	-3,4	-3,4
Escore psíquico* (p=0,02)	-0,1	-3,7

Emoldurados como casos de um estudo piloto, que se impôs devido a limitações apresentadas pela pandemia SARS-COV2 iniciada em 2019 e que não permitira a realização de um terceiro grupo de paciente com participantes em quantidade adequada para aferição de dados robustos, os casos suprarretados produziram dados encorajadores para a continuidade dos trabalhos e proposições de novos projetos, pois não apresentaram nenhum sinal de recidiva em três meses de acompanhamento, registrou uma melhora da qualidade de vida das pacientes com melhoras dos escores psíquicos e físicos, esse mesmo em lesões pequenas, o que demonstra que a experiência com o próprio processo de tratamento também influencia na qualidade de vida do paciente.

Há que se ressaltar o êxito na determinação dos volumes a serem injetados de M-ALA para que se mantenha uma concentração de 40% independente do tamanho da lesão, ou seja, que se assegure a quantidade do fotossensibilizador homogeneamente por toda a lesão na concentração adequada para melhor ação. Fulgurante resultado se demonstrara em lesões menores de 1 cm³, que apenas com uma única aplicação de TFD com M-ALA 40% injetável apresentara resolução total sem a necessidade da realização do procedimento cirúrgico, fato este que traz o aventar de novos protocolos sendo a TFD terapia única no tratamentos de alguns casos específicos de quelóides auriculares ou não.

Assim, os casos pilotos trouxeram dados preliminares positivos que propiciam embasamento para a continuidade e novas proposições, alçando a TFD como uma promissora aliada no tratamento das cicatrizes fibroproliferativas.

5. DISCUSSÃO

Dentre as cicatrizes anormais, os quelóides representam um dos maiores desafios. Apresentam maiores incidências em negros, hispânicos e asiáticos, com essa variando de 4,5 a 16%^{4,325}. Como sintomas, podem causar dor, prurido, dormência e vermelhidão no local da lesão^{33,34} e afetam a autoestima e qualidade de vida dos portadores de forma significativa^{28,29}.

No tangente aos métodos de tratamento, a excisão cirúrgica isolada apresenta taxas de recorrência variando entre 45 e 100%^{35,36}. Delineando os demais meios de tratamento, arregimentam-se: injeção intralesional de corticoide³⁷, compressão, irradiação de beta-terapia, laser, crioterapia, faixa de silicone³⁸.

Em atuais tempos, quelóide localizado em lóbulo de orelha, possui como método de tratamento a excisão cirúrgica associada ou à injeção intralesional com corticoide ou com beta-terapia³⁹. Com a adjuvância da corticoterapia, encontram-se na literatura taxas de recorrência que variam de 3 a 45%⁴⁰.

Emolduram como principais achados de presente estudo maiores taxas de recidivas em lesões com volumes maiores de 50 cm³, uma superioridade da técnica KFF sobre o fechamento primário, não apresentando nenhum caso de falha de tratamento e tendo sua aplicação em qualquer volume e tipo de lesão auricular. As taxas de recidivas variaram de 40% no grupo RC e 76% no grupo KFF, com taxa de 62% na amostra total, ratificando os dados da literatura^{23,25}. Uma melhora expressiva na qualidade de vida dos pacientes, independente do grupo, fora observada, mormente no aspecto psíquico, revelando um grande benefício aos pacientes que possuem suas cicatrizes removidas.

Neste estudo, comparou-se a técnica cirúrgica descrita por Kim DY⁶, com neoadjuvância de TCN e beta-terapia adjuvante, à técnica cirúrgica padrão de ressecção de toda a lesão com fechamento primário, sendo também realizada a beta-terapia adjuvante com o mesmo protocolo de 10 sessões intercaladas por um dia, o que se diferencia do estudo supramencionado que não utilizara qualquer adjuvância.

Em citado artigo, o autor apresenta oito casos de quelóide em lóbulo de orelha, sendo sete recorrentes. Ratifica, ao realizar somente o procedimento cirúrgico, a recorrência em quatro casos (50%), os quais foram tratados com aplicação de corticoide por três semanas. Desses, dois casos apresentaram resolução e dois permaneceram com pequenos nódulos macios e sem crescimento.

Muitas são as publicações que tentam demonstrar o melhor tratamento para o quelóide, porém esse ainda se perfaz como um grande desafio^{4,6,12,16,23,25}. Vieira MH. et al (2011)⁴¹ traz uma revisão dos principais tipos de tratamento e uma análise das taxas de recorrências de cada um. Conclui que, apesar de grande variedade de tratamento, nenhuma monoterapia se demonstra eficaz, ressaltando que a melhor terapêutica ainda se emoldura na prevenção.

Uma revisão sistemática, comparando a utilização de radioterapia e infiltração de corticoide adjuvante à excisão de quelóides auriculares, publicada por Shin JY et AL (2016)⁴², demonstrara que os estudos existentes não possuem qualidade metodológica suficiente para definição de uma afirmativa posição de qual tratamento é melhor para os quelóides. Os autores não encontraram diferenças entre as duas terapias, sendo que a taxa de recidiva foi de 16%, porém não se consideraram grau de atividade dos quelóides pré-operatório nem mesmo as dimensões das lesões, o que em nosso estudo demonstrara apresentar elevada importância nas taxas de recidivas.

Thierauf J et al (2017)⁴³ realizou um estudo comparando o tratamento multimodal, com a associação de mais de uma terapia, utilizando a técnica descrita por Kim DY⁶, com um número muito reduzido de amostra, bem como não padronização de aferição do volume das lesões, os autores encontraram que a técnica de “*Kelóide Fillet Flap*” por si representa um fator de diminuição de recidiva. O estudo concluiu que a associação de mais de um tratamento se perfaz como a melhor escolha terapêutica no tratamento de quelóide. Em nosso estudo, em que se padronizou o volume das lesões, conseguimos identificar que apesar do grupo KFF apresentar maior taxa de recidiva (76%)

em relação ao grupo RC (40%), os volumes de suas lesões foram bem maiores (35 cm³) do que o grupo RC (19 cm³).

Quando analisamos as taxas de recidivas em relação aos volumes, percebemos que existe um aumento exponencial, em ambos os grupos, com volumes maiores de 50 cm³, sendo que a média do volume das lesões recidivadas no grupo KFF foi de 56 cm³ e no grupo RC foi de 57 cm³. Assim, podemos aferir que lesões com tais volumes apresentam elevados índices de recidiva.

O presente estudo também revelou que a média de volume das lesões que não recidivaram no grupo RC foi de 1,6 cm³, já no KFF de 13 cm³, sendo essa diferença estatisticamente significativa. Por tal, quando analisamos as lesões tratadas no grupo KFF com volumes iguais à média do grupo RC, temos uma taxa nula de recidivas, o que corrobora com os dados trazidos por Thierauf J et al (2017)⁴³ e Ogawa R et al (2015)⁴⁴, denotando o efeito benéfico da utilização da técnica, bem como sua ubíqua indicação, podendo ser utilizada em qualquer forma ou tamanho de lesão.

A técnica “*Kelóide Fillet Flap*” apresenta taxas de recorrência dentro dos padrões da literatura, e quando considerado o volume e gravidade das lesões, retrata índices de recidiva abaixo dos demais tratamentos em monoterapia. Emoldura uma boa opção para quelóides sem sinais de atividade clínica ou em áreas com pouco tecido para fechamento primário após a ressecção, evitando-se a necessidade de retalhos e maiores traumas cirúrgico.

Em hodierno tempo, cada vez mais está esclarecida a inter-relação entre quelóide e inervação sensoria simpática^{5,8,45}. Essa tática, ao deixar o retalho cutâneo delgado, torna-o denervado e com menor potencial trófico, o que favorece a não recorrência do quelóide. Outrossim, sabe-se que os fibroblastos mais proliferativos no quelóide são os da periferia da lesão e os mais profundos, os quais são eliminados nessa tática cirúrgica, corroborando, teoricamente, a indicação dessa abordagem^{9,46}.

Novos tratamentos para quelóide surgem a todo tempo, com várias publicações demonstrando serem efetivos, porém trazem pequenos números

de amostras e vários vieses em sua metodologia, o que para uma doença tão desafiadora, não corroboram para a evolução do conhecimento. Outros tratamentos promissores como o apresentado por Nguyen KT et al (2016)⁴⁷, que utilizam de maior tecnologia e engenharia de tecidos, tornam o tratamento muito dispendioso, não sendo acessível à maioria da população que é afetada pelas cicatrizes fibroproliferativas.

Aspecto de grande relevância circunscrevendo as cicatrizes fibroproliferativas, mormente o quelóide, fulgura-se na qualidade de vida dos pacientes portadores, pois tais cicatrizes carregam grandes estigmas, trazendo sofrimento aos pacientes. Arregimentam-se poucos estudos na literatura sobre tal mote, assim o presente trabalho trouxera importantes características através da aplicação do questionário de qualidade de vida específico para quelóides.

Walliczek U et al (2015)⁴⁸ traz em seu estudo que os pacientes que não tiveram recidiva das lesões apresentaram grande melhoria em sua qualidade de vida. O trabalho não vislumbrara a melhora comparativa com grupos distintos e com grande período de acompanhamento. Nosso trabalho com a aplicação do questionário pré e pós-operatório, com um mínimo de transcorrer de 12 meses da cirurgia, demonstrara que na amostra geral, juntando-se os integrantes dos grupos KFF e RC, o sofrimento psíquico foi significativamente diminuído ($p < 0,05$) com a cirurgia, porém o incômodo físico, apesar de diminuir, não conseguiu atingir significância estatística.

Quando analisamos individualmente os grupos, temos que o grupo KFF apresenta dados pré-operatórios com valores que indicam maior sofrimento físico em relação ao grupo RC ($p < 0,05$), isso talvez pelo maior volume das lesões desse grupo em relação ao grupo RC, devido ao fato de 13 pacientes serem excluídos desse grupo por falha de tratamento.

A análise intragrupo revela que o grupo KFF apresentara grande melhora em seus escores físicos e psíquicos no pós-operatório, quando desconsiderados os pacientes que tiveram recidivas, pois tais não apresentaram nenhuma melhora. Tal melhora alcançara significância

estatística, fortalecendo os benefícios aos pacientes submetidos ao tratamento, mesmo que o tratamento ainda apresente altas taxas de recidiva.

Já no grupo RC somente ocorreu melhora com significância estatística em relação ao sofrimento psíquico ($p < 0,05$), provavelmente pelas lesões apresentarem menor volume e não causarem grandes desconfortos nos pacientes, sendo o questionário pré muito similar ao pós-operatório.

Utilizando os dados obtidos nessa primeira parte do estudo, pois não havia tais registros na atual literatura, ou seja, não há trabalhos que relacionam os volumes das lesões auriculares com as taxas de recidivas e a melhor técnica cirúrgica a cada caso, o que impossibilitaria uma adequada comparação para determinação da possível melhora das respostas com o protocolo de TFD proposto.

Ratificando a busca por novas formas de tratamento de quelóides, ressalva-se que, apesar de existirem diversas terapias e protocolos, como já bem dissertado acima, não há ainda uma terapia eficaz e eficiente, pois o atual padrão ouro de tratamento apresenta elevadas taxas de recidivas e alterações estéticas pelos procedimentos cirúrgicos em áreas nobres com tecido exíguo, como o pavilhão auricular¹².

Como retratado no capítulo dos resultados, nos dois casos realizados com o tratamento com TFD neoadjuvante e adjuvante, os pacientes evoluíram de forma satisfatória com resolução das lesões, sem complicações imediatas ou tardias e sem sinais de recidivas com o entrementes de 3 meses de acompanhamento. Apresentando melhora dos índices psíquicos e físicos do questionário de qualidade de vida.

Emoldurado na literatura e em nosso trabalho, em sua primeira parte, apreende-se que a maior parte dos casos de recidiva ocorrem no intervalo dos 3 aos 15 meses⁴², isso permite, apesar do pequeno número de casos, inferir que a TFD como tratamento se figura como eficaz. Há que se ressaltar, no entanto, que, conforme os resultados apresentados, as lesões tratadas com o protocolo de TFD foram de pequeno volume, variando de 0,08 cm³ a 1,87 cm³,

correspondendo a volumes pequenos que apresentam menores taxas de recidiva.

Aspecto relevante que fulgura na evolução dos casos tratados com TFD, retrata-se no fato que a lesão com menos de 1 cm³ de volume tivera resolução com somente uma aplicação de TFD sem a necessidade de procedimento cirúrgico para ressecção da massa queloidal. Tal fato permite a visualização de que a TFD possa ser utilizada como monoterapia na resolução de quelóides auriculares, sendo realizada em sessão única para lesões menores de 1 cm³ e, em mais sessões para lesões maiores. O número de sessões necessárias poderia ser estimado também pelo volume da lesão, ou seja, poder-se-ia, pelos dados preliminares, aventar 1 sessão para cada 1cm³ de volume.

Os dados arregimentados com os dois casos de tratamento neoadjuvante e adjuvante com TFD, apesar de não permitirem significância estatística pelo reduzido número da amostra, circunscrevem uma tendência promissora de terapia complementar, ou até mesmo única no tratamento do quelóide auricular. Tais casos pilotos clarificam uma miríade de possibilidades para o uso da TFD injetável com M-ALA, demonstrando uma terapia menos agressiva, com melhor logística, mais fácil realização e até mesmo como monoterapia, sem a necessidade de terapias combinadas como determinado em hodierna literatura para o tratamento de quelóides¹⁶.

No tangente a metodologia empregada em presente estudo, tendo como arquétipo os dados obtidos na primeira parte e nos casos propostos como piloto para confirmação de tendência aventada, fomentou-se a resolução de indagações que não poderiam ser respondidas pelos dados de atual literatura. Relacionou-se a melhor técnica cirúrgica com o volume da lesão, bem como as taxas de recidiva, o grau de atividade, o índice de qualidade de vida, a qualidade das cicatrizes, todos de maneira objetiva relacionados com o volume da lesão, permitido melhor indicação de tratamento aos pacientes.

Outrossim, com a descrição dos casos, determinou-se a melhor concentração de M-ALA injetável por volume de lesão, bem como o tempo de incubação e os parâmetros de iluminação, permitindo o visualizar de

promissora terapia e o advento de novos protocolos de utilização como, por exemplo, a indicação de mais sessões para tratamento de lesões maiores que 1cm^3 , para que ocorra a necrose total da lesão sem a necessidade da intervenção cirúrgica para ressecção da massa, tornando o tratamento menos invasivo e com melhores resultados estéticos, bem como eliminando um dos fatores de estímulo para a recidiva da lesão que se figura no trauma cirúrgico pelas incisões.

6. CONCLUSÃO

Cicatrizes fibroproliferativas se emolduram em hodierno tempo, ainda como um grande desafio aos cirurgiões plásticos. Tratamentos capazes de trazer menores taxas de recidiva, melhores resultados estéticos, sem efeitos colaterais e com baixo custo, são ideais para essa afecção.

Com os grupos KFF e RC fora possível arregimentar dados, sem paralelo na atual literatura, sobre qualidade de vida, taxa de recidiva em relação ao volume das lesões, e a melhor técnica cirúrgica a ser indicada conforme o volume, posição e unidade anatômica comprometida pela cicatriz quelóide.

Assim, para lesões com volumes maiores, não pediculadas, em unidade anatômica auricular diferente do lóbulo, a melhor indicação de técnica seria a KFF, com maior versatilidade e melhores resultados estéticos – melhora significativa no escore físico da qualidade de vida.

Importante conclusão se retrata no fato do volume inicial das lesões quelóides estar diretamente relacionado à taxa de recidiva, independente da técnica cirúrgica utilizada, devendo para as lesões com volumes maiores de 50 cm³ ser esperado maior taxa de recidiva, estando indicado a associação de múltiplas terapias, dentre essas a que se fulgura como promissora é a TFD com M-ALA 40% injetável.

Com o arquétipo conceitual de neoadjuvância e adjuvância, preliminarmente, o protocolo de tratamento com TFD, apresentara-se como um importante e eficaz tratamento, propiciado indícios de bons resultados, sem recidivas clínicas no entrementes de três meses e com excelente resultado estético, além de proporcionar maior comodidade aos pacientes e acesso ao tratamento, posto que poucos sejam os serviços que oferecem a beta-terapia e tal deve ser realizada por no mínimo 10 sessões, podendo causar desconforto e gastos de locomoção aos pacientes.

O projeto piloto desenvolvido conseguiu determinar a melhor concentração de M-ALA injetável, mantendo sempre a proporção com o volume

da lesão, definira o tempo de incubação após aplicação, otimizando tal entretimentos para somente 90 min e permitira o visualizar da indicação do tratamento com TFD baseado nos volumes das lesões, o que permitirá a confecção de novos trabalhos já embasados nos dados piloto.

7. PERSPECTIVAS

A TFD com M-ALA 40% injetável, demonstrou ser uma promissora terapia tanto em neo/adjuvância como em monoterapia para lesões com volume menor que 1 cm³. Por tal, com os dados dos casos piloto, pode aventar-se a utilização da TFD como monoterapia, sem a necessidade de intervenção cirúrgica, indicando o número de sessões necessárias para a necrose de toda a massa tendo como referência o volume inicial das lesões, sendo:

- Volumes até 1 cm³ - 1 sessão com M-ALA 40% injetável
- Volumes de 1 a 2 cm³ - 2 sessões com M-ALA 40% injetável intervaladas por uma semana
- Volumes de 2 a 3 cm³ - 3 sessões com M-ALA 40% injetável intervaladas por uma semana

Seguindo esse padrão até se alcançar os 50 cm³, volume limite para início de maiores taxas de recidiva, tendo o cálculo realizado nas proporções já determinadas em presente estudo através da proporção por regra de três simples.

A proposição de protocolo suprarreferendado, traz ainda mais esperança aos pacientes com cicatrizes quelóide, que há muito sofrem com tratamentos longos, mutilantes e com altas taxas de recidivas, demonstrando também mais uma indicação da TFD, uma terapia com grande versatilidade e com princípios muito bem estabelecidos de fisiologia de ação, sendo seguro, com baixos efeitos colaterais e de prática realização.

Por todo o suprarretratado, a continuidade do piloto se perfaz como *mister* para os esclarecimentos e ratificações necessárias com amostra adequada para os resultados apresentarem poder estatístico e assim, de forma indubitável, emoldurar a TFD como um tratamento eficaz, eficiente e factível aos pacientes com cicatriz quelóide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosa María Díaz Díaz, A.n.a. Belén Piteiro Bermejo, Carmen Vidaurrázaga, Díaz de Arcaya, Los tres grandes. Segunda parte: Jean Louis Marc Alibert (1768-1837), *Actas Dermo-Sifiliográficas*, Volume 93, Issue 6, 2002, Pages 413-415.
2. HOCHMAN, Bernardo et al. Distribuição de quelóide e cicatriz hipertrófica segundo fototipos de pele de Fitzpatrick. *Rev. Bras. Cir. Plást.* [online]. 2012, vol.27, n.2 [citado 2013-02-02], pp. 185-189.
3. Suzawa H, Kikuchi S, Arai N, Koda A. The mechanism involved in the inhibitory action of tranilast on collagen biosynthesis of keloid fibroblasts. *Jpn J Pharmacol.* 1992 Oct;60(2):91-6.
4. Hackert I, Aschoff R, Sebastian G. [The treatment of keloids]. *Hautarzt.* 2003 Oct;54(10):1003-15; quiz 1016-7. Review. German.
5. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scarring may result from a mechanoreceptor or mechanosensitive nociceptor disorder. *Med Hypotheses.* 2008 Oct;71(4):493-500. Epub 2008 Jul 9.
6. Kim DY, Kim ES, Eo SR, Kim KS, Lee SY, Cho BH. A surgical approach for earlobe keloid: keloid fillet flap. *Plast Reconstr Surg.* 2004 May;113(6):1668-74.
7. Muir IF. On the nature of keloid and hypertrophic scars. *Br J Plast Surg.* 1990 Jan;43(1):61-9.
8. Hochman B, Nahas FX, Sobral CS, Arias V, Locali RF, Juliano Y, Ferreira LM. Nerve fibres: a possible role in keloid pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):651-2. Epub 2008 Jan 17.
9. Tucci-Viegas VM, Hochman B, França JP, Ferreira LM. Keloid explant culture: a model for keloid fibroblasts isolation and cultivation based on the biological differences of its specific regions. *Int Wound J.* 2010 Oct;7(5):339-48. doi:10.1111/j.1742-481X.2010.00698.x.
10. Griffith BH, Monroe CW, McKinney P. A follow-up study on the treatment of keloids with triamcinolone acetonide. *Plast Reconstr Surg.* 1970;46(2):145-50.
11. FRANK, M. M. Complement in pathophysiology of human disease. *N Engl J Med*, 316: 1525, 1987
12. Carvalhaes SM, Petroianu A, Ferreira MA, de Barros VM, Lopes RV. Assessment of the treatment of earlobe keloids with triamcinolone injections, surgical resection, and local pressure. *Rev Col Bras Cir.* 2015;42(1):9-13. doi:10.1590/0100-69912015001003

13. Patterson DL, Yunginger JW, Dunn WF, Jones RT, Hunt LW. Anaphylaxis induced by carboxymethylcellulose component of injectable triamcinolone. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74(2):163-6
14. History of Radiation Oncology. Disponível em <History of Radiation Oncology>
15. MARTIN, C. et al. The radiobiology/radiation protection interface in healthcare. *Journal of radiological protection J. Radiol. Prot.* v.29;p.1-20;2012
16. Lee SY, Park J. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: treatment outcome and factors associated with occurrence and recurrence. *Ann Dermatol.* 2015 Feb;27(1):53-58. DOI: <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.1.53>
17. Renz P, Hasan S, Gresswell S, Hajjar RT, Trombetta M, Fontanesi J. dose effect in adjuvant radiotherapy for the treatment of resected keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Sep;102(1):149-154. PMID: 29970316 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.027>
18. Fernandes WS, Ferreira RCA. Queloides: uma revisão dos tratamentos atualmente disponíveis. *R Bras Ci Saúde.* 2014;18(2):181-186. DOI: <https://doi.org/10.4034/RBCS.2014.18.02.14>
19. Siddiqui MA, Perry CM, Scott LJ. Topical Methyl Aminolevulinate, *Am J Clin Dermatol* 2004;5:127-137
20. Moan J, Peng Q. An Outline of the Hundred-Year History of PDT. *Anticancer Research* 2003;23:3591-3600.
21. Morton CA, Brown SB, Collins S ET AL. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:552-567
22. Petersen EA, Sorensen R, Warloe T ET AL. Phorphyrin Formation in Actinic Keratosis and Basal Cell Carcinoma after Topical Application of Methyl 5-Aminolevulinate. *J Invest Dermatol* 2006;126:265-271.
23. Tosa M, Ogawa R. Photodynamic therapy for keloids and hypertrophic scars: a review. *Scars Burn Heal.* 2020;6:2059513120932059.
24. Memariani H, Memariani M, Moravvej H, Shahidi-Dadras M. Emerging and Novel Therapies for Keloids: A compendious review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2021;21(1):e22-e33.
25. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:103-114.
26. Ud-Din S, Thomas G, Morris J, Bayat A. Photodynamic therapy: an innovative approach to the treatment of keloid disease evaluated using

subjective and objective non-invasive tools. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(3):205-214.

27. Fakhraei S, Sazgarnia A, Taheri AR, et al. Evaluating the efficacy of photodynamic therapy with indocyanine green in the treatment of keloid. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;38:102827.

28. Furtado F, Hochman B, Ferrara SF, Dini GM, Nunes JM, Juliano Y, Ferreira LM. What factors affect the quality of life of patients with keloids? *Rev Assoc Med Bras.* 2009 Nov-Dec;55(6):700-4.

29. Furtado F, Hochman B, Farber PL, Muller MC, Hayashi LF, Ferreira LM. Psychological stress as a risk factor for postoperative keloid recurrence. *J Psychosom Res.* 2012 Apr;72(4):282-7. Epub 2012 Jan 26.

30. Yeong EK, Mann R, Engrav LH, et al. Improved burn scar assessment with use of a new scar-rating scale. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:353e5.

31. Singer AJ, Arora B, Dagum A, Valentine S, Hollander JE. Development and validation of a novel scar evaluation scale. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:1892e7.

32. Aköz T, Gideroğlu K, Akan M. Combination of different techniques for the treatment of earlobe keloids. *Aesthetic Plast Surg.* 2002 May-Jun;26(3):184-8.

33. Mall JW, Pollmann C, Müller JM, Büttemeyer R. [Keloid of the earlobe after ear piercing. Not only a surgical problem]. *Chirurg.* 2002 May;73(5):514-6. German.

34. Krusche T, Worret W. Mechanical properties of keloids in vivo during treatment with intralesional triamcinolone acetonide. *Arch Dermatol Res.* 1995;287(3-4):289-93.

35. Kelly AP. Medical and surgical therapies for keloids. *Dermatol Ther.* 2004;17(2):212-8. Review.

36. Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, Glees JP. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg.* 2003 May;111(6):1853-9.

37. Hochman B, Locali RF, Matsuoka PK, Ferreira LM. Intralesional triamcinolone acetonide for keloid treatment: a systematic review. *Aesthetic Plast Surg.* 2008 Jul;32(4):705-9. Epub 2008 Apr 17. Review.

38. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Oct;104(5):1435-58. Review.

39. Sclafani AP, Gordon L, Chadha M, Romo T 3rd. Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: a randomized, prospective study and review of the literature. *Dermatol Surg*. 1996 Jun;22(6):569-74.
40. Shons AR, Press BH. The treatment of earlobe keloids by surgical excision and postoperative triamcinolone injection. *Ann Plast Surg*. 1983 Jun;10(6):480-2.
41. Viera MH, Caperton CV, Berman B. Advances in the treatment of keloids. *J Drugs Dermatol*. 2011 May;10(5):468-80. Review.
42. Shin JY, Lee JW, Roh SG, Lee NH, Yang KM. A Comparison of the Effectiveness of Triamcinolone and Radiation Therapy for Ear Keloids after Surgical Excision: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Jun;137(6):1718-25.
43. Thierauf J, Walther M, Rotter N, Scheithauer MO, Hoffmann TK, Veit JA. Treatment of ear keloids: algorithm for a multimodal therapy regimen. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Nov;274(11):3859-3866. doi: 10.1007/s00405-017-4714-5. Epub 2017 Aug 20. PubMed PMID: 28825129.
44. Ogawa R, Akaishi S, Dohi T, Kuribayashi S, Miyashita T, Hyakusoku H. Analysis of the surgical treatments of 63 keloids on the cartilaginous part of the auricle: effectiveness of the core excision method. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Mar;135(3):868-75.
45. Akaishi S, Ogawa R, Hyakusoku H. Keloid and hypertrophic scar: neurogenic inflammation hypotheses. *Med Hypotheses*. 2008;71(1):32-8. Epub 2008 Apr 11.
46. Supp DM, Hahn JM, Glaser K, McFarland KL, Boyce ST. Deep and superficial keloid fibroblasts contribute differentially to tissue phenotype in a novel in vivo model of keloid scar. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Jun;129(6):1259-71.
47. Nguyen KT, Shikowitz L, Kasabian AK, Bastidas N. A Novel Approach to Keloid Reconstruction with Bilaminar Dermal Substitute and Epidermal Skin Grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Jul;138(1):235-9.
48. Walliczek U, Engel S, Weiss C, Aderhold C, Lippert C, Wenzel A, Hörmann K, Schultz JD. Clinical Outcome and Quality of Life After a Multimodal Therapy Approach to Ear Keloids. *JAMA Facial Plast Surg*. 2015 Sep-Oct;17(5):333-9.

QUESTIONÁRIO QUALIFIBRO/CIRURGIA PLÁSTICA – UNIFESP.

1. Mudanças do clima afetam muito minhas cicatrizes (dor, sensação de tensão).	Completamente Falso.	Falso.	Até Certo Ponto Verdadeiro.	Quase Verdadeiro.	Verdadeiro.	Completamente Verdadeiro.
2. Minhas cicatrizes restringem (dificultam) meus movimentos.						
3. Consigo ignorar o jeito com que as pessoas me olham por causa das minhas cicatrizes.						
4. A coceira em minhas cicatrizes me incomoda frequentemente.						
5. Devido as minhas cicatrizes, às vezes, tenho vergonha de ser sexualmente ativo.						
6. Acho difícil aguentar a coceira em minhas cicatrizes.						
7. Faço o possível para evitar que pessoas próximas a mim saibam que tenho cicatrizes.						
8. Quando minhas cicatrizes coçam, não consigo ficar sem cogitá-las.						
9. Não me sinto fisicamente atraente ou sexualmente desejável quando penso em minhas cicatrizes.						
10. Acho difícil aceitar minhas cicatrizes.						
11. Não vou à piscina ou à praia porque outras pessoas podem sentir nojo das minhas cicatrizes.						
12. Nunca me sinto embaraçado(a) ou envergonhado(a) por causa das minhas cicatrizes.						
13. Tenho menos autoconfiança por causa das minhas cicatrizes.						
14. Não me sinto bem quando me perguntam sobre minhas cicatrizes.						
15. Já pensei em cometer suicídio por causa de minhas cicatrizes.						

Nome: _____ Idade: _____

Data: ____/____/____ Nº: _____ Score Físico: _____ Score Psico: _____

ANEXOS

Stony Brook Scar Evaluation Scale

Categoria	Itens
Largura da cicatriz	() Mais de 2 mm () Menos de 2 mm
Altura da cicatriz	() Elevada ou deprimida em relação à pele adjacente () Plana
Cor da cicatriz	() Escura em relação à pele adjacente (avermelhada, rosada, amarronzada, negra) () Da mesma cor ou mais clara em relação à pele adjacente
Marcas da sutura na cicatriz	() Presente () Ausente
Aparência geral da cicatriz	() Pobre () Boa

Escore:

Seattle Scar Scale.

SUPERFÍCIE					
-1	0	1	2	3	4
Plana	Normal	Irregular	Irregular	Irregular	Irregular
MARGEM					
-1	0	1	2	3	4
Deprimida	Normal	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada
ESPESSURA					
-1	0	1	2	3	4
Plana	Normal	Espessa	Espessa	Espessa	Espessa
COR					
-1	0	1	2	3	4
Hipo	Normal	Hiper	Hiper	Hiper	Hiper