

**Estudo sobre a intervenção do uso de colágeno em cicatrizes hipertróficas e  
quelóides**

**Study on the intervention of the use of collagen in hypertrophic and keloid scars**

**Estudio sobre la intervención del uso de colágeno en cicatrices hipertróficas y  
queloides**

Recebido: 05/07/2021 | Revisado: 22/07/2021 | Aceito: 20/08/2021 | Publicado: 25/08/2021

**Joana Pereira de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4846-5064>

Associação de ensino superior do Piauí, Brasil

E-mail: joana.pi@hotmail.com

**Elays de Oliveira Marinho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-5244>

Esamaz, Brasil

E-mail: fisiolys.2017@gmail.com

**Felipe da Silva carvalho**

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6538-9702>

Instituto Brasil de Pós-graduação, Brasil

E-mail: felipecarvalhopioix@gmail.com

**Maria Clara Nolasco Alves Barbosa**

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1275-2678>

IESVAP, Brasil

E-mail: marianolasco@bol.com.br

**Laís Fernanda vasconcelos Câncio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7119-0911>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

Email: laiscancio@hotmail.com

**Maria Madalena Corrêa Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8459-6849>

Faculdade Pitágoras de São Luís, Brasil

E-mail: madalena\_98@outlook.com.br

**Regina Célia da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-5999>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: regina.dasilva@hotmail.com

**Delzianny Oliveira Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2300-1754>

Faculdade Pitágoras Bacabal, Brasil

E-mail: professoradelzianny@gmail.com

**Lara Christina da Silva Cavalcante**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8575-8782>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: larachristinal@hotmail.com

**Luanda Sínthia Oliveira Silva Santana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5053-4073>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: lusossantana@gmail.com

**Lisanca Queiroz Cavalcante Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4950-0335>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: lisanca\_queiroz@hotmail.com

**Natatscha Allende Costa de Souza Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9518-4062>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: adv.nat@hotmail.com

**Ana Larice de Oliveira Sampaio Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4127-9506>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: Ana\_larice@hotmail.com

**Antonia Filha Moreira de Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0690-4380>

Associação de ensino superior do Piauí, Brasil

E-mail: afmdemello@gmail.com

**Danillo Déric Carvalho Nogueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5331-8459>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: daniloderic@hotmail.com

**Byatriz Oliveira Linhares**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-7261>

Faculdade Pitágoras São Luís, Brasil

E-mail: byatrizlinhares@gmail.com

**Resumo**

O colágeno é proteína da matriz extracelular mais abundante em mamíferos, regula vários processos corporais, desde a escala molecular até a macroscópica. Em muitos casos de defeitos de desenvolvimento, lesões e doenças, observa-se que o colágeno está lesado ou desregulado. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da intervenção da ação do colágeno em cicatrizes hipertróficas e quelóides, de modo a trazer elucidações sobre as abordagens terapêuticas efetivas. Trata-se de uma revisão bibliográfica, descritiva de abordagem qualitativa, em que será realizado um levantamento de informações sobre colágeno e cicatrizes. A relação dos artigos científicos coletados em bases de dados como Scielo, Science Direct e PubMed, com os buscadores ‘collagen’, ‘intervention’; ‘scar’; ‘keloids’. O estudo ainda teve como critérios de inclusão, escolha de artigos e revistas publicados em língua inglesa e portuguesa, disponibilizados na íntegra das bases de dados, no período de 2010 a 2020, e como critérios de exclusão, foram eliminados os artigos que não estão disponíveis na íntegra, fora da linha temporal, fora do contexto, outra aplicação, além de dissertações ou teses. Dentre os 10 artigos selecionados, os tratamentos evidenciados que envolvam modulação da função colágena, se destacam os processos de laserterapia, irradiação (principalmente UV), a ultrassonografia, a liberação tecidual funcional, a matriz de regeneração dérmica, a radioterapia, a pressoterapia, o revestimento de gel em silicone, a crioterapia, além de tratamentos medicamentosos, como o metotrexato, glicocorticóides e o fluorouracil. Portanto, mediante aos estudos lidos e discutidos pelos autores dispostos nesse estudo, ficam evidente o consenso literário de que as

alternativas disponíveis e suas abordagens terapêuticas são benéficas e possibilitam um tratamento eficaz dos queloides, além de atenuar os impactos sociais dos pacientes quanto a sua estética e os déficits que ela o proporciona. Ainda, foi possível compreender a partir dessa pesquisa bibliográfica quais melhores alternativas neste tratamento, isto é, através da modulação do metabolismo do colágeno, promovendo uma interação precoce de forma de impecar a instalação da cicatriz hipertrófica.

**Palavras-chave:** Intervenção; Cicatrizes Hipertróficas; Quelóides.

### **Abstract**

Collagen is the most abundant extracellular matrix protein in mammals, regulating various bodily processes, from the molecular to the macroscopic scale. In many cases of developmental defects, injuries and diseases, it is observed that the collagen is damaged or dysregulated. The aim of the present study was to evaluate the effect of the intervention of collagen action on hypertrophic scars and keloids, in order to elucidate effective therapeutic approaches. This is a bibliographic review, descriptive with a qualitative approach, where a survey of information about collagen and scars will be carried out. The list of scientific articles collected in databases such as Scielo, Science Direct and PubMed with the search engines ‘collagen’, ‘intervention’; “scar”; "keloids". The study also had as inclusion criteria, the choice of articles and journals published in English and Portuguese, available in the entire database, in the period from 2010 to 2020, and as exclusion criteria, articles that are not available were eliminated. in full, outside the timeline, outside the context, another application, in addition to dissertations or theses. Among the 10 selected articles, the treatments evidenced involving modulation of collagen function, the processes of laser therapy, irradiation (mainly UV), ultrasound, functional tissue release, dermal regeneration matrix, radiotherapy, pressure therapy, silicone gel coating stand out, cryotherapy, in addition to drug treatments such as methotrexate, glucocorticoids and fluorouracil. Therefore, through the studies read and discussed by the authors in this study, the literary consensus that the available alternatives and their therapeutic approaches are beneficial and allow an effective treatment of keloids, in addition to attenuating the social impacts of patients regarding their aesthetics, becomes evident. and the deficits it provides. Still, it was possible to understand from this bibliographical research which alternatives are

better in this treatment, that is, through the modulation of the collagen metabolism, promoting an early interaction in order to prevent the installation of the hypertrophic scar.

**Keywords:** Intervention; Hypertrophic Scars; Keloids.

### **Resumen**

El colágeno es la proteína de la matriz extracelular más abundante en los mamíferos, regulando varios procesos corporales, desde la escala molecular hasta la macroscópica. En muchos casos de defectos del desarrollo, lesiones y enfermedades, se observa que el colágeno está dañado o desregulado. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la intervención de la acción del colágeno sobre cicatrices hipertróficas y queloides, con el fin de dilucidar enfoques terapéuticos efectivos. Se trata de una revisión bibliográfica, descriptiva con enfoque cualitativo, en la que se realizará un levantamiento de información sobre colágeno y cicatrices. El listado de artículos científicos recogidos en bases de datos como Scielo, Science Direct y PubMed, con los buscadores 'colágeno', 'intervención'; 'cicatriz'; "queloides". El estudio también tuvo como criterio de inclusión, la elección de artículos y revistas publicados en inglés y portugués, disponibles en toda la base de datos, en el período de 2010 a 2020, y como criterio de exclusión, se eliminaron los artículos que no están disponibles. fuera de la línea de tiempo, fuera del contexto, otra aplicación, además de disertaciones o tesis. Entre los 10 artículos seleccionados, se muestran los tratamientos que involucran modulación de la función del colágeno, los procesos de terapia láser, irradiación (principalmente UV), ecografía, liberación de tejido funcional, matriz de regeneración dérmica, radioterapia, terapia de presión, recubrimiento de gel de silicona, crioterapia, además a tratamientos farmacológicos como metotrexato, glucocorticoides y fluorouracilo. Por tanto, a través de los estudios leídos y comentados por los autores de este estudio, se torna el consenso literario de que las alternativas disponibles y sus abordajes terapéuticos son beneficiosas y permiten un tratamiento eficaz de los queloides, además de atenuar los impactos sociales de los pacientes en cuanto a su estética, se convierte en evidente. y los déficits que proporciona. Aún así, a partir de esta investigación bibliográfica se pudo entender qué alternativas son mejores en este tratamiento, es decir, mediante la modulación del metabolismo del colágeno,

promoviendo una interacción temprana para evitar la instalación de la cicatriz hipertrófica.

**Palabras clave:** Intervención; Cicatrices hipertróficas; Queloides.

## **Introdução**

O Colágeno, é a proteína da matriz extracelular mais abundante em mamíferos e, regula vários processos corporais, desde a escala molecular até a macroscópica. Em muitos casos de defeitos de desenvolvimento, lesões e doenças, observa-se que o colágeno está lesado ou desregulado. Portanto, o colágeno pode ser um alvo ideal para identificar e tratar locais danificados como por exemplo, constituir as fibras que sustentam os tecidos do corpo, ossos, músculos, tendões e as articulações. Assim, o colágeno também pode desempenhar um papel importante na correção de defeitos, em desenvolvimento e, lesões e doenças (ASGHAR, HENRICKSON, 2019).

A desregulação do colágeno pode levar à sua super ou subprodução, o que pode impactar gravemente funções específicas do tecido (LEORA, DAKE e, AIJUN, 2019). Os quelóides e cicatrizes hipertróficas são causadas por lesão cutânea e irritação, incluindo trauma, picada de inseto, queimadura, cirurgia, vacinação, perfuração de pele, acne, foliculite, catapora e infecção por herpes-zóster. Notavelmente, lesões superficiais que não atingem a derme reticular nunca causam cicatrizes queloidais e hipertróficas (COX; ERLER, 2015).

Isto sugere que estas cicatrizes patológicas são devido a lesões nesta camada de pele e à subsequente cicatrização aberrante da ferida, que é caracterizada por inflamação contínua e histologicamente localizada. Como resultado, a camada reticular de quelóides contém células inflamatórias, aumento do número de fibroblastos, vasos sanguíneos recém-formados e depósitos de colágeno. É crescente o consenso de considerar queloide e cicatriz hipertrófica expressões fenotípicas, de diferentes intensidades, de um mesmo distúrbio fibropatogênico (OGAMA, 2017). Por isso, são denominadas em conjunto de cicatrizes fibroproliferativas (MAHDAVIAN DELAVARY et al., 2012).

Várias modalidades terapêuticas têm sido indicadas, como corticosteroides tópicos e intralesionais, crioterapia, cirurgia, procedimentos com laser, silicone,

radioterapia e outras opções em regime experimental, e uma terapia promissora com o uso de fator transformador de crescimento TGF-beta3 e interleucina recombinante humana 10, dirigidos contra o crescimento do colágeno (DE OLIVEIRA, 2014).

A irradiação é um método seguro e efetivo na erradicação e na prevenção da recorrência de quelóides. acreditam que a W-plastia associada com injeção intralesional de Verapamilâ seja uma boa alternativa para o tratamento de quelóides e preconizam conforme o local e a forma da cicatriz, a Z-plastia, proporcionando relaxamento da tensão da cicatriz inicial, levando a uma diminuição do tecido colágeno hipertrófico (COPCU; SIVRIOGLU; OZTAN, 2004).

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da intervenção da ação do colágeno em cicatrizes hipertróficas e quelóides, de modo a trazer elucidções sobre as abordagens terapêuticas efetivas. Além da caracterização do colágeno, estudo dos efeitos e da relevância do colágeno, observar as formas de evolução das cicatrizes, além de abordar as formas terapêuticas no processo de cicatrização.

## **Metodologia**

Na pesquisa foram levadas em consideração as questões éticas, assegurando a autoria dos artigos pesquisados, utilizando para citação e referência dos autores às normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Como se trata de revisão de literatura, não houve necessidade de aprovação do comitê de ética, pois no trabalho não foi realizado estudos com humanos e nem com animais. Trata-se de um estudo bibliográfico de cunho integrativo, descritivo de abordagem qualitativa, onde foi realizado um levantamento de informações na literatura acerca das intervenções de colágeno aplicadas para o tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides, com base na identificação do tema; definição da questão norteadora; seleção dos critérios de inclusão e exclusão de artigos; escolhas a serem transcritas de informações dos estudos selecionados; avaliação da revisão bibliográfica e apresentação da revisão. A pesquisa foi desenvolvida em meio eletrônico, através da busca de artigos científicos em bases de dados como Scielo, PubMed e ScienceDirect, aplicando-se descritores em português e inglês indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Como descritor para busca de artigos utilizou-se: ‘collagen’, ‘intervention’; ‘scar’; ‘keloids’, sendo

descritores válidos nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS). Teve como critérios de inclusão, escolha de artigos e revistas publicados em língua inglesa e portuguesa, disponibilizados na íntegra das bases de dados, no período de 2010 a 2020. Como critérios de exclusão, foram eliminados os artigos que não estão disponíveis na íntegra, fora da linha temporal, fora do contexto, outra aplicação, além de dissertações ou teses. Após a coleta, os artigos elencados na revisão foram estudados e representados em tabelas de acordo com o ano de publicação, autor, objetivo e conclusão para a melhor compreensão dos dados. As tabelas foram desenvolvidas por meio do programa *Microsoft Office Excel®* 2019.

## Resultados

Para a aquisição dos resultados foi executado uma triagem sistemática e minuciosa a partir dos artigos envolvidos no tema do estudo, com base nos descritores, no tipo de estudo, no recorte temporal, na abordagem do tema, indisponibilidade de texto completo, revisões, artigos duplicados, dentre outros, foram aplicados como critério de exclusão, assim como mostra no quadro 01.

**Quadro 01.** Fluxograma da triagem bibliográfica

**Artigos encontrados inicialmente na busca com base nos descritores: 453**

Pubmed (n= 187); Science Direct (n= 163); Scielo (n= 103)

**Excluídos com base nos títulos: 265**

Pubmed (n=131); Science Direct (n=102); Scielo (n=62)

**Motivos da exclusão pelo título: 295**

Artigos que não respondiam à questão norteadora (n = 167)

Outros tipos de publicações (dissertações, revisões e editorial) (n = 99)

Títulos duplicados (já encontrados em outras combinações e/ou bases) (n = 29)

**Resumos selecionados para avaliação: 158**

Pubmed (n= 81); Science Direct (n=59); Scielo (n= 18)

**Excluídos com base nos resumos e da leitura na íntegra: 149**

Pubmed (n=83); Science Direct (n=57); Scielo (n= 9)

**Motivos da exclusão pelo resumo e texto na íntegra: 149**



Revisões bibliográficas (n = 88)

Textos não disponíveis no portal de periódicos Capes (n = 51)

Publicados apenas em anais científicos (n=10)

**Corpus final: 10**

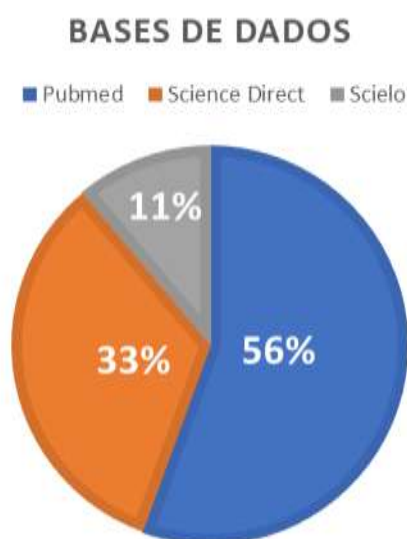
Pubmed (n= 6); Science Direct (n=3); Scielo (n=1)

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2021.

Este estudo foi realizado através das bases de dados do Pubmed, Science Direct e Scielo, outras bases de dados também foram consultadas, portanto, em detrimento da limitação de estudos nesse cenário específico, não foram encontrados artigos suficientes que se encaixavam segundo os descritores propostos do tema, como ilustrado acima.

Em seguida, foram utilizadas as seguintes bases de dados para o desenvolvimento da análise acerca da intervenção do uso de colágeno em cicatrizes hipertróficas e quelóides, onde apresentou a maior pluralidade de estudos presentes no Pubmed com 56%, Science Direct com 33% e Scielo com 11% (Gráfico 01), compondo o corpo final de artigos com todos os requisitos mínimos necessários para abrangência dos objetivos do trabalho.

**Gráfico 01.** Distribuição percentual de artigos selecionados segundo a base de dados



**Fonte:** Dados da pesquisa, 2021.

Na Tabela abaixo (01), é mostrado as principais formas de tratamento de cicatrizes hipertróficas e quelóides a partir de intervenções sobre o colágeno e seus mecanismos que levam a melhoria desse processo tecidual desorganizado e acelerado. Dentre os tratamentos evidenciados que envolvam modulação da função colágena, se destacam os processos de laserterapia, irradiação (principalmente UV), a ultrassonografia, a liberação tecidual funcional, a matriz de regeneração dérmica, a radioterapia, a pressoterapia, o revestimento de gel em silicone, a crioterapia, além de tratamentos medicamentosos, como o metotrexato, glicocorticóides e o fluorouacil.

**Tabela 01.** Distribuição relativa das formas de tratamentos interventivos do colágeno em cicatrizes hipertróficas e quelóides

<b>Tratamentos</b>	<b>Intervenções no colágeno</b>
<b>Laserterapia</b>	Indução enzimática, onda de pressão e onda térmica, que provoca a destruição do colágeno excessivo.
<b>Irradiação</b>	Induz a agregação da fibra e gelificação do colágeno, reticulação e degradação de moléculas de colágeno que ocorrem junto com a formação típica de fibras de colágeno, formando uma estabilidade térmica, resistência mecânica e capacidade de promoção do crescimento celular melhoradas.
<b>Glicocorticoides</b>	Reduzem o colágeno, a síntese de glicosaminoglicanos e inibe a proliferação de fibroblastos.
<b>LTF</b>	Promovem organização dos feixes de colágeno de uma forma mais natural, com mais elasticidade do que quando não aplica a tensão.
<b>Fluorouacil</b>	Interfere na síntese de DNA e RNA, induz apoptose de fibroblastos e inibe produção de colágeno tipo I ao interferir no sinal de TGF-beta.
<b>Radioterapia</b>	Inibe a proliferação e estimulação dos fibroblastos e sua diferenciação
<b>Metotrexato</b>	Redução da produção de colágeno em diferentes cepas de fibroblastos derivados de tecidos de cicatrizes hipertróficas.
<b>Pressoterapia</b>	Oclusão de pequenos vasos sanguíneos pela pressão, levando a privação de oxigênio e nutrientes e, assim, ocasionando diminuição na proliferação de fibroblastos e na síntese de

colágeno. Além disso, a diminuição do fluxo sanguíneo capilar diminui os níveis de alfa-2-macroglobulina que inibe a colagenase.

<b>Gel em silicone</b>	Geração de eletricidade estática ou redução dos mastócitos e aumento da atividade da enzima colagenase e nos níveis do TGF beta-2, participando no controle de proliferação e diferenciação celular.
<b>Crioterapia</b>	Redução da espessura anormal e fibrilares dos feixes de colágeno.

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2021

**Legenda:** LTF: Liberação tecidual funcional.

A tabela abaixo demonstra todos os artigos finais selecionados para o estudo, com base no seu título, nas revistas na qual se encontram indexadas, autores e seu ano de publicação, com preeminência dos estudos com grande fator de impacto. Os estudos transversais, randomizados e de caso controle também foram evidenciados na triagem dos artigos publicados nos últimos dez anos.

**Tabela 02.** Classificação quanto ao título dos artigos selecionados, revista, autores e citação.

<b>Artigos</b>	<b>Tratamentos</b>	<b>Autores</b>	<b>Periódicos</b>
Compression therapy affects collagen type balance in hypertrophic scar	Pressoterapia	Tejiram et al., 2016	Journ. of Surg. Research
Effects of Different Protocols of Low-Level Laser Therapy on Collagen Deposition in Wound Healing	Laserterapia	Cunha et al., 2019	Rev. Odontol. Brasileira
Induction of fiber-like aggregation and gelation of collagen by ultraviolet irradiation at low temperature	Irradiação	Xu et al., 2020	Inter. Journ. of Biol. Macro.
Quantitative and Qualitative Change of Collagen of Achilles Tendons in Rats With Systemic Administration of Glucocorticoids	Corticoides	Taguchi et al., 2016	Biochimica et biophysica acta
Tratamento das cicatrizes hipertróficas resultantes de queimaduras	LTF	Brito, 2018.	Jour. of the Med. Scienc.
Comparison of efficacy and safety intralesional triamcinolone and combination of triamcinolone with fluorouracil in the treatment of keloid	5-Fluorouracil	Khalid et al., 2019	<u>BURNS</u>

and hypertrophic scars: Randomised control trial			
Radiation-induced changes in skin type I and III collagen synthesis during and after conventionally fractionated radiotherapy	Radioterapia	Keskikuru et al., 2018	Radiotherapy and oncology
Methotrexate modulates the expression of MMP-1 and type 1 collagen in dermal fibroblast	Metotrexato	Nabai et al., 2015	Molecular cell Biochemical
Silicone sheets and new gels to treat hypertrophic scars and keloids: A short review	Silicone em gel	Oliveira; Gold, 2020	Skin health and Disease
Tissue-remodelling M2 Macrophages Recruits Matrix Metallo-proteinase-9 for Cryotherapy-induced Fibrotic Resolution during Keloid Treatment	Crioterapia	Lee et al., 2020	Acta Dermato-Venereológica

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2021

**Legenda:** LTF: Liberação tecidual funcional.

Existem em média 28 tipos de colágeno, onde foram definidos com os tipos de colágeno I e III identificados em proporções mais elevadas em relação a outros tipos de colágeno na pele humana normal. O colágeno tipo I é o principal componente da matriz extracelular (ECM), enquanto o colágeno tipo III é o tipo de colágeno encontrado geralmente na ferida em cicatrização. A deposição exagerada de colágeno tem sido implicada na patogênese da cicatriz hipertrófica. Em comparação com a pele normal, a síntese de colágeno é até três vezes maior na cicatriz hipertrófica e 20 vezes maior nos queloides (JIANG et al., 2020).

O colágeno é uma proteína de origem animal, tendo como função no organismo a contribuição com a integridade estrutural dos tecidos em que está inserido. Além disso, o colágeno está presente nos tecidos conjuntivos do corpo, como os ossos, tendões, cartilagens, veias, pele, dentes, assim como nos músculos e na camada córnea dos olhos. Contudo, com o início da fase adulta, a deficiência de colágeno tende a ser notada, uma vez que o organismo reduz sua produção, sendo preciso a sua suplementação. Desse modo, o colágeno tem papel importante no processo de cicatrização de feridas e queimaduras, podendo levar a queloides devido ao metabolismo desorganizado do colágeno (JUMPER; PAUS; BAYAT, 2015).

A laserterapia compreende uma radiação não invasiva e não ionizante que, na presença com diversos tecidos, gera efeitos térmicos, fotoquímicos e não lineares. (CUNHA et al., 2019), relata que a laserterapia impulsona a proliferação de fibroblastos e acelera o metabolismo do colágeno. Ademais, pode induzir a cicatrização, culminando na elevação da deposição de colágeno e melhora o processo de reparo. Embora o entendimento limitado sobre os mecanismos da fotobiomodulação a laser, nesse estudo foi proposto que a laserterapia estimula o metabolismo mitocondrial, acarretando em uma diferenciação e proliferação maior de fibroblastos e, conseqüentemente, uma maior deposição de colágeno.

Assim, diferentes tratamentos a laser evidenciados nestes protocolos mostram que são capazes de melhorar a reparação da cicatriz por modulação direta do metabolismo fibroblástico, culminando em uma elevação dos níveis intracelulares de trifosfato de adenosina e, assim, aprimorar a síntese de proteínas, sobretudo colágeno. Ademais, a laserterapia ocasiona alterações importantes nos mediadores químicos diretamente envolvidos na reparação tecidual, como a diminuição da expressão da ciclooxigenase-2 (COX-2) e, conseqüente gravidade da resposta inflamatória e elevação da expressão de VEGF, um fator de crescimento importante para a formação de tecido de granulação (KAWARAZAKI et al., 2017).

Em estudo realizado por Xu et al., 2020, mostrou um aumento da absorvância durante a irradiação, mostrando que a irradiação UV pode induzir a gelificação do colágeno, isto é, a densidade das fibras de colágeno no produto de gel induzida pela irradiação foi importantemente menor em comparação com a gelificação induzida por temperatura, e menos moléculas de colágeno estavam envolvidas na formação das fibras de colágeno. Portanto, as moléculas de colágeno são concomitantemente degradadas e reticuladas no processo de gelificação pela irradiação. Ainda, mesmo tendo apresentado um menor número de moléculas de colágeno estejam frontalmente ligados na gênese da rede de fibras do colágeno e parte do colágeno seja rompido em pequenos peptídeos de colágeno que são dispersos por todo gel em uma forma livre, uma fração do colágeno foi enxertada em moléculas de colágeno ou fibras de colágeno por uma reação de reticulação na forma de moléculas de colágeno estrutural intactas ou peptídeos de colágeno degradados para participar da gelificação (AUSTIN; KOO; JAGDEO, 2018).

Taguchi et al., 2016, reporta que os glicocorticosteroides diminuem o quelóide ao diminuir a formação de colágeno, a síntese de glicosaminoglicanos, além de inibir a proliferação de fibroblastos. Em um dos protocolos realizados, a hidrocortisona causou uma inibição de 30 a 50% na síntese de proteínas de colágeno e não colágeno em fibroblastos de qualquer fonte. Por este motivo, a inibição da síntese de colágeno induzida por glicocorticóides não pode ser atribuída à sub-hidroxilação de resíduos de prolil de colágeno. Além disso, o estudo mostra que devido às características anti-inflamatórias e vasoconstritoras, esse método é efetivo em reduzir dor e prurido.

No estudo de Brito & Gardenghi, 2018, é visto que a liberação tecidual funcional, onde foi mostrado que as tensões mecânicas aplicadas ao tecido em cicatrização promovem uma reorganização dos feixes de colágeno de uma forma mais natural, com mais elasticidade que quando não aplicada tensão, que se justifica pelo fato do colágeno se depositar de forma randômica, a manipulação deverá ser em todos os sentidos, para que assim consiga a reorganização dos feixes de colágeno, combatendo a proliferação tecidual exagerada.

O 5-Fluorouracil é conhecido por afetar a proliferação de fibroblastos em culturas de tecidos devido à sua atividade antimetabólito. Em estudo feito por (KHALID et al., 2019), mostrou uma redução de 50% da cicatriz em 77,2% dos casos. Apesar da patogênese das cicatrizes hipertróficas ainda não seja elucidada, existe alguma correlação de fibroblastos de tecido cicatrizantes, onde acredita-se que possa produzir uma quantidade elevada de colágeno. Contudo, a terapia direcionada a esses fibroblastos por meio da interação com o colágeno é uma abordagem importante para essa resposta anormal do tecido.

Keskikuru et al., 2018, num estudo in vivo, reporta que a pele humana sofre alterações temporais da síntese de colágeno tipo I e III como resultado do tratamento da radioterapia. A indução da bolha de sucção na pele em cicatrização irradiada é praticamente não invasiva e devido ao repovoamento progressivo das células normais do processo de cicatrização da pele irradiada foi claramente mais rápido quando comparado ao local de indução saudável contralateral, isto é, a radioterapia, por meio dos raios ionizantes, impede o crescimento desproporcional de células teciduais.

Em experimento realizado por Nabai et al., 2015, evidenciou que o nível de colágeno tipo I secretado e intracelular foi significativamente diminuído, no entanto, o

nível de MMP-1 elevou em fibroblastos de cicatriz neonatal, adulto e hipertrófico tratados em comparativo aos grupos controles. Possivelmente, o envolvimento se dá pela via da quinase 1/2 modulada pelo sinal extracelular induzida por Metotrexato (MTX) e (ERK1 / 2) na produção de MMP-1. Com isso, os achados experimentais mostraram que o MTX diminuiu significativamente a produção de colágeno em diferentes cepas de fibroblastos provenientes de tecidos de cicatriz neonatal, adulto e hipertrófica. Em adição, esses achados fortalecem e identificam um mecanismo potencial pelo qual o MTX age como um fator antifibrogênico no tratamento de doenças fibroproliferativas.

Sendo assim, um tratamento é a pressoterapia, que surgiu como um método não invasivo e de pequeno custo de tratamento de cicatriz hipertrófica. Apesar dos estudos que examinam os efeitos da pressoterapia sobre o colágeno serem limitados, acredita-se que este tratamento atue reduzindo o fluxo sanguíneo para a cicatriz, culminando na ruptura do colágeno mediada pela colagenase, fibroblastos induzidos por hipóxia, quebra do colágeno e redução da hidratação da cicatriz. Ainda, apontam a modulação de miofibroblastos, metaloproteinases de matriz e fatores de necrose tumoral- $\alpha$  (LAMY et al., 2015).

Tejiram et al., 2016, mostra que o uso de terapia de pressão parece reduzir a quantidade de colágeno na cicatriz em relação à cicatriz pré-tratada, assim como a outros grupos de tratamento. A análise de colágeno de manchas de tricrômio de Masson por análise de ImageJ, mostrou quantidades reduzidas de colágeno após o início da terapia de pressão.

No estudo realizado De oliveira; Gold, 2020, foi mostrado que o uso de gel de silicone em feridas em modelo animal, onde levou à atenuação da espessura da pele, em detrimento à diminuição da estimulação dos queratinócitos. Ainda, é mostrado que a hidratação epidérmica resultando do efeito de semioclusão do gel foi o principal fator envolvido na melhora da cicatriz. Ou seja, o silicone oclui a epiderme, melhorando a inflamação dérmica, acarretando a diferenças nas interações queratinócitos-fibroblastos. A melhora da homeostase epidérmica leva à redução da hipertrofia da cicatriz.

No estudo de Lee et al., 2020, foi mostrado o aumento da eficácia da crioterapia como resultado do aumento da área de congelamento do material de cicatriz profunda. Mostrando que, apesar da criocirurgia ter mecanismos exatos ainda em aberto, é um

tratamento de escolha para queloides, pois demonstra um potencial de destruição mecânica ao tecido anormal e a neovascularização da cicatriz e, provavelmente induzem um efeito benéfico; além disso, a crioterapia mostra evidências que seu efeito se deve ao congelamento sobre a atividade de diferenciação de fibroblastos queloidais.

### **Considerações Finais**

O presente estudo permitiu elucidar as questões fisiológicas, fisiopatológicas e farmacológicas do sistema tegumentar no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides através da intervenção do colágeno, externando tratamentos efetivos corretos nos problemas de reparação tissular e suas complicações. Diante das evidências encontradas, é possível sugerir a liberação tecidual funcional como o melhor tratamento utilizando o colágeno como mediador do tratamento, uma vez que o tratamento acontece por meio natural, é eficaz e viável.

Ainda, foi possível compreender a partir dessa pesquisa bibliográfica quais melhores alternativas neste tratamento, isto é, através da modulação do metabolismo do colágeno, promovendo uma interação precoce de forma de impeça a instalação da cicatriz hipertrófica. Portanto, mediante aos estudos lidos e discutidos pelos autores dispostos nesse estudo, ficam evidente o consenso literário de que as alternativas disponíveis e suas abordagens terapêuticas são benéficas e possibilitam um tratamento eficaz dos queloides, além de atenuar os impactos sociais dos pacientes quanto a sua estética e os déficits que ela o proporciona.

### **Referências**

AN, B., LIN, Y-S. & BRODSKY, B. Collagen interactions: Drug design and deliver. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 97: 69-84, 2016.

ANDREWS, J. P.; MARTTALA, J.; MACARAK, E.; ROSENBLOOM, J.; UITTO, J. **Keloids: The paradigm of skin fibrosis - Pathomechanisms and treatment**, Elsevier B.V., 2016.

ASGHAR, A; HENRICKSON, R.L. Características Química, Bioquímicas, Funcionais e Nutricionais do Colágeno em Sistemas Alimentares. **Adv. Food Res.** n. 28: p. 231-



372, 2019.

AUSTIN, E.; KOO, E.; JAGDEO, J. The cellular response of keloids and hypertrophic scars to botulinum toxin A: A comprehensive literature review. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 149–157, 2018.

BAO, Y.; XU, S.; PAN, Z.; DENG, J.; LI, X.; PAN, F.; LI, X. **Comparative Efficacy and Safety of Common Therapies in Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis**, Springer, 2020.

BERMAN, B.; MADERAL, A.; RAPHAEL, B. **Keloids and hypertrophic scars: Pathophysiology, classification, and treatment**, Lippincott Williams and Wilkins, 2017.

BRITO, J.; GARDENGHI, G. **Artigo de Revisão Tratamento das cicatrizes hipertróficas resultantes de queimaduras Treatment of hypertrophic scars resulting from burns**, 2018.

COPCU, E.; SIVRIOGLU, N.; OZTAN, Y. Combination of Surgery and Intralesional Verapamil Injection in the Treatment of the Keloid. **Journal of Burn Care and Rehabilitation**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 1–7, 2004.

COX, T.R.; ERLER, J.T. Remodelação e homeostase da matriz extracelular: Implicações para doenças fibróticas e câncer. **Dis. Modelo. Mech.** n. 4. p.165-178, 2015.

CUNHA, J. L. S.; DE CARVALHO, F. M. de A.; FILHO, R. N. P.; RIBEIRO, M. A. G.; DE ALBUQUERQUE-JÚNIOR, R. L. C. Effects of different protocols of low-level laser therapy on collagen deposition in wound healing. **Brazilian Dental Journal**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 317–324, 2019.

DE OLIVEIRA, G. V.; GOLD, M. H. Silicone sheets and new gels to treat hypertrophic scars and keloids: A short review. **Dermatologic Therapy**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. e13705, 2020.

DEL TORO, D.; DEDHIA, R.; TOLLEFSON, T. T. **Advances in scar management: prevention and management of hypertrophic scars and keloids**, Lippincott Williams and Wilkins, 2016.

ERNST, E.; RESCH, K. L. Concept of true and perceived placebo effects. **BMJ**, [s. l.], v. 311, n. 7004, p. 551, 1995.

GAUGLITZ, G. G.; KORTING, H. C.; PAVICIC, T.; RUZICKA, T.; JESCHKE, M. G. Hypertrophic scarring and keloids: Pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. **Molecular Medicine**, [s. l.], v. 17, n. 1–2, p. 113–125, 2011.

GHAZAWI, F. M.; ZARGHAM, R.; GILARDINO, M. S.; SASSEVILLE, D.; JAFARIAN, F. Insights into the Pathophysiology of Hypertrophic Scars and Keloids: How Do They Differ? **Advances in Skin and Wound Care**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 582–595, 2018.

GUADANHIM, L. R. S.; GONÇALVES, R. G.; BAGATIN, E. Observational retrospective study evaluating the effects of oral isotretinoin in keloids and hypertrophic scars. **International Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 55, n. 11, p. 1255–1258, 2016.

HAR-SHAI, Y.; AMAR, M.; SABO, E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. **Plastic and Reconstructive Surgery**, [s. l.], v. 111, n. 6, p. 1841–1852, 2003.

JIANG, Z. Y.; LIAO, X. C.; LIU, M. Z.; FU, Z. H.; MIN, D. H.; YU, X. T.; GUO, G. H. **Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Versus Combination of Triamcinolone with 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis**, Springer, 2020.

JUMPER, N.; PAUS, R.; BAYAT, A. **Functional histopathology of keloid disease**, Histology and Histopathology, 2015.

KANG, Y.; ROH, M. R.; RAJADURAI, S.; RAJADURAI, A.; KUMAR, R.; NJAUW, C. N.; ZHENG, Z.; TSAO, H. Hypoxia and HIF-1 $\alpha$  Regulate Collagen Production in Keloids. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 140, n. 11, p. 2157–2165, 2020.

KAWARAZAKI, A.; HORINAKA, M.; YASUDA, S.; NUMAJIRI, T.; NISHINO, K.; SAKAI, T. Sulforaphane suppresses cell growth and collagen expression of keloid fibroblasts. **Wound Repair and Regeneration**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 224–233, 2017.

KESKIKURU, R.; JUKKOLA, A.; NUUTINEN, J.; KATAJA, V.; RISTELI, J.; AUTIO, P.; LAHTINEN, T. Radiation-induced changes in skin type I and III collagen synthesis during and after conventionally fractionated radiotherapy. **Radiotherapy and Oncology**, [s. l.], v. 70, n. 3, p. 243–248, 2004.

KHALID, F. A.; MEHROSE, M. Y.; SALEEM, M.; YOUSAF, M. A.; MUJAHID, A. M.; REHMAN, S. U.; AHMAD, S.; TARAR, M. N. Comparison of efficacy and safety of intralesional triamcinolone and combination of triamcinolone with 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: Randomised control trial. **Burns**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 69–75, 2019.

KLIFTO, K. M.; ASIF, M.; HULTMAN, C. S. Laser management of hypertrophic burn scars: a comprehensive review. **Burns & Trauma**, [s. l.], v. 8, 2020.

KREISNER, P. E.; GERHARDT DE OLIVEIRA, M.; WEISMANN, R. **Cicatrização Hipertrófica e Quelóides. Revista de Literatura e Estratégias de Tratamento Hypertrophic Scars and Keloids: a review of the literature and treatment strategies. Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac**, 2005.

LAMY, J.; YASSINE, A. H.; GOURARI, A.; FORME, N.; ZAKINE, G. The role of skin substitutes in the surgical treatment of extensive burns covering more than 60% of total body surface area. A review of patients over a 10-year period at the Tours

University Hospital. **Annales de Chirurgie Plastique Esthetique**, [s. l.], v. 60, n. 2, p. 131–139, 2015.

LEDON, J. A.; SAVAS, J.; FRANCA, K.; CHACON, A.; NOURI, K. **Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: A review**, 2013.

LEE, H. J.; JANG, Y. J. **Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids**, MDPI AG, 2018.

LEE, J. Y. Y.; YANG, C. C.; CHAO, S. C.; WONG, T. W. Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. **American Journal of Dermatopathology**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 379–384, 2004.

LEE, Y. I.; KIM, S. M.; KIM, J.; KIM, J.; SONG, S. Y.; LEE, W. J.; LEE, J. H. Tissue-remodelling M2 macrophages recruits matrix metallo-proteinase-9 for cryotherapy-induced fibrotic resolution during keloid treatment. **Acta Dermato-Venereologica**, [s. l.], v. 100, n. 17, p. 1–8, 2020.

GOLDBLOOM-HELZNER, L.; HAO, D.; WANG, A. Developing regenerative treatments for developmental defects, injuries, and diseases using extracellular matrix collagen-targeting peptides. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 17, p. 4072, 2019.

MAHDAVIAN DELAVARY, B.; VAN DER VEER, W. M.; FERREIRA, J. A.; NIESSEN, F. B. Formation of hypertrophic scars: Evolution and susceptibility. **Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 95–101, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22471257/>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

NABAI, L.; KILANI, R. T.; AMINUDDIN, F.; LI, Y.; GHAHARY, A. Methotrexate modulates the expression of MMP-1 and type 1 collagen in dermal fibroblast. **Molecular and Cellular Biochemistry**, [s. l.], v. 409, n. 1–2, p. 213–224, 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-015-2526-8>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

OGAMA, R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result o Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], p. 113-8603, 10 mar, 2017.

OGAWA, R.; AKAISHI, S.; KURIBAYASHI, S.; MIYASHITA, T. **Keloids and hypertrophic scars can now be cured completely: Recent progress in our understanding of the pathogenesis of keloids and hypertrophic scars and the most promising current therapeutic strategy**, Medical Association of Nippon Medical School, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27180789/>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

RUSCIANI, L.; ROSSI, G.; BONO, R. Use of Cryotherapy in the Treatment of Keloids. **The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 529–534, 1993. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524->

4725.1993.tb00386.x>. Acesso em: 10 jun. 2021.

SHEPHERD, J. P.; DAWBER, R. P. R. The response of keloid scars to cryosurgery. **Plastic and Reconstructive Surgery**, [s. l.], v. 70, n. 6, p. 677–681, 1982. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/7146149>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

SHRIDHARANI, S. M.; MAGARAKIS, M.; MANSON, P. N.; SINGH, N. K.; BASDAG, B.; ROSSON, G. D. The emerging role of antineoplastic agents in the treatment of keloids and hypertrophic scars: A review. **Annals of Plastic Surgery**, [s. l.], v. 64, n. 3, p. 355–361, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20179490/>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

SOARES-LOPES, L. R.; SOARES-LOPES, I. M.; FILHO, L. L. L.; ALENCAR, A. P.; DA SILVA, B. B. Morphological and morphometric analysis of the effects of intralesional tamoxifen on keloids. **Experimental Biology and Medicine**, [s. l.], v. 242, n. 9, p. 926–929, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440733/>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

TAGUCHI, T.; KUBOTA, M.; SAITO, M.; HATTORI, H.; KIMURA, T.; MARUMO, K. Quantitative and qualitative change of collagen of achilles tendons in rats with systemic administration of glucocorticoids. **Foot and Ankle International**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 327–333, 2016.

TEJIRAM, S.; ZHANG, J.; TRAVIS, T. E.; CARNEY, B. C.; ALKHALIL, A.; MOFFATT, L. T.; JOHNSON, L. S.; SHUPP, J. W. Compression therapy affects collagen type balance in hypertrophic scar. **Journal of Surgical Research**, [s. l.], v. 201, n. 2, p. 299–305, 2016.

TRACE, A. P.; ENOS, C. W.; MANTEL, A.; HARVEY, V. M. **Keloids and Hypertrophic Scars: A Spectrum of Clinical Challenges**, Springer International Publishing, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26894654/>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

WOLFRAM, D.; TZANKOV, A.; PÜLZL, P.; PIZA-KATZER, H. **Hypertrophic scars and keloids - A review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management**, *Dermatol Surg*, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19215252/>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

XU, C.; WEI, X.; SHU, F.; LI, X.; WANG, W.; LI, P.; LI, Y.; LI, S.; ZHANG, J.; WANG, H. Induction of fiber-like aggregation and gelation of collagen by ultraviolet irradiation at low temperature. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 153, p. 232–239, 2020.

XU, J.; YANG, E.; YU, N. Z.; LONG, X. **Radiation therapy in keloids treatment: History, strategy, effectiveness, and complication**, Chinese Medical Association, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28685723/>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

ZHOU, B.; TU, T.; GAO, Z.; WU, X.; WANG, W.; LIU, W. Impaired collagen fibril assembly in keloids with enhanced expression of lumican and collagen V. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [s. l.], v. 697, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188736/>>. Acesso em: 10 jun. 2021.