

TRABALHO PREMIADO – PRÊMIO RAUL COUTO SUCENA 2004: USO DO TAMOXIFENO PARA O TRATAMENTO DE QUELÓIDES

Using tamoxifen in keloid treatment

ROGÉRIO DE OLIVEIRA RUIZ¹, CARLOS ALBERTO MATTAR¹, ELIAS E. ZAKZUK DAGUER¹,
CÉSAR MAGNO GOMES MACENA², DANILO ESTEVAM PARANHOS ÁVILA²

RESUMO

Introdução: É sabido que a sobrevivência de pacientes vítimas de queimaduras tem aumentado significativamente devido aos avanços do tratamento na fase aguda. Como consequência, a quantidade de pacientes apresentando sequelas também aumentou. O propósito deste estudo foi avaliar a melhora na qualidade de vida de pacientes com cicatrizes hipertróficas resultantes de queimaduras ou após enxertos de pele, através da redução do estigma causado por estas cicatrizes. Várias abordagens têm sido descritas para prevenir e tratar cicatrizes patológicas, frequentemente sem sucesso em alguns pacientes, por causa do método ou pela dificuldade em se conseguir a aderência do paciente ao tratamento. **Método:** Quarenta e seis pacientes, 20 homens e 26 mulheres, usaram tamoxifen tópico 0,1%, em um período de 4 a 12 meses. Avaliações semanais foram feitas no primeiro mês e, mensalmente, até o limite de um ano. Fotografias foram tiradas após seis meses e um ano. **Resultados:** Trinta e oito (82,6%) pacientes relataram melhora no prurido nas primeiras duas semanas de tratamento. Melhora na altura da cicatriz foi relatada por 93,48% dos pacientes. Neste estudo, usou-se citrato de tamoxifeno, uma droga antineoplásica, para redução da altura de cicatrizes hipertróficas de pacientes seqüelados de queimaduras. **Conclusão:** Os resultados nos encorajaram a continuar o tratamento de cicatrizes com o uso tópico domiciliar de tamoxifeno.

Descritores: Queimaduras. Quelóide. Tamoxifeno. Cicatriz hipertrófica.

SUMMARY

Background: We all know that the survival of the burn victims has increased due to the advances of the treatment in the critical phase. Because of that, the number of patients who shows sequels also increased. The objective of the present study is to measure the improvement in the quality of the lifetime of the patients with hypertrophic scars as result of burn or graft skin reducing, that way, the stigma caused by these scars. Many approaches have been done in order to prevent and treat pathological scars, frequently without success to some patients because the method or because of the difficulty of keeping the patient attached to the treatment. **Method:** Forty-six patients, 20 men and 26 women, have used 0.1% topic tamoxifen for a period of 4 to 12 months. Weekly evaluations were done during the first month and afterwards monthly, until a year. Photographs were taken after 6 months and a year. **Results:** Thirty-eight (82.6%) patients told that the improved in the first two weeks of treatment; 93.48% of the patients told that the scar height was reduced. In this study, we used tamoxifen citrate, an antineoplastic drug, to reduce the height of hypertrophic scars of burn marked patients. **Conclusion:** The results encouraged us to continue the treatment of scars with topic house use of tamoxifen.

Descriptors: Burns. Keloid. Tamoxifen. Cicatrix hypertrophic.

1. Membro Especialista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica.

2. Residentes do Serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Correspondência para: Rogério de Oliveira Ruiz
Rua Estela, 515 conjunto 31D – São Paulo, SP, Brasil – CEP:0411-002 – Tel: 0xx11 5573-3000 – E-Mail: ruizro@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Os complexos eventos que acontecem após o trauma na pele nem sempre resultam em uma regeneração normal da derme e epiderme, pelo contrário, a pele muitas vezes responde a lesões com proliferação de tecido fibroso. Uma resposta tissular exagerada resulta na formação de uma cicatriz hipertrófica ou quelóide¹.

Atualmente, considera-se a cicatriz hipertrófica como um estágio cicatricial que pode regredir para uma cicatriz não patológica, permanecer com altura elevada ou evoluir para cicatriz quelóideana².

Os quelóides afetam de 4,5% a 16% raça negra e a população hispânica. A raça branca é menos susceptível, com uma relação branco:negro de 1:3,5 a 1:15^{3,4}.

A presença de quelóides ou cicatrizes hipertróficas, na maioria das vezes, não é esteticamente aceitável para o paciente. Ainda hoje, não existe uma terapêutica isolada, ou associação de técnicas, universalmente aceita, que permita um tratamento efetivo e evite as recorrências.

Têm sido demonstrado níveis elevados de TGF- β (fator de crescimento tumoral beta) nos fibroblastos dos quelóides, o que pode ser em parte a origem do processo de reparo patológico que termina na formação de quelóides durante a cicatrização dos tecidos. O β -TGF tem efeitos sobre as proteínas que participam no processo de cicatrização, incluindo aumento da produção de colágeno, incremento na expressão de integrinas, diminuição na expressão de metaloproteinases e na expressão de inibidores de metaloproteinases. Coletivamente, esses efeitos do β -TGF resultam na acumulação anormal de matriz extracelular, fibrose e formação de cicatriz⁵⁻⁸.

O tamoxifen (citrato de tamoxifeno) é um anti-estrógeno não-esteróide sintético já utilizado para a prevenção e tratamento do câncer de mama, que tem mostrado capacidade para inibir a proliferação de fibroblastos e diminuir a produção de colágeno provavelmente através da inibição do TGF- β ^{9,10}. Com a diminuição da atividade proliferativa dos fibroblastos retira-se o estímulo para o crescimento patológico das cicatrizes.

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da aplicação tópica de tamoxifen (citrato de tamoxifeno) para o tratamento de pacientes portadores de cicatrizes hipertróficas resultantes de queimaduras.

MÉTODO

O estudo foi realizado em 46 pacientes, sendo 20 homens e 26 mulheres, portadores de cicatrizes hipertróficas pós-queimadura, tratados no ambulatório de cosmiatria do Serviço de Tratamento de Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual do Estado de São Paulo.

Foi aplicado um questionário para avaliação de qualidade de vida. Procedeu-se, então, à avaliação das características das cicatrizes quanto a altura, tamanho, coloração e presença de prurido, sendo fotografadas (Máquina fotográfica digital Sony Cyber-shot 3,2 megapixels) as áreas cicatriciais.

Critérios de inclusão: Pacientes portadores de quelóides ou cicatrizes hipertróficas, resultantes de queimadura, com menos de dois centímetros de altura e mais de um ano de evolução.

Critérios de exclusão: Foram excluídos pacientes com quelóides em áreas especiais de difícil aplicação do produto, portadores de alergia a algum componente, que estivessem recebendo tratamento para quelóides ou apresentassem doenças associadas.

Prescreveu-se o citrato de tamoxifeno a 0,1% veiculado em creme *oil free* para aplicação, duas vezes por dia, nas áreas de cicatriz, após higienização com água e sabão neutro.

Realizamos avaliações semanais no primeiro mês e mensais até o limite de 1 ano, nestas avaliações foi novamente utilizado o questionário sobre dor, cor, volume e textura do quelóide e verificada presença ou ausência de efeitos adversos advindos do tratamento.

Após 6 meses e 1 ano, foram realizadas novas fotografias para a comparação das áreas tratadas.

RESULTADOS

Os pacientes foram acompanhados por 12 meses, sendo realizadas avaliações a cada semana, nas primeiras quatro semanas e mensais, nos meses subsequentes (Figuras 1 a 10). Notas foram atribuídas à qualidade da cicatriz em cada uma destas avaliações (Tabela 1).

Figura 1 – Paciente JKY, 11 anos, sexo masculino, portador de seqüelas cicatriciais em face, região cervical e tórax, pré-tratamento tópico com tamoxifeno em face.



Tabela 1															
Paciente	mês 1				mês 2	mês 3	mês 4	mês 5	mês 6	mês 7	mês 8	mês 9	mês 10	mês 11	mês 12
	semana 1	semana 2	semana 3	semana 4											
1	2	8	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
2	1	7	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	
3	3	8	8	8	8	10	10	10	10	10	9	10	10	10	
4	2	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
5	0	2	2	5	5	7	6	8	8	10	10	10	10	10	
6	3	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
7	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
8	3	8	8	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
9	1	1	1	6	6	8	8	10	10	10	10	10	10	10	
10	2	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
11	3	8	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
12	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
13	5	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
14	0	0	0	4	6	6	9	9	9	10	10	10	10	10	
15	4	8	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
16	2	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
17	1	2	2	3	6	6	6	9	9	10	10	10	10	10	
18	3	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
19	1	8	8	9	9	9	8	10	10	10	10	10	10	10	
20	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
21	2	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
22	3	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
23	2	2	2	4	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
24	6	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
25	5	8	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
26	2	1	2	2	3	3	2	2	6	6	6	8	8	10	
27	4	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
28	4	8	8	8	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	
29	3	7	7	7	7	9	9	10	10	10	10	10	10	10	
30	4	9	9	9	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	
31	4	7	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
32	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
33	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	9	
34	2	6	8	8	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	
35	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
36	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
37	3	7	7	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	
38	5	5	7	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
39	4	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
40	4	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
41	5	8	8	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
42	3	3	3	3	3	3	7	7	7	7	9	9	9	9	
43	6	6	8	8	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10	
44	7	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
45	5	7	7	7	7	7	10	10	10	10	10	10	10	10	
46	0	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Total	152	323	346	371	390	409	418	432	437	441	442	445	445	447	
Média	3,30434	7,021739	7,521739	8,065217	8,478261	8,891304	9,086957	9,391304	9,5	9,586957	9,608696	9,673913	9,673913	9,717391	

Figura 2 – Paciente JKY, seis meses de tratamento tópico com tamoxifeno em face.



Figura 3 – Paciente JKY, um ano de tratamento tópico com tamoxifeno em face.



Figura 4 – Paciente JS, 42 anos, pré-tratamento tópico com tamoxifeno em face, foto ¾ esquerda.



Figura 5 – Paciente JS, um ano de tratamento tópico com tamoxifeno em face, foto ¾ esquerda.



Figura 6 - Paciente JS, 42 anos, pré-tratamento tópico com tamoxifeno em face, foto ¾ direita.



Figura 7 - Paciente JS, um ano de tratamento tópico com tamoxifeno em face, foto ¾ direita.



Figura 8 - Paciente JS, 42 anos, pré-tratamento tópico com tamoxifeno em face, foto frontal. Esse paciente relatava dificuldade de abertura bucal, com conseqüente dificuldade para alimentação.



Figura 9 - Paciente JS, um ano de tratamento tópico com tamoxifeno em face, foto frontal. Paciente refere normalização da abertura bucal.



Figura 10 – Close da região de terço inferior da face do paciente JS com a visualização do desaparecimento do plastrão cicatricial infralabial e melhoria importante das outras cicatrizes.



Todos os pacientes apresentaram aumento nas notas atribuídas à qualidade da cicatriz, com a nota inicial variando entre 0 (zero) e 8 (oito), com uma média de 3,30. A nota final variou entre 2 e 10, ficando a média em 9,74.

Em dois (4,35%) dos casos, houve piora temporária da nota atribuída à qualidade da cicatriz, ocorrendo reversão desta piora com a continuidade do tratamento.

DISCUSSÃO

O tamoxifeno (citrato de tamoxifeno) é um anti-estrógeno não-esteróide sintético, já utilizado para a prevenção e tratamento do câncer de mama, que tem mostrado capacidade para inibir a proliferação de fibroblastos e diminuir a produção de colágeno, como relata Chau et al.⁹ e Gilman et al.¹⁰.

Sabendo que um dos motivos para que exista a cicatrização hipertrófica é a desigualdade entre síntese e lise de colágeno, podemos minimizar este problema, diminuindo a síntese exagerada do colágeno, atuando no estímulo dos fibroblastos, como preconizam Mikulecc et al.¹¹.

Dos pacientes, 83% relataram diminuição ou desaparecimento do prurido nas duas semanas após o início da aplicação do creme, o que pode ser explicado pela inibição do processo inflamatório e dos fibroblastos, concordando com Hu et al.¹².

Houve melhora na altura em 93% das áreas tratadas domiciliarmente com o tamoxifeno, em aproximadamente 6 meses, e o resultado vem se mantendo após doze meses do início do tratamento.

Devido ao ineditismo do protocolo e ao tamanho da amostragem ser relativamente pequena, acreditamos que haja a necessidade de novos estudos para melhor entendimento dos mecanismos de ação do tamoxifeno.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coronado J, Gadwyn S, Paredes A, Navarro P. Tratamiento de los queloides con infiltración intralesional de blomicina. *Folia Dermatol Peru*. 1999.
2. Sampaio
3. Alster TS, West TB. Treatment of scars: a review. *Ann Plast Surg*. 1997;39(4):418-32.
4. Sandoval B. Tratamento de queloides. *Folia Dermatol Peru*. 1999;10:35-9.
5. Smith P, Mosiello G, Deluca L, Ko F, Maggi S, Robson MC. TGF-beta2 activates proliferative scar fibroblasts. *J Surg Res*. 1999;82(2):319-23.
6. Thompson SA, Canady JW, Coberly DM, Sandra A, Chun ML, Pang JC. Effects of TGF- α on collagen synthesis in cultured normal and wounded fetal mouse palates. *Cleft Palate Craniofac J*. 1999;36(5):425-33.
7. Tredget EE, Shankowsky HA, Pannu R, Nedelec B, Iwashina T, Ghahary A et al. Transforming growth factor-beta in thermally injured patients with hypertrophic scars: effects of interferon alpha-2b. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(5):1317-30.
8. Logan A, Baird A, Berry M. Decorin attenuates gliotic scar formation in the rat cerebral hemisphere. *Exp Neurol*. 1999;159(2):504-10.
9. Chau D, Mancoll JS, Lee S, Zhao J, Phillips LG, Gittes GK et al. Tamoxifen downregulates TGF- α production in keloid fibroblasts. *Ann Plast Surg*. 1998;40(5):490-3.
10. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1996. p.940-1.
11. Mikulecc AA, Hanasono MM, Lum J, Kadleck JM, Kita M, Koch RJ. Effect of tamoxifen on transforming growth factor beta 1 production by keloid and fetal fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg* 2001;3(2):111-4.
12. Hu D, Zhu X, Xu M, Chen B, Margaret AH, George WC. The inhibitory effect of tamoxifen on human dermal fibroblast-populated collagen lattices. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2002;18(3):160-2.