

Artigo Original

Autores:

Thais Furtat Marques ¹
 Manoella Freitas Santos ¹
 Isadora da Luz Silva ¹
 Fabiane Kumagai Lorenzini ¹
 Ana Paula Dornelles da Silva Manzoni ¹

¹ Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Thais Furtat Marques
 Borges de Medeiros, 154/802
 Torres (RS)
 95560-000
 E-mail: thais_marques3@hotmail.com

Data de recebimento: 13/04/2020

Data de aprovação: 05/05/2020

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.

Agradecimentos: Aos colegas residentes e preceptores que auxiliaram indiretamente nesse projeto.



Infiltração intralesional de corticosteroide x laser fracionado ablativo associado a drug delivery de corticosteroide no tratamento de queloides: um estudo comparativo

Intralesional corticosteroid injection versus ablative fractional laser associated with corticosteroid drug delivery in the treatment of keloids: a comparative study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201233586>

RESUMO

Introdução: Os queloides sabidamente impactam a qualidade de vida de seus portadores. A infiltração intralesional de corticosteroide (IIC) ainda é a opção terapêutica mais utilizada, embora com resultados variáveis e limitações. Inúmeras outras estratégias vêm sendo estudadas, dentre elas a associação de lasers com drug delivery (DD).

Objetivos: Comparar a resposta terapêutica entre a IIC com acetato de triancinolona isolada e a associação do laser fracionado ablativo (LFA) e DD do mesmo fármaco bem como avaliar a melhora da qualidade de vida.

Métodos: Foram acompanhados oito pacientes com queloides submetidos a três sessões com intervalo de um mês entre elas. Na metade direita da cicatriz, realizou-se ICC e, à esquerda, LFA e DD. Na avaliação dos resultados estudados estatisticamente foram utilizados: medição e comparação clínica e fotográfica das lesões, as escalas clínica de Vancouver e analógica de dor e o questionário conhecido como índice de qualidade de vida em Dermatologia.

Resultados: Observou-se melhora estatisticamente significativa dos queloides com ambas as técnicas. Na comparação, a IIC foi significativamente superior ao LFA com DD. Por outro lado, a última técnica foi estatisticamente menos dolorosa. Quanto à qualidade de vida dos pacientes, observou-se melhora significativa após o tratamento em ambos os casos.

Conclusões: As técnicas comparadas foram significativamente eficazes na melhora dos queloides, sendo que a IIC é superior. Já o LFA com DD foi mais bem tolerado do que a infiltração, sendo uma opção interessante para pacientes com lesões extensas ou com baixa tolerância à dor.

Palavras-Chave: Cicatriz; Cicatriz Hipertrofica; Terapia a laser

ABSTRACT

Introduction: Keloids are known to impact the quality of life of their patients. Intralesional corticosteroid injection (ICI) is still the most widely used therapeutic option, although with variable results and limitations. Numerous other strategies have been studied, including the association of lasers with drug delivery (DD).

Objectives: To compare the therapeutic response between ICI with isolated triamcinolone acetonide and the association of ablative fractional laser (AFL) and DD of the same drug, and assess quality of life.

Methods: We followed-up eight keloid patients who underwent three sessions with a one-month interval between them. ICI was performed in the right half of the scar and AFL and DD on the left. In assessing the results studied statistically, we used measurement and clinical and photographic comparison of the lesions, the Vancouver clinical and analog pain scales, and the Dermatology Life Quality Index questionnaire.

Results: We observed a statistically significant improvement in keloids with both techniques. In comparison, ICI was significantly higher than the AFL with DD. On the other hand, the latter technique was statistically less painful. As for patients' quality of life, a significant improvement was observed after treatment in both cases.

Conclusions: Both methods were significantly effective in improving keloids; however, ICI showed to be superior. AFL with DD was better tolerated than ICI and is an interesting option for patients with extensive lesions or low pain tolerance.

Keywords: Drug delivery systems; Injections, Intralesional; Keloid; Lasers; Triamcinolone acetonide

INTRODUÇÃO

A cicatrização da pele é um processo fisiológico em resposta ao dano tecidual.¹ No entanto, quando há um desequilíbrio entre destruição e deposição dos fibroblastos, pode ocorrer o aparecimento de lesões inestéticas conhecidas como cicatrizes queloidianas ou queloides¹, que se apresentam elevadas, brilhantes e podem ultrapassar os limites do dano cutâneo original. Comumente, são acompanhadas de sintomas como prurido e/ou dor e não envolvem espontaneamente.² A sua incidência varia entre 6–16% na literatura científica, sendo mais frequente em pacientes de fototipos altos e em regiões como lóbulo das orelhas, braços, ombros, dorso e tórax.² Devido ao seu aspecto inestético e sintomatologia, publicações descrevem um significativo impacto na qualidade de vida (QoL) destes pacientes.³

A infiltração intralesional de corticosteroide (IIC) é a opção terapêutica mais comumente utilizada.⁶ Entretanto, nem sempre pode ser utilizada por limitações técnicas tais como lesões muito extensas e dor.⁹ Segundo a literatura, a sua efetividade varia entre 50 e 100% dos casos tratados, e o índice de recidiva varia de 9 a 50%.⁴ Além disso, o seu uso pode vir acompanhado de complicações como o surgimento de atrofia, telangiectasias, alargamento da lesão e hipocromia perilesional.⁵

Até o presente momento, não há relato de método terapêutico universalmente aceito como padrão-ouro para o tratamento dos queloides.⁶ Inúmeras estratégias terapêuticas vêm sendo estudadas, algumas mostrando-se promissoras.^{2,5} Os lasers fracionados ablativos (LFA) constituem uma opção utilizada desde a publicação do estudo de Manstein et al.⁵ O seu uso pode ser associado à aplicação tópica de corticosteroides sobre as microperfurações resultantes da sua utilização, técnica conhecida como drug delivery (DD), que foi proposta por Waibel et al como uma alternativa de associação de tratamentos para otimização dos resultados.⁹

O presente estudo tem por objetivo comparar a efetividade entre a resposta terapêutica para queloides da IIC e a associação do LFA com DD de corticosteroide. Também será analisado comparativamente o grau de desconforto causado por cada uma das modalidades de tratamento, assim como será avaliado o impacto na qualidade de vida dos pacientes portadores de queloides.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo quase-experimental do tipo ensaio clínico autocontrolado, em que o paciente é controle de si mesmo. Foram selecionados pacientes oriundos dos ambulatórios do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre com diagnóstico clínico de queloide.

A amostra foi composta por pacientes maiores de 18 anos com queloides diagnosticados clinicamente por dermatologistas e sem tratamentos prévios. Os pacientes não poderiam ter história prévia de alergia aos componentes utilizados na formulação de acetato de triancinolona, ser gestante ou usar medicações que reduzissem a cicatrização tecidual durante o estudo ou em período inferior há seis meses (ex. imunossuppressores e isotretinoína). Todos os componentes concordaram

em participar do estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo sido contempladas, nesta pesquisa, as orientações éticas da declaração de Helsinque. Foi tratado e avaliado um total de oito pacientes com a perda do seguimento de um deles no decorrer do estudo.

Procedimentos

Foram realizadas três sessões com intervalos mensais. Previamente à realização de cada uma das sessões de tratamento e 30 dias após o seu término, o pesquisador mediu a extensão total das lesões (centímetros), seguindo-se a marcação de um ponto central que as dividiu em duas porções iguais. As lesões foram fotografadas de modo padronizado.

A IIC e o DD foram realizados com o acetato de triancinolona na concentração de 5mg/ml (50% de Kenalog 10mg/mL suspension –Bristol-Myers Squibb Montréal, Canadá, mais 50% de soro fisiológico), utilizando-se o mesmo volume (1mL/cm³) para ambas as técnicas, em todas as sessões.

A IIC foi realizada na metade direita da lesão e, na metade esquerda, o LFA com DD. O LFA 2940nm da plataforma Solon® (LMG lasers, Guaxupé, MG, Brasil) foi usado no modo fracionado ablativo com 17J de energia. Imediatamente após o LFA, era massageado o acetato de triancinolona por 30 segundos sobre as microperfurações, restritas ao hemilado esquerdo do queloide. A IIC foi distribuída de forma homogênea no hemilado direito da lesão por meio de uma seringa de 1ml e agulha de 27G.

Imediatamente após a aplicação de cada uma das modalidades terapêuticas solicitou-se aos pacientes que graduassem a dor sentida por meio da escala analógica da dor (zero=sem dor até 10= insuportavelmente doloroso). A cada sessão, a ordem de início da aplicação da IIC e LFA+DD era invertida para que não influenciasse na avaliação da dor.

Previamente ao início do tratamento e 30 dias após a sua finalização, procedeu-se à aplicação da escala clínica de Vancouver adaptada com o objetivo de classificar os queloides quanto a sua vascularização, pigmentação, textura e espessura⁷, e os pacientes responderam ao questionário de qualidade de vida conhecido como índice de qualidade de vida em Dermatologia (DLQI).³

Um mês após a última sessão, os pacientes avaliaram a melhora de cada lado do queloide, de acordo com a sua percepção, dando notas entre 0 e 10 (zero equivalente a nenhuma melhora clínica até 10, equivalendo à melhora total do queloide). Convidamos um dermatologista não participante do estudo e cegado quanto aos tratamentos utilizados para avaliar de 0 a 10 cada um dos lados do queloide. As notas foram dadas por meio da análise de fotografias pré-tratamento e após um mês do seu fim, pareadas de forma padronizada no programa Power-Point Windows®. O ponto de corte para considerar a melhora clínica foram notas iguais ou maiores do que 5.

ESTUDO ESTATÍSTICO

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado tomando-se como base a redução de 55% (6,8 ± 1,96 para 3,05 ± 1,70)

na escala de Vancouver ($d= 2,03$) e considerando-se um nível de significância de 5% e um poder de 90%. O tamanho mínimo de amostra foi estimado em seis pacientes. O tratamento estatístico foi realizado por meio de estatística descritiva para caracterização das variáveis categóricas (distribuição absoluta e relativa) e quantitativas (medidas de tendência central e de variabilidade), sendo que sobre estas últimas foi aplicado o teste não paramétrico de normalidade de Shappiro Wilk. Para as variáveis simétricas, foram utilizados a média e o desvio-padrão; e para as assimétricas, a mediana, amplitude interquartilica e os valores máximos e mínimos. Para a análise de inferência na comparação antes e depois da intervenção, foram utilizados os testes de t-Student ou de Wilcoxon, nas variáveis contínuas, e o teste de McNemar e Friedman, nas variáveis categóricas. Os dados receberam tratamento estatístico por meio do software SPSS 25.0 (Statistical Package to Social Sciences for Windows) em que, para critérios de decisão, foi adotado o nível de significância (α) de 5%.

RESULTADOS

O perfil dos pacientes amostrados quanto a idade, sexo, fototipo, localização, causa e tempo de evolução da cicatriz está apresentado na tabela 1. A análise clínica antes e após o tratamento utilizando-se a escala clínica de Vancouver modificada demonstrou melhora estatisticamente significativa do quelóide tanto no lado tratado com a IIC ($p=0,000$) quanto no lado tratado com o LFA e DD de corticosteroide ($p=0,005$) (Tabela 2). Quando comparada em relação a qual das opções terapêuticas apresentou maior melhora clínica pela escala de Vancouver modificada, a IIC foi significativamente superior ao LFA com DD ($p=0,003$) (Tabela 3). A nota dada pelo paciente quanto à melhora clínica de cada hemilado da sua lesão demonstrou que tanto o lado que recebeu a IIC ($p=0,014$) quanto o lado tratado com o LFA+ DD ($p=0,008$) melhoraram significativamente (Tabela 4).

Quanto à análise da qualidade de vida dos pacientes por meio da escala DLQI, constatou-se que os pacientes obtiveram melhora estatisticamente significativa na sua QoL após o tratamento ($p=0,012$) (Tabela 2). Também houve uma redução significativa do tamanho total da cicatriz após o tratamento ($p=0,008$) (Tabela 2). Quanto à avaliação do paciente em relação ao grau de desconforto com cada uma das modalidades terapêuticas por

meio da escala analógica da dor, os pacientes classificaram a IIC como significativamente mais dolorosa do que o LFA seguido de DD ($p=0,006$) (Tabela 3).

Ao longo dos cinco meses de acompanhamento dos pacientes amostrados não foram evidenciadas complicações com nenhuma das modalidades de tratamento.

DISCUSSÃO

A IIC já é amplamente utilizada pelos dermatologistas para o tratamento dos quelóides, sendo a sua capacidade de melhorá-los já bem documentada em publicações científicas.⁶ Já o LFA tem a sua principal base de conhecimento científico calcada no tratamento do rejuvenescimento facial por meio da sua capacidade de remodelamento do colágeno na região aplicada.⁸ Analogamente, postulou-se que poderia auxiliar no tratamento de cicatrizes, além de induzir uma correção do crescimento linfoproliferativo anormal, de uma hipóxia tecidual localizada e da redução dos fatores de crescimento celular.^{6,8,10} Além disso, os microcanais criados na ablação do tecido podem ser utilizados para entregar o corticosteroide intralesionalmente por meio da técnica de DD e, assim, associar mais de uma opção terapêutica na mesma sessão de tratamento.⁶ Um dos poucos consensos existentes na literatura atual sobre quelóides é que devemos combinar tratamentos, o que leva a desfechos melhores.^{4,5,6}

No presente estudo, constatamos que três sessões com intervalos mensais da associação do LFA com o DD de acetoni-do de triancinolona foram significativamente eficazes para obter uma melhora clínica do quelóide (Figura 1) segundo os critérios da escala clínica de Vancouver adaptada ($p=0,005$) e também pela autoavaliação feita pelo paciente quanto à melhora da sua lesão ($p=0,008$). Na literatura científica existem poucas publicações sobre o tratamento de quelóides com o LFA + DD e, entre elas, o nosso estudo é o que demonstrou uma melhora significativa do quelóide com o menor número de sessões. A melhora do lado tratado com a IIC também se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,000$), corroborando os achados científicos prévios.

A comparação das duas técnicas estudadas entre si, por meio do score da escala de Vancouver adaptada, constatou que a IIC foi estatisticamente superior ao LFA+DD quanto à melhora clínica ($p=0,003$). Este resultado foi distinto do estudo de Alexander et al, que é a publicação científica que mais se assemelha

TABELA 1: Perfil dos pacientes amostrados quanto a idade, sexo, fototipo, localização da lesão, causa e tempo de evolução da cicatriz

| Paciente | Idade | Sexo | Fototipo | Localização da cicatriz | Causa da cicatriz | Tempo de evolução da cicatriz |
|----------|-------|------|----------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 1 | 36 | M | II | Abdome inferior | Cirurgia | 1 ano |
| 2 | 22 | F | III | Inframamária | Cirurgia | 1 ano |
| 3 | 20 | F | II | Dorso | Acne | 3 ano |
| 4 | 20 | F | II | Dorso | Acne | 3 ano |
| 5 | 20 | F | II | Ombro | Acne | 3 ano |
| 6 | 36 | F | VI | Tóxax anterior | Cirurgia | 5 ano |
| 7 | 36 | F | VI | Tóxax | Perfuração por arma de fogo | 5 ano |
| 8 | 24 | F | II | Cotovelo | Corte por vidro | 1 ano |

TABELA 2: Análise comparativa da infiltração de corticoide e laser fracionado ablativo com drug delivery na escala clínica de Vancouver: avaliação do paciente e do dermatologista, por meio de fotografias não identificadas, e avaliação com relação à dor sentida pelo paciente com cada uma das técnicas

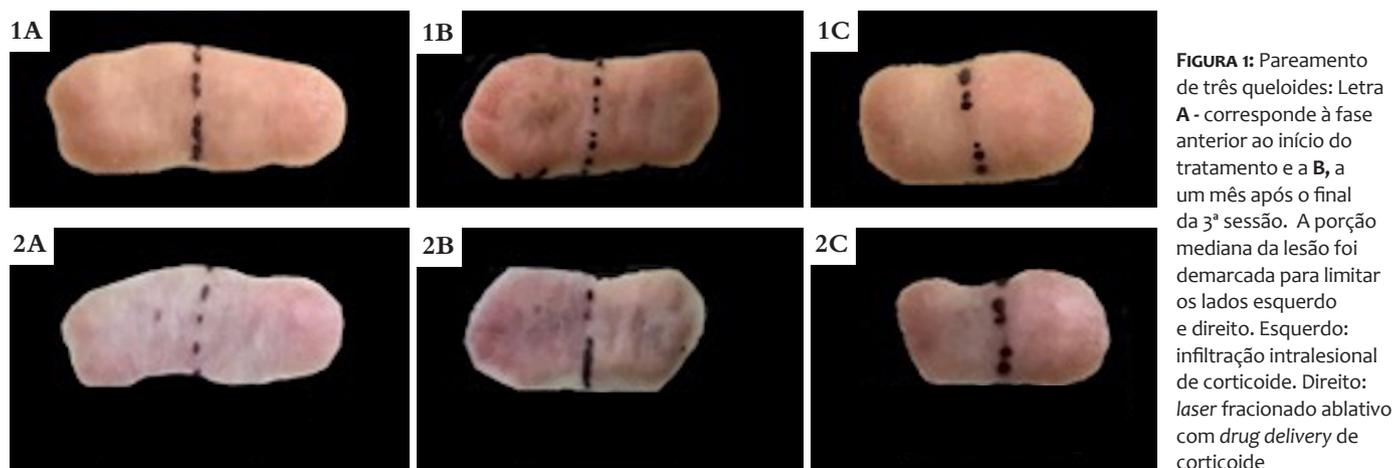
| | Pré tratamento | Pós tratamento | Diferença IC95% | P |
|--|----------------|----------------|---------------------|--------------|
| Escala de Vancouver modificada: Infiltração de corticóide | 8,375 ± 2,32 | 3,375 ± 1,5 | -5,0 | 0,000 |
| Escala de Vancouver modificada: Laser fracionado ablativo + drg delivery | 8,375 ± 2,32 | 5,625 ± 1,68 | -2,8 | 0,000 |
| Tamho do Queloide (cm) | 4,5875 ± 2,84 | 4,4 ± 2,8 | -0,2 | 0,008 |
| Melhora na qualidade de vida (DLQI) | 15,12 ± 12,1 | 4,375 ± 3,8 | -10,75 (-18,2;-3,3) | 0,012 |

TABELA 3: Análise comparativa da infiltração de corticoide e laser fracionado ablativo com drug delivery na escala clínica de Vancouver: avaliação do paciente e do dermatologista, por meio de fotografias não identificadas, e avaliação com relação à dor sentida pelo paciente com cada uma das técnicas

| Análise comparativa da infiltração, corticoide com o Laser fracionado ablativo+drug delivery | IIC | LFA + DD | IC95% | P |
|--|--------------|--------------|----------------------|--------------|
| Escala de Vancouver modificada | -5,00 ± 1,69 | -2,75 ± 1,91 | -2,25 (-3,41; -1,09) | 0,003 |
| Escala analógica de cor | 4,7 ± 2,8 | 1,0 ± 1,3 | 3,62 (1,4; 5,8) | 0,006 |

TABELA 4: Análise da melhora clínica da lesão para cada modalidade de tratamento tanto pelo paciente quanto pelo dermatologista

| Avaliação da melhora clínica após o tratamento | LFA + DD | P |
|--|----------------|--------------|
| Paciente: Infiltrado de corticóide | 7,75 (± 2,38) | 0,014 |
| Paciente: Laser fracionado ablativo + drg delivery | 7,13 ± (1,64) | 0,008 |



ao nosso estudo quanto à utilização do LFA+DD. Eles demonstraram uma superioridade do LFA+DD sobre a IIC que acreditamos dever-se ao maior número de sessões realizadas, num total de cinco sessões com intervalos mensais, comparado ao nosso trabalho que totalizou três sessões.⁶

Quanto à avaliação da dor sentida com cada uma das modalidades terapêuticas, o laser fracionado ablativo com DD foi significativamente menos doloroso do que a infiltração de corticosteroide (p=0,006). Acreditamos que neste achado resida o principal ponto de destaque da utilização do LFA+DD sobre a IIC, pois pacientes com áreas queloidianas extensas tendem a

não tolerar a dor causada pela IIC em grandes extensões.^{9,10}

Em relação à avaliação da qualidade de vida dos pacientes antes e após o tratamento, os resultados evidenciaram a sua melhora significativa após o tratamento corroborando os achados da literatura científica.^{4,6} A abordagem holística dos pacientes com queloides é essencial para promover o estado de saúde global. Esses pacientes lidam com lesões inestéticas, frequentemente sintomáticas, e com o desconforto psicossocial secundário ao quadro, portanto não devemos menosprezar o sofrimento que, mesmo lesões queloidianas pequenas, pode causar ao paciente.³



FIGURA 2: Análise clínica pré e pós-tratamento do queloide pela escala de Vancouver adaptada para cada uma das terapêuticas propostas e avaliação da redução do tamanho da lesão em centímetros e do impacto na qualidade de vida do paciente antes e após o tratamento

É válido ressaltar que não foram observados efeitos secundários com as duas modalidades de tratamento durante o período do estudo, o que demonstra que ambos são seguros quando realizados com a técnica correta em até três sessões.

A principal limitação do presente estudo é a pequena amostra de pacientes e o número de sessões reduzido. Por isto, temos o objetivo de ampliar tanto o número de pacientes atendidos quanto o número de sessões totais realizado. Também iremos aumentar o tempo de seguimento para avaliarmos o risco de recidiva do queloide e analisarmos se o remodelamento de colágeno segue acontecendo após o término das sessões como visto no paciente da figura 2 que, dois meses após a avaliação final, demonstrou que o lado em que era aplicado o laser fracionado ablativo + DD seguiu melhorando mesmo sem nova intervenção.

Sabemos que ao utilizar a mesma lesão para avaliar as duas modalidades terapêuticas corremos o risco de que a porção média do queloide sofresse a influência de ambos os procedimentos, porém acreditamos que os benefícios foram maiores do que se utilizássemos duas lesões queloidianas diferentes. Esta percepção se deu porque não observamos dificuldade tanto para aplicação da escala clínica de Vancouver adaptada para cada hemilado do queloide quanto para a autoavaliação da lesão feita pelo paciente.

CONCLUSÕES

As técnicas comparadas foram significativamente eficazes na melhora dos queloides, sendo que a IIC é superior. Já o LFA com DD foi mais bem tolerado do que a infiltração, sendo uma opção interessante para pacientes com lesões extensas ou com baixa tolerância à dor. ●

REFERÊNCIAS

1. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns*. 2014;40(7):1255-66.
2. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011;17(1-2):113-25.
3. Furtado F, Hochman B, Ferrara SF, Dini GM, Nunes JM, Juliano Y, et al. What factors affect the quality of life of patients with keloids? *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(6):700-4.
4. Erlendsson AM, Anderson RR, Manstein D, Waibel JS. Developing technology: ablative fractional lasers enhance topical drug delivery. *Dermatol Surg*. 2014;40(Suppl 12):S142-6
5. Lanoue J, Goldenberg G. Acne scarring: a review of cosmetic therapies. *Cutis*. 2015;95(5):276-81.
6. Alexander S, Girisha BS, Sripathi H, Noronha TM, Alva AC. Efficacy of fractional CO2 laser with intralesional steroid compared with intralesional steroid alone in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):1648-1656.
7. Lee YI, Kim J, Yang CE, Hong JW, Lee WJ, Lee JH. Combined therapeutic strategies for keloid treatment. *Dermatol Surg*. 2019;45(6):802-810.
8. Waibel JS, Rudnick A, Shagalov DR, Nicolazzo DM. Update of ablative fractionated lasers to enhance cutaneous topical drug delivery. *Adv Ther*. 2017;34(8):1840-9.
9. Waibel JS, Wulkan AJ, Shumaker PR. Treatment of hypertrophic scars using laser and laser assisted corticosteroid delivery. *Lasers Surg Med*. 2013;45(3):135-40.
10. Behrang E, Jalilifar M, Lajevardi V, Razavi V, Azizian Z. Comparative effect of ablative fractional CO2 laser plus triamcinolone acetonide cream versus intralesional injection of triamcinolone acetonide in keloid and hypertrophic scars: a randomized clinical trial. *J Skin Stem Cell*. In Press(In Press);e69394. Epub 2018 Sept 1.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Thais Furtat Marques |  ORCID 0000000166765872

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Manoella Freitas Santos |  ORCID 0000000250245976

Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Isadora Da Luz Silva |  ORCID 0000000190848723

Contribuição no artigo: Elaboração e redação do manuscrito.

Fabiane Kumagai Lorenzini |  ORCID 0000000163658705

Contribuição no artigo: Revisão crítica do manuscrito.

Ana Paula Dornelles Da Silva Manzoni |  ORCID 0000000161844440

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.