

Uso de bleomicina em queloides e cicatrizes hipertróficas: revisão da literatura

Use of bleomycin in keloids and hypertrophic scars: a literature review

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20168201>

RESUMO

Queloides e cicatrizes hipertróficas resultam da cicatrização anormal de feridas, com crescimento excessivo de tecido fibroso. Apesar da elevada ocorrência na população, das altas taxas de recidivas e do importante comprometimento psicossocial, o tratamento continua sendo um desafio para os dermatologistas.

O objetivo deste trabalho foi revisar publicações sobre aspectos clínicos, etiológicos e terapêuticos de queloides e cicatrizes hipertróficas, com ênfase em sua terapêutica com bleomicina, demonstrando seu uso eficaz e seguro.

A busca foi realizada nas bases de dados Scopus e MEDLINE, utilizando-se, para o período de 1995 a 2016, as palavras-chave: queloide/keloid; cicatriz hipertrófica/cicatrix, hypertrophic; e bleomicina/bleomycin.

Palavras-chave: queloide; cicatriz hipertrófica; bleomicina

ABSTRACT

Keloids and hypertrophic scars result from abnormal wound healing with excessive growth of fibrous tissue. Despite the high incidence in the population, the high rates of relapse and the significant psychosocial impairment, treatment remains a challenge for dermatologists. The objective of this study was to review literature on clinical, etiological and therapeutical aspects of keloids and hypertrophic scars, emphasizing its therapy with bleomycin, demonstrating its effective and safe use. The search was conducted in Scopus and MEDLINE databases, for the period from 1995 to 2016, using the key words: queloide/keloid; cicatriz hipertrófica/cicatrix, hypertrophic; and bleomicina/bleomycin.

Keywords: keloid; cicatrix, hypertrophic; bleomycin

Educação Médica Continuada



Autores:

Marcela Baraldi Moreira¹
Caroline Romanelli²
Marina de Almeida Delatti¹
Marcel Alex Soares dos Santos¹
Daniela Melo Siqueira¹
Bogdana Victória Kadunc³

¹ Residente do terceiro ano de dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

² Preceptora da Residência Médica e coordenadora dos Ambulatórios de Tricologia e Dermatopediatria do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

³ Professora Doutora em Dermatologia chefe do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para:

Marcela Baraldi Moreira
Rua Sacramento, 463 /apto.33
13010-210 – Campinas – SP
E-mail: marcelabmoreira@hotmail.com

Data de recebimento: 10/03/2016
Data de aprovação: 20/04/2016

Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

Cicatrices hipertróficas e queloides representam formas de cicatrização anormal do ferimento.¹ Ambas as entidades são resultantes de resposta exuberante fibroblástica na derme, o que lhes confere certas similaridades; suas características clínicas e histopatológicas, entretanto, são diferentes, bem como sua patogênese.²

Este trabalho de revisão incluiu publicações sobre etiologia, aspectos clínicos, genéticos, epidemiológicos, diagnóstico clínico-laboratorial e opções terapêuticas em queloides e cicatrizes hipertróficas, com ênfase na bleomicina, demonstrando seu uso eficaz e seguro.

A busca foi realizada nas bases de dados Scopus e MEDLINE, utilizando-se, para o período de 1995 a 2016, as palavras-chave *queloides/keloid*; *cicatriz hipertrófica/cicatrix*, *hypertrophic*; e *bleomicina/bleomycin*.

A patogênese dos queloides está associada a herança autossômica dominante com penetração clínica incompleta e expressão variável.³

Podem desenvolver-se após qualquer insulto na derme profunda, incluindo abscessos, acne, cirurgias, escoriações, lacerações, lesões, *piercings*, queimaduras e vacinas.⁴ Representam para os pacientes importante comprometimento da qualidade de vida, com sequelas físicas, motoras, estéticas e psicossociais.⁵

Fisiopatologia

O processo da cicatrização é dividido em três fases: inflamatória, proliferativa e remodeladora.⁶ Quando ocorre um insulto, interações complexas com moléculas pró-fibróticas, enzimas proteolíticas, interleucinas e citocinas, fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de insulina (IGF) e fator transformador de crescimento do fator β (TGF- β) causam o recrutamento de neutrófilos, macrófagos, células epiteliais, células endoteliais, mastócitos e fibroblastos para iniciar a fase inflamatória da cicatrização de feridas. Mais tarde, a síntese de colágeno, com a produção do tecido de reparação, formada principalmente pela matriz extracelular (ECM), seguida do remodelamento do tecido, completa as fases do processo de cicatrização de feridas. Qualquer desequilíbrio entre a destruição e deposição no metabolismo da matriz extracelular pode conduzir a cicatrização excessiva.^{5,7-10}

Quadro clínico

Os queloides são mais encontrados na população africana, asiática e hispânica, em pacientes com níveis hormonais elevados (como na puberdade ou gravidez) e predominam entre jovens de dez a 30 anos, faixa etária mais sujeita a traumas, com maior síntese de colágeno, que resulta em cicatrizes com maior tensão.^{11,12} Apresentam importante associação familiar, o que reforça o conceito da predisposição genética nessa patologia, dado menos relatado na cicatriz hipertrófica.⁶

Clinicamente, queloides são definidos como lesões cicatriciais que se estendem além dos limites do trauma, com invasão de tecido saudável adjacente.⁸ Demoram três meses ou anos para se desenvolver e não conferem potencial maligno futu-

ro.¹³ Não apresentam regressão espontânea e tendem a recidivar mesmo após sua excisão cirúrgica.^{8,14} Apresentam-se como tumorações firmes, boceladas, de superfície brilhante, muitas vezes marcadas por telangiectasias e ulcerações, com coloração inicialmente eritematosa, evoluindo para vermelho-acastanhada à medida que envelhecem.^{7,13} Localizam-se em áreas de pele mais sujeitas ao trauma, como pré-esternal, braços, ombros, lóbulos das orelhas e bochechas; podem estar associados a prurido, dor e hiperestesia, o que representa para os pacientes importante comprometimento funcional e estético.^{13,15}

Cicatriz hipertrófica é mais frequente na população; está, no entanto, menos associada à coloração da pele e geralmente aparece mais precocemente ao trauma, um mês após a lesão.^{5,14} Pode acometer qualquer local do tegumento e clinicamente se apresenta como tumorações elevadas, eritematosas, confinadas ao local da lesão original, com tendência a esmaecimento ao longo do tempo, e ocasionalmente está associada ao prurido. Assim, representa melhor prognóstico em relação aos queloides.⁷

Exame histológico

O achado histopatológico comum ao queloides e à cicatriz hipertrófica é o excesso de colágeno dérmico. No primeiro há o achatamento da epiderme, presença de feixes de colágeno hialinizado, tipo I e III, e elevado número de fibroblastos orientados de maneira desordenada ao longo da derme reticular; a derme papilar está preservada e há poucos vasos sanguíneos orientados verticalmente. As cicatrizes hipertróficas apresentam achatamento da epiderme e substituição da derme por fibras hipertróficas de colágeno, tipo III predominantemente, com número elevado de fibroblastos e mucopolissacarídeos ácidos, mantendo sua disposição paralela à superfície da pele.^{7,16}

Tratamento

Os métodos de tratamento para queloides e cicatrizes hipertróficas são múltiplos. São citadas na literatura exérese cirúrgica, criocirurgia, radioterapia, laserterapia e diferentes drogas em uso tópico ou através de puncturas ou injeções intralésionais (interferons, imiquimod, verapamil, mitomicina, rapamicina, triancinolona, 5-fluoruracil, toxina botulínica, sulfato de bleomicina)¹⁵⁻¹⁸. Recentemente, Manca¹⁹ publicou sua experiência no tratamento de queloides utilizando injeções intralésionais de bleomicina associadas à eletroporação.

O sulfato de bleomicina pertence à família dos glicopeptídeos, classificados como antibióticos, antitumorais ou citotóxicos; é isolado de uma cepa do *Streptomyces verticillus*, tendo sido aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) como agente quimioterápico para tratar malignidades.^{20,21} Induz dano no DNA, apoptose celular e inibe a síntese de colágeno mediante a diminuição de TGF- β .¹⁷

Na dermatologia, a bleomicina intralésional tem seu uso *off-label* em múltiplas patologias cutâneas, entre elas, queloides, cicatrizes hipertróficas, verrugas, hemangiomas, malformações vasculares e linfáticas, telangiectasias, neoplasias cutâneas e condiloma acuminado.²²⁻²⁵

Cada frasco-ampola de sulfato de bleomicina contém 15mg (15U) em pó liofilizado, armazenado sob refrigeração à temperatura variável de dois a 8°C, durante 24 meses. A diluição-padrão deve ser com 5ml de solução fisiológica (0,9%), água estéril para injeção ou lidocaína,²¹ chegando-se à concentração de 3mg/ml. A medicação assim diluída deve ser armazenada em local refrigerado (4°C) e usada no período de quatro semanas, segundo a maioria dos autores.^{22,26}

Seu mecanismo de ação em queloides ainda não é totalmente elucidado.⁹ Em verrugas, sabe-se que a bleomicina induz necrose dos queratinócitos por meio de um processo inflamatório com expressão de várias moléculas de adesão.^{25,27} Em hemangiomas, causa danos em suas células endoteliais, que resultam em colapso, retração, fibrose e subsequente regressão tumoral.²⁸

Os efeitos tóxicos cutâneos que podem ser encontrados no uso da bleomicina, em dose variável de 200 a 300U, incluem hidradenite écrina neutrofílica, necrose dos queratinócitos, eritema flagelado, pustulose exantemática aguda, hiperpigmentação, fenômeno de Raynaud, gangrena, fibrose, edema, alopecia e alterações ungueais. Efeitos colaterais sistêmicos, como hepatotoxicidade, supressão da medula óssea, fibrose pulmonar e renal são relatadas quando em altas doses (superiores a 400U).^{21,23}

Bodokh e Brun²⁹ em 1996, foram os primeiros a relatar o uso de bleomicina como terapia em cicatrizes. Foram realizadas de três a cinco infiltrações, via intradérmica, em 31 queloides e cinco cicatrizes hipertróficas, no prazo de um mês. O resultado obtido, nas duas primeiras infiltrações, foi regressão total em 84% das cicatrizes, com redução significativa do volume queloidiano e do prejuízo funcional, na maioria dos pacientes.

Em outro estudo, España et al.³⁰ avaliaram 13 pacientes com queleide e cicatriz hipertrófica. Administrou-se a bleomicina através de múltiplas puncturas superficiais, em dose aplicada a cada 2cm², na concentração de 1,5IU/ml, e no máximo de 6ml por lesão. Os pacientes receberam entre uma e cinco aplicações, em intervalo de um a quatro meses. Após a primeira sessão, todos os pacientes relataram alívio de prurido; achatamento completo da cicatriz foi referido em sete casos (53,8%), e os demais seis casos (46,2%) apresentaram resolução superior a 75% da espessura da cicatriz. Ao fim de um ano de acompanhamento, verificou-se taxa de recorrência de dois casos (15,4%). Como complicação houve hiperpigmentação em dois casos (15,4%).

Saray e Güleç,³¹ em 2005, trataram 14 pacientes com 15 queloides ou cicatrizes hipertróficas, que não obtiveram resposta prévia a um mínimo de três aplicações intralesionais de triancinolona. Foram realizadas, mensalmente, infiltrações de bleomicina em solução de 0,1ml, na concentração de 0,15UI, para cada lesão. A administração da medicação foi realizada por meio de um jatoinjeter (MadaJet XL, Mada Inc., Carlstadt, NJ), respeitando o espaço de 0,5mm entre as aplicações. A dose aplicada em cada lesão foi de 0,4ml/cm², totalizando volume máximo de 3,5ml por sessão. Após quatro sessões em média todas as cicatrizes abordadas mostraram redução superior a 50% em altura; 73,3% delas apresentaram achatamento completo; com significância elevada em 6,7%, significativa em 13,3% e moderada em 6,7%. Esses resultados se mostraram mais relevantes quando

comparados às taxas demonstradas nos trabalhos anteriores de Bodokh e España. As complicações encontradas foram hiperpigmentação e atrofia dérmica.

No estudo de Naeini et al.,³² composto por 45 pacientes com queloides e cicatrizes hipertróficas, foi realizado teste terapêutico em dois grupos. O grupo A foi tratado com bleomicina, por tatuagem, e o grupo B com crioterapia associada com infiltrações intralesionais de triancinolona.

Na terapia combinada, as lesões inferiores a 100mm² mostraram resposta importante quando comparada às lesões maiores, ao passo que no grupo da bleomicina o tamanho das lesões não afetou na taxa de resolução. Observou-se que não houve diferença estatística entre os dois grupos nas lesões inferiores a 100mm²; nas lesões maiores, entretanto, a resposta terapêutica com a bleomicina foi significativamente maior.³²

Aggarwal et al.,³³ em 2008, revelaram resultados interessantes ao tratar 50 pacientes portadores de queleide e cicatriz hipertrófica com três aplicações de bleomicina em um intervalo de 15 dias. Dos 50 pacientes incluídos no estudo, 22 (44%) tiveram remissão total das lesões, 11 (22%) apresentaram resposta significativa na diminuição do tamanho das lesões, sete (14%) obtiveram achatamento adequado, e dez (20%) não responderam ao tratamento.

As complicações observadas foram: oito casos (16%) apresentaram ulceração após a segunda aplicação, com resolução em dez dias; 15 pacientes relataram dor, após a primeira aplicação; sete (14%) apresentaram hiperpigmentação, solucionada um ano depois; sete (14%) apresentaram recidiva em 18 meses; e nenhum caso demonstrou efeito colateral sistêmico da bleomicina.³³

Em 1998, Heller³⁴ testou a técnica de eletroquimioterapia em um grupo de 34 pacientes. Aplicou-se bleomicina intralesional combinada a impulsos elétricos (eletroporação) em tumores sólidos cutâneos - carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma e sarcoma de Kaposi. A técnica da eletroporação corresponde a modalidade terapêutica antitumoral local que aumenta a permeabilidade temporária das membranas celulares facilitando a entrada do agente quimioterápico e, assim, potencializando o efeito local medicamentoso. O resultado obtido mostrou a eficácia do tratamento nas neoplasias cutâneas, com efeito poupador de tecido e formação mínima de cicatrizes.

Manca et al.,¹⁹ em 2013, com base no estudo de Heller, realizaram pela primeira vez em um grupo de 20 pacientes com queleide e cicatriz hipertrófica eletroporação combinada com bleomicina intralesional. Nesse estudo, foi testada bleomicina diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9%, na concentração de 1000UI/ml, intralesional, seguida de pulsos elétricos após 10 minutos da aplicação, resultando significativa redução das lesões, bem como de seu volume em 87% da amostra. Desses, 94% apresentaram diminuição superior a 50% de seu volume. Hiperpigmentação foi observada em 10% dos casos, e houve um caso de recorrência após 18 meses da primeira aplicação.

Kabel et al.,³⁵ recentemente avaliaram a eficácia e a segurança da infusão intralesional de 5-fluorouracil (5-FU) e bleomicina no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas de 120 pacientes. A amostra foi dividida em três grupos; IA: 30 pa-

cientes testados com 5-FU, na concentração de 50mg/ml; IB: 30 pacientes testados com 5-FU combinado com triancinolona (40mg/ml); e grupo II: 60 pacientes testados com bleomicina na concentração de 1,5UI/ml.

As características avaliadas foram vascularização, pigmentação, elasticidade e altura. Quanto ao número de sessões de aplicação, observou-se no grupo IA variação de quatro a seis sessões; no grupo IB, cinco a seis sessões; e no grupo II, duas a seis sessões. Os resultados obtidos foram: diferença estatisticamente significativa entre os grupos I e melhora expressiva no grupo II (73%) quando comparada à do grupo I (IA 54% e IB 55%).

Recidiva foi observada somente no grupo I; 12 pacientes (40%) do grupo IA e 14 pacientes (46,67%) do grupo IB.

Os efeitos colaterais encontrados em todos os grupos foram hiperpigmentação, ulceração e dor. No grupo IA, hiperpigmentação estava presente em 20 pacientes (66,67%), ulceração em 18 pacientes (60%), e dor no local da injeção em 22 pacientes (73,33%). No grupo IB, hiperpigmentação em 18 pacientes (60%), ulceração em 18 pacientes (60%), e dor em dez pacientes (33,33%). Os efeitos secundários do grupo IB foram semelhantes aos do grupo IA, exceto para a dor, que diminuiu significativamente no grupo IB. No grupo II, hiperpigmentação estava presente em 42 pacientes (70%), ulceração em 14 pacientes (21,33%), e dor em todos os pacientes.

Concluiu-se que a injeção de bleomicina foi melhor e mais eficaz comparada à injeção de 5-FU intralesional, seja em monoterapia ou associada a triancinolona, no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides.³⁵

CONCLUSÃO

Queloides e cicatrizes hipertróficas são cicatrizes patológicas. Ocorrem após qualquer injúria cutânea, pela proliferação exagerada e inadequada do tecido fibroblástico na derme. Muitas vezes causam deformidades funcionais e estéticas, desconforto, estresse psicológico e piora da qualidade de vida dos pacientes.

O entendimento de suas semelhanças e suas diferenças é de extrema importância para seu manejo terapêutico.

Atualmente encontram-se na literatura várias opções terapêuticas para cicatrizes hipertróficas e queloides; estudos recentes, entretanto, têm demonstrado a relevância da bleomicina injetável sobre os demais tratamentos. Várias análises estatísticas mostram complicação mínima (dor, ulceração superficial e hiperpigmentação transitória), baixa recorrência, excelentes taxas de regressão lesional, significativa diminuição sintomática e importante melhora na qualidade de vida desses pacientes.

A facilidade de aplicação, eficácia e pouco efeito colateral dessa droga desafiam os dermatologistas a utilizar a bleomicina como primeira opção terapêutica em queloides e cicatrizes hipertróficas. ●

REFERÊNCIAS

1. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN. Keloid or Hypertrophic Scar The Controversy: Review of the Literature. *Ann Plast Surg* 2005;54(6):676-80.
2. Robles DT, Berg D. Abnormal wound healing: keloids. *Clin Dermatol*. 2007; 25(1):26-32.
3. Romanelli M, Dini V, Miteva M, Romanelli P. Dermal hypertrophies. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. New York: Elsevier; 2012. p. 1621-24.
4. Mutalik S. Treatment of keloids and hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(1):3-8.
5. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: A useful guide. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*. 2014;40(7):1255-66.
6. 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.
7. Rabello FB, Souza CD, Farina Júnior JA. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics*. 2014;69(8):565-73.
8. Bran GM, Goessler UR, Hormann K, Riedel F, Sadick H. Keloids: current concepts of pathogenesis (review). *Int J Mol Med*. 2009;24(3):283-93
9. Jones CD, Guiot L, Samy M, Gorman M, Tehrani H. The Use of Chemotherapeutics for the Treatment of Keloid Scars. *Dermatology Reports*. 2015;7(2):5880.
10. Xue M, Jackson CJ. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Advances in Wound Care*. 2015;4(3):119-36.
11. English RS, Shenefelt PD. Keloid and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. 1999;25(8):631-8.
12. Berman B, Perez OA, Konda S, Kohut BE, Viera MH, Delgado S, et al. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. *Dermatol Surg*. 2007; 33(11):1291-303.
13. Goldenberg G, Lubner AJ. Use of Intralesional Cryosurgery as an Innovative Therapy for Keloid Scars and a Review of Current Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(7):23-6.
14. Murray JC. Keloids and hypertrophic scars. *Clin Dermatol*. 1994;12(1):27-37.
15. Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician*. 2009;80(3):253-60.
16. Wang XQ, Liu YK, Qing C, Lu SL. A review of the effectiveness of antimetabolic drug injections for hypertrophic scars and keloids. *Ann Plast Surg*. 2009;63(6):688-92.
17. Viera MH, Caperton CV, Berman B. Advances in the treatment of keloids. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(5):468-80.
18. Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review. *Dermatol Surg*. 2013;39(12):1745-57
19. Manca G, Pandolfi P, Gregorelli C, Cadossi M, de Terlizzi F. Treatment of keloids and hypertrophic scars with bleomycin and electroporation. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(4):621e-630e.
20. Lee JH, Burm JS, Yang WY, Kang SY, Byun SW. Treatment of Verruca Vulgaris in Both External Auditory canals Using Bleomycin Injections. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8(3):295-7.
21. Yagoda A, Mukherji B, Young C, Etcubanas E, Lamonte C, Smith JR, Tan CT, Krakoff IH. Bleomycin, an antitumor antibiotic. Clinical experience in 274 patients. *Ann Intern Med*. 1972;77(6):861-70.
22. Saitta P, Krishnamurthy K, Brown LH. Bleomycin in dermatology: a review of intralesional applications. *Dermatol Surg*. 2008;34(10):1299-313.
23. Yamamoto T. Bleomycin and the skin. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):869-75.
24. Chaudry G, Guevara CJ, Rialon KL, Kerr C, Mulliken JB, Greene AK, et al. Safety and Efficacy of Bleomycin Sclerotherapy for Microcystic Lymphatic Malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37(6):1476-81.
25. Chan S, Middleton RK. Bleomycin treatment of warts. *DICP*. 1990;24(10):952-3.
26. Bunney M, Nolan M, Buxton P, Going SM, Prescott RJ. The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin; a controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 1984;111(2):197-207.
27. Shridharani SM, Magarakis M, Manson PN, Singh NK, et al. The emerging role of antineoplastic agents in the treatment of keloids and hypertrophic scars: a review. *Ann Plast Surg*. 2010;64(3):355-61.
28. Omidvari S, Nezakatgoo N, Ahmadloo N, Mohammadianpanah M, Mosalaei A. Role of Intralesional Bleomycin in the Treatment of Complicated Hemangiomas: Prospective Clinical Study. *Dermatol Surg*. 2005;31(5):499-501.
29. Bodokh I, Brun P. Treatment of keloid with intralesional bleomycin. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123(12):791-4.
30. España A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatol Surg*. 2001;27(1):23-7.
31. Saray Y, Güleç AT. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. *Int J Dermatol*. 2005;44(9):777-84.
32. Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. 2006; 32(8):1023-30.
33. Aggarwal H, Saxena A, Lubana PS, Mathur RK, Jain DK. Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleomycin. *J Cosm Dermatol*. 2008;7(1):43-49.
34. Heller R, Jaroszeski MJ, Reintgen DS, Puleo CA, DeConti RC, Gilbert RA, et al. Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer*. 1998;83(1):148-57.
35. Kabel AM, Sabry HH, Sorour NE, Moharm FM. Comparative study between intralesional injection of bleomycin and 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Dermatol & Dermatol Surg* 2016;20(1):32-38