

# O Uso do Sulfato de Bleomicina no Tratamento de Cicatrizes Queloidianas

Nícia Rodrigues dos Santos Colucci<sup>1</sup>  
Talita Franco<sup>2</sup>

- 1] Professora Adjunta da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
2] Professora Titular da UFRJ.

Trabalho desenvolvido no Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ, síntese da Tese de Mestrado da autora.

Endereço para correspondência:

Nícia Rodrigues dos Santos Colucci

Av. das Américas, 500 – bl. 4 – cob 320  
Rio de Janeiro – RJ  
22640-100

e-mail: ncolucci@terra.com.br

**Descritores:** Quelóides; bleomicina; cicatrização.

## RESUMO

*As cicatrizes queloidianas podem ser tratadas clínica e/ou cirurgicamente, mas nem o uso de fármacos nem os procedimentos cirúrgicos, até então, as previnem ou curam.*

*A autora usou injeções intralesionais de bleomicina como uma nova forma de tratamento. A análise histopatológica anterior e posterior às infiltrações demonstra o efeito benéfico do uso da bleomicina, confirmado através da evolução clínica das lesões.*

*A pesquisa foi realizada em 15 pacientes tratados no Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro, entre fevereiro de 1998 e março de 2000.*

## INTRODUÇÃO

No processo normal de cicatrização das feridas, o metabolismo do colágeno apresenta um equilíbrio entre as fases de síntese (através da ação da prolina hidroxilase) e degradação (graças à atividade da collagenase)<sup>(1)</sup>.

Em alguns indivíduos, esse equilíbrio é rompido, resultando na proliferação de uma massa de tecido fibroso que se desenvolve após lesão na camada dérmica

da pele. O quelóide é caracterizado por elevação e extensão lateral às bordas da ferida, assumindo por vezes aspecto vegetante ou tumoral, móvel, não encapsulado. Apresenta alta taxa de recidiva após a extirpação e a regressão espontânea é rara. Prurido e dor estão presentes na maioria dos casos. Ulcerações são menos freqüentes, assim como a ocorrência de pequenas áreas de infecção, com drenagem por pequenos orifícios. Durante o período de maior ativida-

de da cicatrização, as lesões tendem a ser duras, avermelhadas ou violáceas e pequenos vasos sanguíneos podem ser observados em sua superfície. Com a evolução, o quelóide se torna menos tenso e vascularizado, mas permanece elevado e mais endurecido que o tecido normal. Pode surgir até 1 ano após o trauma e há casos de formação de quelóide a partir de lesões mínimas (picada de inseto) ou mesmo sem injúria aparente.

Embora as manifestações clínicas do quelóide sejam características, temos que diferenciá-lo das cicatrizes hipertróficas, que são também elevadas, vascularizadas, avermelhadas, duras, pruriginosas, dolorosas e mostram desenvolvimento precoce<sup>(2, 3)</sup>.

Trussler e Bauer<sup>(4)</sup>, em 1948, propuseram as seguintes distinções: “a cicatriz hipertrófica permanece confinada à área de injúria ou incisão da pele, enquanto o quelóide tende a invadir as estruturas da pele adjacente. A cicatriz hipertrófica se desenvolve por várias semanas ou meses e tende a regredir em seguida; o quelóide continua seu desenvolvimento de uma forma bizarra, nodulosa e não regride”.

O tratamento ideal para o quelóide ainda não foi estabelecido. A multiplicidade de fatores etiológicos associados ao surgimento de quelóides fez com que tenham sido tentadas várias modalidades de terapia, a saber: infiltração intralesional de acetoneido de triamcinolona<sup>(5)</sup> e dexametasona<sup>(6, 7)</sup>, hidrocortisona tópica<sup>(5)</sup>, radioterapia<sup>(8)</sup>, betaterapia<sup>(9)</sup>, compressão, cirurgia excisional simples ou associada a infiltração e/ou radioterapia, cirurgia combinada ao uso de hialuronidase prévia, uso de silicone creme ou gel adesivo<sup>(10)</sup>, laser<sup>(11)</sup>, crioterapia<sup>(12)</sup>, uso de interferon alfa e gama em injeção intralesional, inibidores da prolina, antifator de crescimento, minoxidil, pentoxifilina, entre outros<sup>(7, 8, 13, 14)</sup>.

O sulfato de bleomicina foi introduzido por Bodokh e Brun<sup>(15)</sup>, em 1996, como alternativa terapêutica para quelóides e cicatrizes hipertróficas, baseando-se em sua ação como inibidor da síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA).

Este trabalho relata nossa experiência com a infiltração intralesional de sulfato de bleomicina em cicatrizes queloidianas, com o intuito de promover a inibição da síntese exagerada de fibroblastos na pele. Além da observação clínica, foi feita a análise histopatológica das alterações promovidas no decurso do tratamento.

## MATERIAL E MÉTODO

Foram selecionados 15 pacientes atendidos pelo Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de fevereiro de 1998 a março de 2000. Foram excluídos os menores de 14 anos, mulheres grávidas ou em fase de aleitamento, pacientes portadores de doença de auto-agressão ou qualquer outra detectada nos exames solicitados.

O sexo predominante foi o feminino, com 60% dos pacientes estudados, sendo, na totalidade, pardos (73,3%) ou negros (26,7%). As lesões apresentavam período de evolução superior a um ano. Cem por cento dos pacientes queixavam-se de prurido e 93,3% referiam dor. As localizações pré-esternal e no lóbulo da orelha foram as mais encontradas e 26,7% referiram antecedentes familiares.

As lesões, mensuradas com paquímetro, variaram em volume, alcançando, a mais volumosa, 78 cm<sup>3</sup>.

Os tratamentos prévios já tentados podem ser vistos na Tabela I. Alguns pacientes haviam sido submetidos a mais de um tratamento.

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação que incluiu: exame físico, exames laboratoriais (bioquímica do sangue, urinálise) e exame radiológico do tórax. Foram colhidos fragmentos dos quelóides e de pequena área de pele sã adjacente, para avaliação anatomopatológica prévia. Nos quelóides muito grandes, a biópsia foi acompanhada de ressecção intralesional, para diminuir o tamanho da lesão e permitir melhor ação do medicamento.

A solução de sulfato de bleomicina, preparada pelo Serviço de Farmácia do hospital momentos antes da sua aplicação, era obtida diluindo-se 15 mg de sulfato de bleomicina 15 U + 5 ml de água estéril + 10 ml de solução de lidocaína a 1%, sem adrenalina, produzindo assim 1 mg de sulfato de bleomicina para 1 ml de solução. O volume de solução obtido de um mesmo frasco de sulfato de bleomicina é suficiente para utilização em 15 pacientes. Os pacientes eram agendados em conjunto de modo a não ser preciso estocar o material preparado.

A infiltração intralesional de sulfato de bleomicina era iniciada no momento da retirada dos pontos utilizados para fechamento da área biopsiada e realizada semanalmente, num total de até 7 infiltrações para cada

lesão, na dose de 1 mg/ml por sessão infiltrativa. Foram utilizadas seringas de 1 ml com agulha 13x3,8; 27,5 G. A punção da pele adjacente à lesão era feita a um ângulo aproximado de 30° a 45° e o líquido distribuído pela área da lesão escolhida, sempre a mesma a cada sessão. A profundidade da infiltração era mantida nos limites da derme.

Os pacientes eram liberados para as suas atividades normais, após alguns minutos de observação nas dependências do ambulatório.

Ao completar a primeira fase do tratamento, todos os pacientes foram submetidos à excisão total ou parcial da lesão e a peça cirúrgica encaminhada para exame anatomopatológico utilizando os seguintes métodos:

- ◆ *Hematoxilina-Eosina*, com o objetivo de se avaliar as alterações morfológicas observadas no tecido dérmico.
- ◆ *Tricrômico de Gomori*, para evidenciar detalhes de alterações presentes nas fibras colágenas.
- ◆ *Orceína de Una-Tanzer*, para evidenciar as fibras elásticas presentes na derme média e profunda.
- ◆ *Ferro-coloidal*, para avaliar a presença e distribuição dos mucopolissacarídeos intersticiais.
- ◆ *Picrosírius*, para revelar fibras colágenas e reticulares.

## RESULTADOS

Os achados na microscopia óptica<sup>(7, 16)</sup>, nos fragmentos da biópsia anterior às infiltrações de sulfato de bleomicina, podem ser agrupados da seguinte maneira (Tabela II e Figs. 1a e 2a).

Após as infiltrações, foram observados aspectos histopatológicos (Tabela III e Figs. 1b e 2b).

Foram necessárias, no máximo, sete

aplicações de sulfato de bleomicina para que se evidenciasse diminuição do volume da área infiltrada. Em 7 pacientes (46,7%), a diminuição do volume ocorreu já na 4ª sessão. Em 14 pacientes foi feita a excisão cirúrgica total das lesões.

Na avaliação subjetiva, todos os pacientes se mostraram motivados pelo tratamento, referindo diminuição do volume da área infiltrada e controle da recidiva. Na avaliação objetiva feita pela autora, foi observada diminuição do volume da lesão em todos os casos (100%). A diminuição da consistência do quelóide também ficou demonstrada em 100% dos casos, ocorrendo até a 4ª sessão. A abolição do prurido e da dor ocorreu em 11 pacientes tratados, já na 1ª sessão (Figs. 3-6).

**Tabela I**

Tratamento Anterior à infiltração	Número de Pacientes	Percentual
Cirurgia	9	60,0
Acetonido de Triancinolona	2	13,3
Hidro cortisona	6	40,0
Betaterapia	2	13,3
Silicone Gel	1	6,7

**Tabela II**

Histopatologia Anterior ao Tratamento	Sim	Não	%
Feixes de Fibras Colágenas Hialinizadas	14	-	100
Arcabouço Nodular	14	-	100
Fibra Elástica Diminuída	14	-	100
Fibra Reticulínea Intensa	5	9	35,7
Fibra Reticulínea Menos Intensa	9	5	64,3
Mucopolissacarídeos (Mucina) Aumentados	14	-	100
Fibroblastos Numerosos	3	11	22
Espessamento da Epiderme (Acantose)	14	-	100

**Tabela III**

Achados Histopatológicos após o Tratamento	Sim	Não	%
Hipocelularidade do Tecido Colágeno Dérmico	15	-	100
Hialinização Acentuada dos Feixes Colágenos	15	-	100
Atenuação do Arcabouço Nodular nas Áreas Proliferativas	9	6	60
Fibras Reticulínicas Menos Intensa	12	3	80
Fibras Reticulínicas Ausentes	1	14	6,7
Diminuição Relativa de Mucopolissacarídeos	4	11	27
Ausência de Fibras Elásticas	15	-	100
Manutenção do Espessamento da Epiderme	15	-	100

As complicações corresponderam a uma reação cutânea considerada como citotoxicidade da substância utilizada<sup>(17)</sup>, epidermólise (53,3%), hiperpigmentação (20%) e formação de bolhas (13%).

## DISCUSSÃO

Embora cicatrizes de má qualidade possam ocorrer em qualquer pessoa, o quelóide é uma forma pouco comum de cicatriz, característica de determinados pacientes, que resulta de uma complexa combinação de fatores etiológicos ainda não identificados completamente, independentemente na maioria das vezes do cirurgião e da técnica cirúrgica utilizada<sup>(18-20)</sup>.

Todas as técnicas propostas para o tratamento dos quelóides apresentam bons e maus resultados. Há pacientes que resistem a todos os tratamentos existentes e há os que se beneficiam com alguns e não com outros. Essa comparação é possível porque, geralmente, o formador habitual de quelóides é submetido a formas diferentes de tratamento até encontrar, ou não, a que melhor resultado lhe oferece e que varia de paciente para paciente.

Em nosso Serviço, em 20 anos, quelóides têm sido tratados por infiltrações com hidrocortisona ou triancinolona, betaterapia, cirurgia ou combinações de vários métodos terapêuticos, observando-se acentuado índice de recidivas.

A publicação, em 1996, do trabalho de Bodokh<sup>(15)</sup>, que utiliza a infiltração do sulfato de bleomicina, pa-

receu-nos uma nova e interessante opção<sup>(21, 22)</sup>. Em relação a outras modalidades terapêuticas, o custo se mostrou reduzido, tanto pela reunião dos pacientes num só grupo, utilizando 1 frasco de solução subdividido em 15 doses, quanto ao sulfato de bleomicina estar disponível em hospitais públicos.

Selecionamos para a pesquisa 15 pacientes com lesão há mais de 1 ano, dos quais 10 já haviam sido submetidos a tratamento prévio, sem sucesso.

Não é fácil realizar uma pesquisa com esse tipo de pacientes. As muitas desilusões que já tiveram com várias formas de tratamento os tornam descrentes e prontos para desistir, se o resultado não se manifestar rapidamente ou não corresponder a suas expectativas.

De 31 pacientes inicialmente selecionados, terminamos com 15 (48,3%). Dentre os desistentes, 14 chegaram a iniciar o tratamento, abandonando-o entre a 3ª e 4ª sessões, pois desejavam resultados mais rápidos, e dois pacientes não aceitaram o longo período de espera para a liberação do projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa, além de manifestar o receio de que as complicações pudessem incluir alopecia e anemia grave.

As complicações durante o período de infiltrações foram: hiperpigmentação, formação de bolhas e epidermólise do quelóide. Essas mesmas complicações foram referidas por Bodokh, em seu trabalho original<sup>(15)</sup>.

Embora a proposta inicial não fosse a de excisar totalmente as lesões, a evolução clínica favorável, com diminuição do prurido e da dor, além de evidente regressão do volume, indicaram a opção cirúrgica. Para isso contribuiu, também, o desejo dos pacientes, estimulados pela melhora.

Os achados histopatológicos das biópsias anteriores às infiltrações do sulfato de bleomicina evidenciaram resultados semelhantes aos encontrados por outros autores<sup>(14, 16, 18)</sup>. Assim, as fibras colágenas do tecido de granulação arranjam-se em feixes hialínicos na cicatriz normal. No quelóide, ao contrário, apresentam padrão nodular até atingir a forma de bandas ou

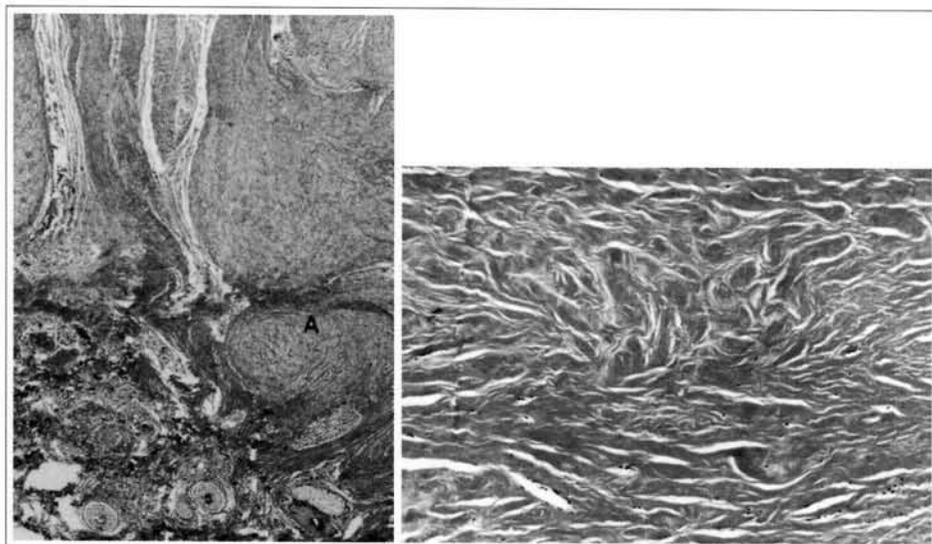


Fig. 1 – a) Na fase anterior ao tratamento, observa-se a disposição nodular das fibras colágenas (A). Tricrômico de Gomori (x40). b) Após o uso da bleomicina vê-se acentuada hipocelularidade, hialinização e desorganização do tecido conjuntivo, na porção central do quelóide. Tricrômico de Gomori (x100).

feixes espessos, compactados e hialinizados. Quando o nódulo de condensação colágena toma a derme papilar, a epiderme pode se apresentar sobrelevada. Quelóides maduros têm feixes colágenos marcadamente espessos e hipereosinofílicos, com poucas fibras elásticas e poucas estruturas anexas.

Em 9 de nossos pacientes (60%), a redução do volume da cicatriz queloidiana, após as infiltrações com o sulfato de bleomicina, coincidiu com os achados histopatológicos de modificação do padrão nodular, característico dessas lesões, e que era observado, na fase anterior ao tratamento, em todos os 15 pacientes estudados.

A hipocelularidade, em especial, identificada pela ausência de núcleos, a hialinização acentuada dos feixes colágenos, a ausência de fibras elásticas e reticulínicas em 100% dos casos, a diminuição dos mucopolissacarídeos ácidos intersticiais, assim como a modificação do padrão proliferativo do tecido fibroso em 9 casos, são evidências morfológicas da grande alteração produzida no aspecto estrutural das lesões após o tratamento e correlacionam-se com a perda da consistência endurecida habitualmente observada nessas lesões.

Realizamos infiltrações de controle nas áreas manipuladas por descolamentos para fechamento das lesões operadas, na tentativa de inibir a reativação dos eventos que promovem a hipertrofia cicatricial.

As recidivas encontradas em 4 pacientes (26,7%) corresponderam aos que não compareceram regularmente às sessões de controle pós-operatório e, entre eles, a paciente que interrompeu o tratamento durante a gestação e aleitamento.

Mantivemos os pacientes em observação por um período de 15 meses, até março de 2000, e embora saibamos que esse tempo possa ser considerado pouco para conclusões definitivas, os resultados obtidos são animadores e deve-se estimular a continuação das pesquisas.

## CONCLUSÕES

1. A infiltração Intralesional de Sulfato de Bleomicina para o tratamento de cicatrizes queloidianas mostrou-se eficaz na diminuição do prurido, da dor e, principalmente, do volume da lesão,

com boa tolerância à medicação. O fato de as recidivas terem ocorrido num percentual reduzido corrobora essa opinião.

2. O tratamento possibilitou a redução no percentual de recidivas (26,7%), no espaço de 12 meses, comparado com outros procedimentos realizados nos pacientes.
3. As lesões de menor volume apresentaram melhores resultados.
4. As lesões volumosas deverão ser reduzidas previamente à infiltração, para atingir o mesmo resultado com menor morbidade.

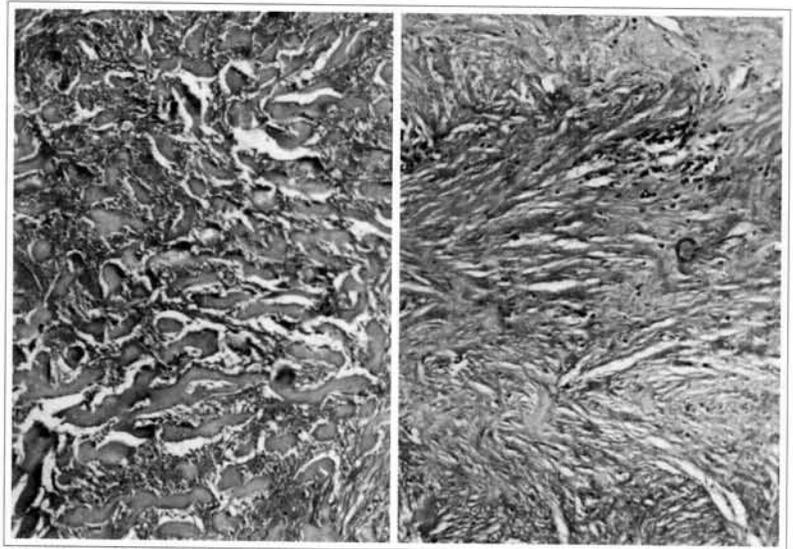


Fig. 2 – a) Antes do uso da bleomicina. b) Após o tratamento, observa-se redução acentuada dos mucopolissacarídeos e modificação do padrão proliferativo do tecido fibroso. Ferro coloidal (x400).

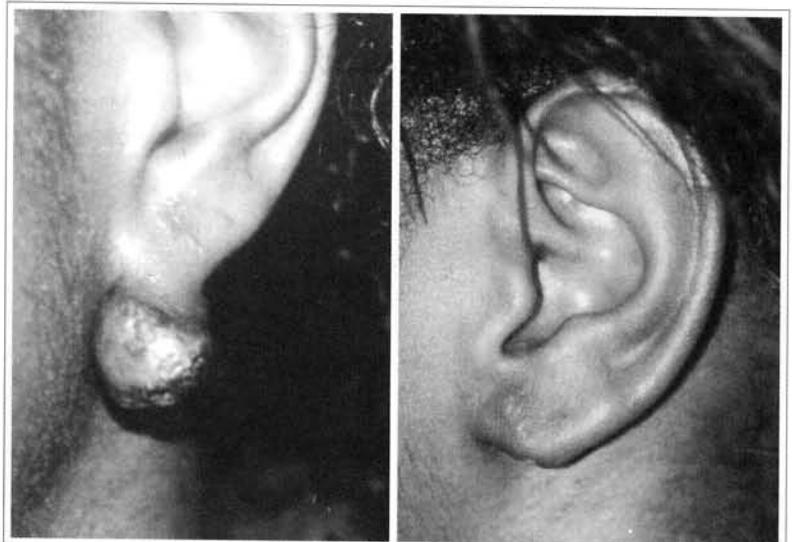


Fig. 3 – Quelóide de lóbulo da orelha em perfuração para uso de brinco: a) Pré-infiltração. b) Doze meses após a infiltração com bleomicina e ressecção intralesional.

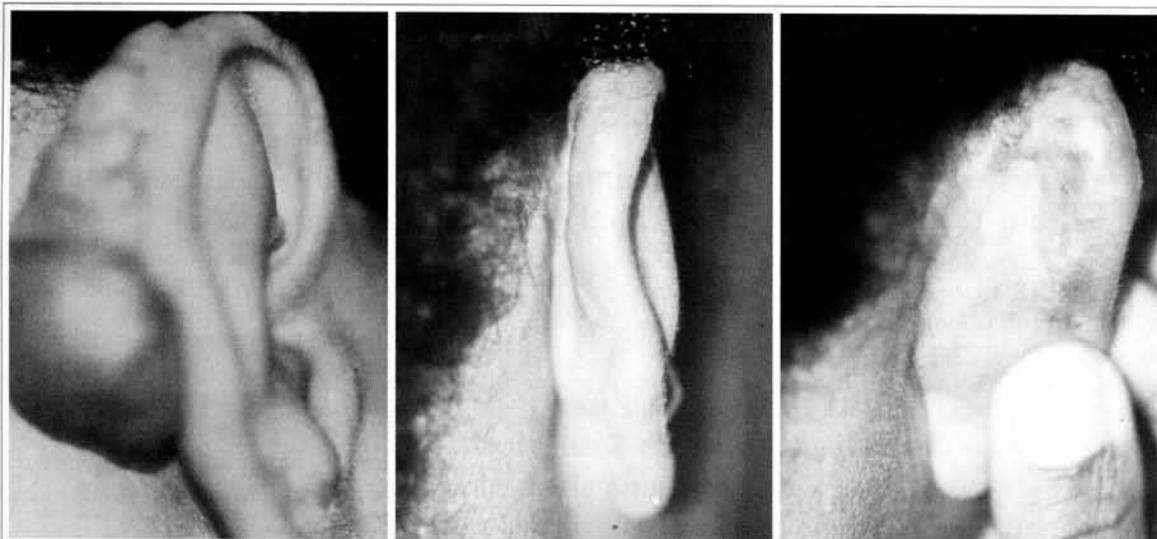


Fig. 4 – Quelóide retroauricular em cicatriz de cirurgia para orelha em abano: a) Antes da infiltração. b, c) Doze meses após a infiltração com bleomicina e ressecção intralesional.

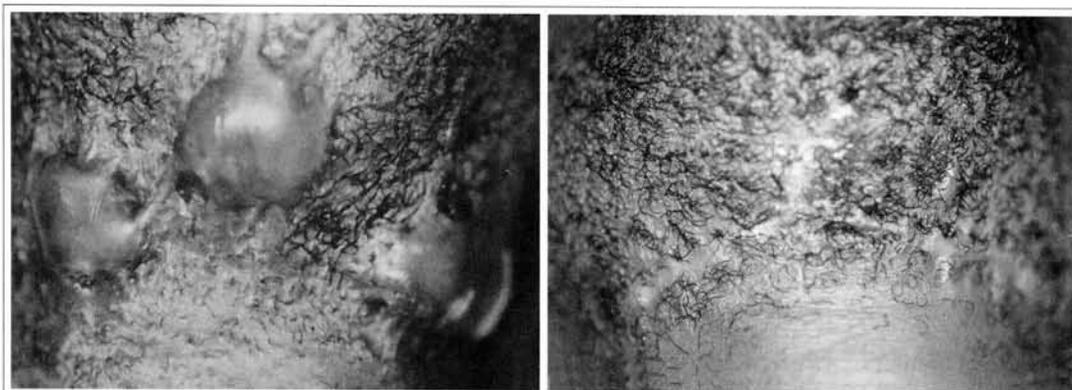


Fig. 5 – Quelóide submentoniano em lesões durante o barbear: a) Antes da infiltração. b) Doze meses após a infiltração com bleomicina e ressecção intralesional.

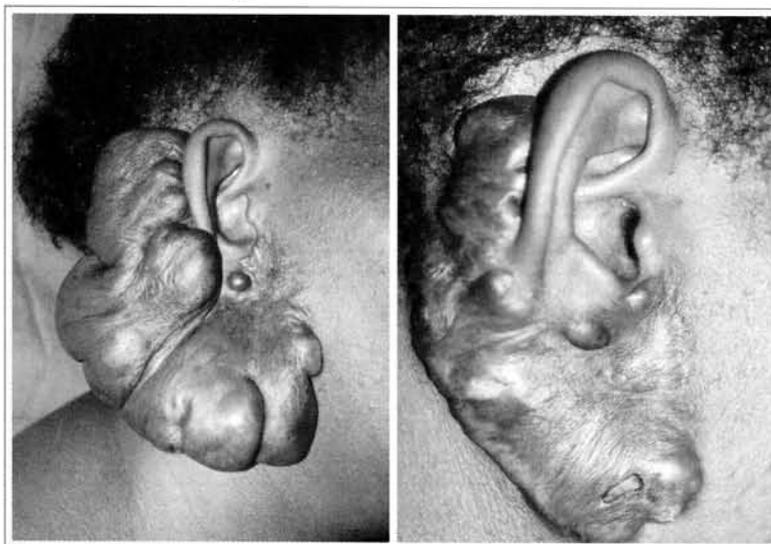


Fig. 6 – Lesão extremamente agressiva a partir de perfuração para uso de brinco. Nesta paciente foi feita apenas a infiltração de bleomicina, observando-se acentuada regressão e amolecimento da lesão. a) Pré-tratamento. b) Após 6 infiltrações. Não foi feita nenhuma ressecção. A cicatriz que se vê no contorno lateral da lesão era de uma ressecção, feita anteriormente às infiltrações, e que foi seguida de recidiva

## BIBLIOGRAFIA

1. Peacock EEJR. Inflammation and cellular response to injury in wound healing. 30 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1984.
2. Datubo-Brown DD. Keloids: a review of the literature. *Br J Plast Surg.* 1990; 43:70-7.
3. Ketchum LD, Cohen IK, Masters FW. Hypertrophic scars and keloids: a collective review. *Plast Reconstr Surg.* 1974; 53:140-54.
4. Trussler HM, Bauer TB. Keloids and hypertrophic scars. *Arch Surg.* 1948; 57(4):539-52.
5. Ketchum LD, Robinson DW, Masters FW. Follow-up on treatment of hypertrophic scars and keloids with triamcinolone. *Plast Reconstr Surg.* 1971; 48:256-9.
6. Asboe-Hansen G, Brodthagen H, Zachariae L. Treatment of keloids with topical injections of hydrocortisone acetate. *Arch Dermat & Syph.* 1956; 73:162-5.
7. Colucci NRS. Estudo histopatológico do efeito da infiltração de bleomicina no tratamento das cicatrizes hipertróficas e queloidianas [Tese]. 2000. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
8. Alhady SM, Sivananthrajah K. Keloids in various races: a review of 175 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1969; 44(6):564-6.
9. Barron JN. Essai de prévention des cicatrices chéloïdiennes par l'emploi des rayons bêta. *Ann Chir Plast.* 1956; 32:29.
10. Gold MH. A controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30:506-7.
11. Henning JPH, Roskam Y, Van Gemert MJC. Treatment of keloids and hypertrophic scars with an argon laser. *Lasers in Surg. Med* 1986; 6:72-5.
12. Muti E, Ponzio E. Cryotherapy in the treatment of keloids. *Ann Plast Surg.* 1983; 3:227-32.
13. Bloch EF, Hall MG, Denson MJ, Slay-Solomon V. General immune reactivity in keloid patients. *Plast Reconstr Surg.* 1984; 73(3):448-51.
14. Cosman B, Crikelair GE, Ju DMC, Gaulin JC, Lattes R. The surgical treatment of keloids. *Plast Reconstr Surg.* 1961; 27:335-58.
15. Bodokh I, P Brun. Traitement des chéloïdes par infiltrations de bléomycine. *Ann Dermatol Venereol.* 1996; 123:791-4.
16. Hunter JAA, Finlay JB. Scanning electron microscopy of normal human scar tissue and keloids. *Br J Surg.* 1976; 63: 826-30.
17. Bennett JM, Reich SD. Bleomycin. *Ann Intern Med.* 1979; 90: 945-8.
18. Calnan JS, Copenhagen HJ. Autotransplantation of keloid in man. *Brit J Surg.* 1967; 54:330-5.
19. Glücksmann A. Local factors in the histogenesis of hypertrophic scars. *Brit J Plast Surg.* 1951; 4:88-103.
20. Yagi KI, Daffalla AA. Does an immune reaction to sebum in wounds cause keloid scars? Beneficial effect of desensitisation. *Br J Plast Surg.* 1979; 32:223-5.
21. Manz LA, Pelachyk JM. Bleomycin-lidocaine mixture reduces pain of intralesional injection in the treatment of recalcitrant verrucae. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25(3):524-6.
22. Vanhooteghem O, Song M. Place de la bléomycine intralésionnelle dans le traitement des verrues. *Ann Dermatol Venereol.* 1996; 123:53-8.