

# Cicatrização

## Introdução à Cicatrização e Sua Importância em Cirurgias

A cicatrização é um tema central e relevante não apenas para a cirurgia plástica, mas para qualquer especialidade cirúrgica. A compreensão de sua fisiologia é essencial para o manejo de traumas, feridas e procedimentos cirúrgicos, permitindo uma abordagem terapêutica mais eficaz. Esse conteúdo aborda a importância de compreender as fases e mecanismos da cicatrização, especialmente para minimizar complicações pós-operatórias e promover o melhor desfecho estético e funcional para os pacientes.

As cicatrizes afetam milhões de pessoas no mundo todo, incluindo vítimas de guerras e acidentes. Essas marcas físicas, como se observa em pacientes queimados, causam profundo sofrimento e podem levar a situações de constrangimento e exclusão social, como, por exemplo, de um adolescente com queimaduras extensas que sofre bullying. A necessidade de tratar adequadamente essas cicatrizes é evidente, pois, além de seu impacto estético, elas podem levar a complicações sérias, especialmente em casos de cirurgia abdominal, onde cicatrizes mal tratadas podem se abrir e comprometer a recuperação do paciente.

Entre os casos mais complexos estão os pacientes queimados, que geralmente apresentam cicatrizes extensas e desafiadoras, demandando intervenções cuidadosas.

É crucial diferenciar cicatrizes comuns de queloides, pois cada tipo demanda abordagens distintas. Enquanto cicatrizes podem se apresentar alargadas ou hiperocrômicas, especialmente em pacientes de pele mais escura, o quelóide possui características próprias: é uma cicatriz espessa, dolorosa e pruriginosa, que pode crescer além dos limites da ferida original. Essa distinção é essencial para um tratamento adequado e evita intervenções desnecessárias em cicatrizes que não apresentam características de queloides.

## **A Regeneração versus Cicatrização nos Vertebrados**

Os vertebrados inferiores, como as salamandras, têm a capacidade de regenerar tecidos, criando novos membros em casos de amputação. No entanto, nos vertebrados superiores, incluindo humanos, o processo natural de cura é a cicatrização, não a regeneração. Alguns tecidos, como o fígado, apresentam capacidade regenerativa limitada, sendo capaz de se regenerar após uma lesão aguda, mas passando a cicatrizar em casos crônicos, como na cirrose. Assim, a cicatrização é o mecanismo predominante no reparo dos tecidos humanos.

Um aspecto fascinante da cicatrização é a capacidade do feto de reparar feridas sem formar cicatrizes, um fenômeno que ocorre até aproximadamente a 24ª semana de gestação. Esse processo regenerativo, possivelmente relacionado ao líquido amniótico, tem levado à realização de cirurgias fetais em algumas condições, como o lábio leporino, na tentativa de evitar a formação de cicatrizes e oferecer ao bebê uma recuperação completa e sem deformidades após o nascimento.

## As Fases da Cicatrização

A cicatrização é um processo complexo e dinâmico que envolve uma interação constante entre células, matriz extracelular e mediadores humorais, tudo isso ocorrendo ao mesmo tempo. Didaticamente, dividimos a cicatrização em três fases: **inflamatória**, **fibroplásica** e **de maturação**. A fase inflamatória inicia-se imediatamente após o trauma, alcançando seu pico em dois a três dias e então diminuindo. A fase fibroplásica ocorre em seguida, de modo que o colágeno começa a ser produzido, atingindo o pico entre o terceiro e o sétimo dia e finalizando entre o 14º e o 21º dia. Por fim, com sete dias, começa a fase de maturação, que se estende por até dois anos, com um pico em seis meses. Em algum momento, eu tenho as três fases acontecendo no mesmo processo.

### Fase Inflamatória: O Início da Resposta ao Trauma

Logo após um trauma, como um corte, o organismo inicia a fase inflamatória, na qual o processo de coagulação é ativado para conter o sangramento. Durante essa fase, células específicas, como os neutrófilos, migram para o local da ferida para combater infecções e remover tecidos danificados. Em feridas contaminadas, a presença de pus indica a tentativa do organismo de controlar e eliminar as bactérias.

O sistema monócito-macrófago desempenha um papel central na coordenação do processo de cicatrização. Após a fase inicial, os macrófagos entram em ação, auxiliando na remoção de restos celulares e na secreção de fatores de crescimento que promovem a regeneração tecidual. O macrófago vai estimular o **fibroblasto**, responsável pela produção de colágeno, elemento estrutural essencial na cicatrização. Os **linfócitos** também têm um papel importante, interagindo e regulando a atividade dos fibroblastos. Com a ativação da cascata de coagulação, as **plaquetas** se tornam protagonistas, ao

mesmo tempo em que **neutrófilos** e **queratinócitos** entram em ação para epitelizar o tecido lesionado. Durante todo o processo, os **monócitos/macrófagos** e **células endoteliais** trabalham na formação de novos vasos sanguíneos e na remodelação tecidual.

A fase inicial da cicatrização começa com a **coagulação**, desencadeada por uma lesão que ativa as vias extrínseca e intrínseca do sistema de coagulação. A fibrina é formada, criando uma rede que estabiliza o coágulo e permite a deposição de sangue, incluindo neutrófilos, leucócitos, hemácias e plaquetas. Esse coágulo age como uma barreira inicial contra a perda de sangue, enquanto as plaquetas liberam fatores essenciais para o processo de cicatrização. Dentre esses fatores, o **fator de crescimento derivado da plaqueta (PDGF)** é crucial e permanece ativo por cerca de 36 horas, regulando a resposta inflamatória inicial e promovendo a formação da cicatriz. O PDGF está presente nas plaquetas; contudo, ele não é produzido, sendo sua liberação autolimitada.

Após uma lesão vascular, ocorre uma resposta de **vasoconstrição imediata**, reduzindo o fluxo sanguíneo para limitar a hemorragia. Além disso, essa vasoconstrição permite a marginalização dos leucócitos e, conseqüentemente, a sua **diapedese**. Em um segundo momento, com a liberação de **aminas vasoativas**, como **histamina** e **serotonina** – produzidas principalmente pelos mastócitos –, inicia-se o processo de **vasodilatação**, facilitando a migração de células imunológicas, incluindo os neutrófilos, através da parede vascular. Esse efeito de vasodilatação, promovido pela histamina e serotonina, é breve, durando cerca de 30 minutos, mas é suficiente para permitir a entrada das células de defesa.

Os **neutrófilos** são as primeiras células a chegar à área da lesão, atraídas pelo PDGF. Seu papel primário é remover debris, tecidos necróticos, bactérias e outros corpos estranhos, atingindo um pico de atividade entre o primeiro e o segundo dia após a lesão.

Quando o organismo não mais necessita dos neutrófilos, eles são eliminados, preparando o terreno para as fases subsequentes da cicatrização.

## **Função das Citocinas e Fatores de Crescimento**

A cicatrização é modulada por uma série de **citocinas** e **fatores de crescimento**, que variam em tamanho e função. As citocinas são pequenas moléculas de baixo peso molecular, enquanto os fatores de crescimento possuem estrutura maior e mediam a cicatrização de forma mais intensa. As primeiras citocinas liberadas após o trauma incluem **histamina** e **serotonina**, seguidas por **bradicinina**, com uma ação mais prolongada (até 6 horas), que mantém a vasodilatação necessária para a entrada de células imunes.

Com o avanço da resposta inflamatória, começam a ser introduzidas outras substâncias específicas, como a **leucotaxina**. Essa substância desempenha um papel crucial na quimiotaxia, atraindo leucócitos para o local da lesão.

## **A Importância das Prostaglandinas e Leucotrienos**

Entre as citocinas mais importantes na cicatrização estão as **prostaglandinas** e **tromboxanos**. Estas substâncias, derivadas das membranas celulares danificadas, são produzidas por ação da enzima fosfolipase e desempenham um papel versátil, promovendo tanto vasodilatação quanto vasoconstrição, conforme a necessidade do organismo. Elas também aumentam a permeabilidade vascular e estimulam fibroblastos e células endoteliais a produzir colágeno e novos vasos, fundamentais para o reparo tecidual.

As **linfocinas** e **interleucinas** desempenham papéis essenciais na resposta inflamatória, cada uma contribuindo de maneira específica para a ativação celular e o reparo tecidual. As linfocinas, substâncias produzidas pelos linfócitos, exercem função estimuladora sobre os fibroblastos, incentivando-os a participar ativamente do processo de cicatrização e regeneração tecidual. Da mesma forma, as interleucinas, que são produzidas por células do sistema fagocitário mononuclear, também agem na estimulação dos fibroblastos. Juntas, essas substâncias asseguram que os fibroblastos sejam ativados e que proliferem no local da lesão, promovendo a formação de tecido de cicatrização.

Nos primeiros dias após a lesão, especialmente entre o segundo e o terceiro dia, ocorre uma rápida proliferação de fibroblastos no local da lesão. Esse aumento é inicialmente estimulado pelas aminas vasoativas e, posteriormente, pelos fatores de crescimento, resultando em uma elevação das atividades mitóticas dos fibroblastos. Com a ativação desses fatores, os fibroblastos começam a sintetizar colágeno, elemento estrutural essencial para a recuperação da integridade tecidual e o aumento da resistência da área lesionada.

## **Fase de Fibroplasia e Formação do Tecido de Granulação**

Após a fase inicial de coagulação e inflamação, inicia-se a **fase de fibroplasia**, que atinge seu pico entre o terceiro e o sétimo dia e pode durar até três semanas, dependendo do tipo de ferida. Nessa etapa, os fibroblastos aumentam em quantidade, estimulados pelas citocinas e fatores de crescimento, promovendo a produção de colágeno. A formação do tecido de granulação, caracterizado por uma aparência vermelha e sangrante, é um sinal visível desse estágio. Esse tecido de granulação consiste

principalmente de colágeno, matriz extracelular e novos vasos, e é crucial para preencher a área lesada.

Os **macrófagos** desempenham um papel central na cicatrização durante a fase de fibroplasia. Eles são responsáveis pela produção de diversos fatores de crescimento, como o PDGF, TGF, fator de crescimento epitelial (EGF), IGF e fator de crescimento de fibroblastos (FGF). Esses fatores regulam a proliferação celular, angiogênese e síntese de colágeno, sendo os macrófagos verdadeiros "maestros" do processo de cicatrização. Além disso, os macrófagos apresentam uma atividade antimicrobiana e fagocítica, eliminando tecidos mortos e bactérias na área lesada.

## **Tipos e Funções dos Macrófagos na Resposta Imune**

Os **macrófagos** exercem papel central no processo inflamatório e na cicatrização, com diferentes subtipos que desempenham funções específicas no local da lesão. Ao todo, identifica-se cinco tipos de macrófagos, cada um com especializações que contribuem para a resposta imunológica e o reparo tecidual.

O primeiro tipo é o macrófago fagocitário, que atua diretamente na remoção de tecidos mortos e danificados, realizando a **fagocitose**. Esse macrófago não apenas limpa a área, mas também combate organismos invasores, como bactérias, desempenhando uma função antimicrobiana importante no controle da infecção.

Além de sua função fagocitária, os macrófagos são responsáveis pela produção de **fatores de crescimento**, moléculas que promovem a regeneração dos tecidos danificados. Esses fatores estimulam a proliferação celular e auxiliam na formação de

novos vasos sanguíneos, facilitando o transporte de nutrientes e células de defesa para o local lesionado. Os macrófagos também têm capacidade de ativar citocinas, substâncias que coordenam e regulam a resposta inflamatória e imune.

Os macrófagos são categorizados em duas grandes classes funcionais: o macrófago **inflamatório** e o **responsivo**. O macrófago inflamatório é especializado na destruição de bactérias e eliminação de tecidos necróticos, essenciais para o controle inicial da infecção e limpeza do local da lesão. Em contraste, o macrófago responsivo é focado na produção de fatores de crescimento e outros mediadores que impulsionam a reparação tecidual, promovendo a recuperação da área lesionada.

## **Fatores de Crescimento e Seus Mecanismos de Ação**

Os **fatores de crescimento** são polipeptídeos de grande peso molecular que desempenham papel essencial no controle do crescimento, diferenciação e metabolismo celular. Esses fatores atuam em receptores específicos presentes nas células, desencadeando diversas reações bioquímicas que promovem suas atividades celulares. Dentre as funções desempenhadas pelos macrófagos, destaca-se a produção de fatores de crescimento.

Cada fator de crescimento pode ser denominado de acordo com sua origem ou função. Por exemplo, o **fator de crescimento derivado da plaqueta** (PDGF) é originado das plaquetas, enquanto o **fator de crescimento epitelial** (EGF) age principalmente sobre o tecido epitelial. Além disso, esses fatores podem ser classificados pela sua ação, como o tipo **insulinalike**, que desempenha um papel energético na célula, ou o **fator de crescimento transformador** (TGF), que modifica o estado celular, promovendo diferentes atividades biológicas.

Os fatores de crescimento possuem ampla aplicabilidade, incluindo a **proliferação celular**, **quimiotaxia**, eliminação de células inflamatórias desnecessárias (como neutrófilos), **angiogênese**, e estímulo à produção de colágeno, além da formação de tecidos. Por exemplo, o PDGF é liberado pelas plaquetas em resposta inicial, enquanto os macrófagos continuam a sintetizar diversos fatores necessários para a progressão da cicatrização.

## **Efeitos Autócrino, Parácrino e Endócrino**

Os fatores de crescimento podem agir por diferentes mecanismos: **autócrino**, onde a célula estimula a si mesma para se multiplicar; **parácrino**, quando uma célula promove a multiplicação de uma célula vizinha, como ocorre com fibroblastos; e **endócrino**, em que a sinalização de um fator é transmitida a uma célula distante, promovendo efeitos em outras partes do organismo, como no caso da mobilização de energia.

Além de estimular o crescimento, alguns fatores de crescimento também podem inibir a proliferação celular, desempenhando, portanto, uma função reguladora no controle da multiplicação e diferenciação celular.

## **Principais Fatores de Crescimento e Suas Funções**

O **PDGF** é o fator derivado das plaquetas é encontrado dentro do grânulos alfa das plaquetas. Embora as plaquetas não produzam o fator, elas o liberam, sendo que macrófagos e células endoteliais também podem sintetizá-lo. O PDGF é fibrótico,

promovendo a proliferação de fibroblastos, miofibroblastos e células inflamatórias, essenciais na resposta de cicatrização.

Outro exemplo de fator de crescimento é o **VEGF** (fator de crescimento do endotélio vascular), que, ao estimular o endotélio vascular, promove a angiogênese, essencial para o reparo tecidual. Este fator possui sete subtipos e é amplamente utilizado em pesquisas para avaliar a cicatrização de tecidos, especialmente em estudos experimentais.

O **TGF** (fator de crescimento transformador) é outro fator crucial na cicatrização e é liberado principalmente pelos monócitos e macrófagos, mas contém as mesmas características que o PDGF. O TGF tem três subtipos principais, com o **TGF-alfa** promovendo a epitelização e a cobertura das feridas; o **TGF-beta** desempenhando funções similares ao PDGF; e o **BMP** (proteína morfogenética óssea), que estimula a formação óssea. Esses fatores não possuem um receptor próprio, eles agem no receptor do fator de crescimento fibroblástico (FGF). ao estimular o colágeno e inibir a resposta inflamatória, desempenham papel essencial na modulação do processo cicatricial.

O **TGF-beta** exerce funções fundamentais no processo de cicatrização, possuindo efeitos similares aos do **PDGF**, mas com um papel distinto no ciclo de reparo tecidual. Produzido, principalmente, pelos **macrófagos**, o TGF-beta é uma citocina multifuncional que desempenha uma série de funções na regeneração e homeostase dos tecidos.

O principal efeito do TGF-beta é a **síntese de colágeno e a formação de matriz extracelular**, elementos cruciais na reparação tecidual após lesões. Essa citocina atua diretamente na produção de **colágeno**, que é o principal componente da matriz extracelular e fundamental para a recuperação da integridade do tecido danificado. Além disso, o TGF-beta também favorece a formação de novos vasos sanguíneos, o que é

essencial para garantir a **oxigenação adequada** dos tecidos durante o processo de reparo.

Outro aspecto importante do TGF-beta é sua capacidade de **inibir a resposta inflamatória**, um mecanismo que ajuda a evitar a formação de cicatrizes excessivas ou fibrose, promovendo uma cicatrização equilibrada. Ao exercer esse efeito imunomodulador, o TGF-beta contribui para uma transição eficiente entre a fase inflamatória e a fase proliferativa da cicatrização.

## **Inovações e Aplicações Clínicas Futuras**

Com a evolução da biotecnologia, é esperado que a manipulação de cicatrizes com o TGF, tanto para melhorar quanto para controlar o desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas e queloides, torne-se uma realidade clínica em um futuro próximo. Já em estudos experimentais, o TGF tem sido usado para tratar defeitos ósseos, como demonstrado no uso do BMP em pacientes com fraturas, estimulando a regeneração óssea. Embora não disponível comercialmente no Brasil devido a restrições legais, o BMP é utilizado em outros países para induzir o crescimento ósseo.

## **Outros Fatores de Crescimento Importantes na Epitelização**

O **EGF** e o **TGF-alfa** estimulam o crescimento de células epiteliais e queratinócitos, sendo essenciais para a epitelização de feridas. O EGF, produzido artificialmente e comercializado como Epifactor, é uma opção para auxiliar na cicatrização de lesões cutâneas. Além disso, o **IGF** (fator de crescimento semelhante à insulina), também chamado de somatomedina, aumenta a oferta calórica na área da ferida, promovendo o

armazenamento de glicogênio e síntese de proteínas, essencial para a recuperação de tecidos e fortalecimento ósseo. O hormônio antagônico a ele é o GH.

O **fator de crescimento fibroblástico** (FGF), também produzido pelo sistema monócito-macrófago, estimula os fibroblastos a produzirem colágeno e matriz extracelular, essenciais para o suporte estrutural do tecido. Entre os subtipos, o **KGF** (fator de crescimento do queratinócito) é particularmente importante na promoção da epitelização, junto com o PDGF, TGF-alfa e IGF, formando um conjunto de fatores indispensáveis para a restauração da integridade da pele.

Os fatores de crescimento desempenham um papel insubstituível na regeneração tecidual e cicatrização, possibilitando uma gama de efeitos terapêuticos e de pesquisa. Desde a aplicação de PDGF e IGF até a possível reintrodução do BMP no Brasil, esses fatores contribuem de maneira decisiva para o avanço das terapias de reparo tecidual, com destaque para seu papel na epitelização e formação óssea.

## **Formação e Cicatrização de Tecido de Granulação**

Durante o processo de cicatrização, uma sequência de eventos complexos ocorre para restaurar a integridade do tecido lesionado. Inicialmente, o estímulo do TGF (fator de crescimento transformador) induz o crescimento de endotélio na área da lesão. Esse crescimento é essencial, pois contribui para a formação de novos vasos sanguíneos dentro da ferida, um processo crítico para a reparação tecidual. Esses vasos, juntamente com a matriz e o colágeno depositado, formam o chamado **tecido de granulação**. Esse tecido apresenta uma aparência característica, com coloração vermelha e brilhante, e é constituído por células, colágeno e vasos que servem de base para a cicatrização.

Dentro do tecido de granulação, uma célula especializada chamada **miofibroblasto** desempenha um papel crucial. Sua principal função é reduzir o tamanho da ferida e aumentar a força tênsil da área afetada. Esse processo, que visa diminuir o defeito, inicia-se por volta do oitavo dia após a lesão, quando a atividade celular começa a diminuir. Com aproximadamente 15 a 20 dias, a produção de colágeno é interrompida, e a fase de reparação tecidual atinge um estágio avançado de maturação.

## **Produção e Função do Fibroblasto**

O fibroblasto é uma célula essencial na síntese do colágeno e de outras substâncias fundamentais para a cicatrização. Por volta do quinto dia após a lesão, atinge um pico de atividade, produzindo uma matriz gelatinosa composta por água, eletrólitos e mucopolissacarídeos. Essa matriz serve como um suporte estrutural onde o colágeno será depositado.

O **colágeno**, principal proteína estrutural do organismo, é formado por uma rede complexa de cadeias de aminoácidos, que desempenham um papel essencial na manutenção da integridade e resistência dos tecidos. A formação do colágeno ocorre a partir de uma sequência específica de três aminoácidos: **prolina**, **glicina** e **hidroxiprolina**, ou, alternativamente, **lisina**, **glicina** e **hidroxilisina**. Essas sequências são fundamentais para a construção das cadeias que, ao se organizarem, formam as diferentes formas do colágeno.

A formação de duas cadeias alfa-1, que é com a prolina, e uma cadeia alfa-2, com a lisina. Quando eu formo essas 3 cadeias, eu formo o colágeno.

O processo de síntese do colágeno começa com a formação do **procolágeno**, que consiste em uma única cadeia de aminoácidos. Essa estrutura inicial é posteriormente modificada, quando duas cadeias de tipo alfa-1 se associam a uma cadeia alfa-2, formando o **procolágeno**. Este é o estágio precursor da formação do colágeno funcional. Quando o procolágeno se organiza em uma estrutura helicoidal, dando origem à forma característica do colágeno, ele é denominado **trofocolágeno**.

No processo de secreção, o trofocolágeno, ainda dentro do fibroblasto, sofre um processo de hidroxilação que quebra as ligações de **hidrogênio (HOH)**, essencial para sua estabilização. Após essa modificação, o trofocolágeno é secretado para fora do fibroblasto, onde passa a ser conhecido como **colágeno**, assumindo a forma de **filamentos, fibrilas e fibras**. Essas estruturas são fundamentais para a formação das diversas estruturas que compõem os tecidos conjuntivos, conferindo a eles resistência, elasticidade e funcionalidade.

## **Epitelização e Cicatrização de Feridas: Mecanismos e Desafios Clínicos**

O epitélio funciona como uma **barreira seletiva** que regula a troca de substâncias entre o meio interno e externo, protegendo o organismo contra a entrada de microrganismos e substâncias tóxicas, favorecendo também a regulação da **homeostase**.

A **epitelização** é um processo essencial no ciclo de cicatrização de feridas, no qual as células epiteliais proliferam e migram para cobrir a área danificada. Esse processo age, por exemplo, na cura de **feridas de espessura parcial**, que são lesões que não afetam todas as camadas da pele (derme incompleta) e a sua reparação é corroborada pelos anexos epiteliais – como folículos pilosos e glândulas sebáceas. Cabe ressaltar que o

processo de epitelização ocorre em várias etapas sendo elas: **desdiferenciação, mitose, migração e inibição de contato.**

O mecanismo inicial desse processo de epitelização ocorre quando uma ferida, logo após o corte, forma uma crosta composta de plasma ressecado, que desempenha um papel temporário na proteção da ferida. Contudo, essa crosta pode dificultar a epitelização, uma vez que impede o crescimento das células epiteliais. A remoção dessa crosta é, portanto, um indicativo de que o processo de epitelização já avançou, permitindo que as células epiteliais se desloquem em direção ao centro da ferida. O movimento das células epiteliais é descrito como um efeito centrípeto, que ocorre até que o epitélio atinja o outro lado da ferida, momento em que a multiplicação celular é inibida, através de um processo de **inibição de contato.**

Em feridas crônicas, como as úlceras grandes ou as provenientes de radioterapia (radiodermite), pode haver uma **perda da inibição por contato, desencadeando uma perda de controle** sobre a multiplicação celular, resultando em uma proliferação descontrolada. Este fenômeno pode culminar no desenvolvimento de um **câncer de pele** sobre a úlcera, condição conhecida como **úlcera de Margolã – câncer de pele grave, agressivo e que acontece em cima de uma úlcera crônica.** O risco de câncer, portanto, é elevado quando o organismo perde a capacidade de interromper a multiplicação celular, o que é frequentemente observado em áreas de queimaduras crônicas, que podem permanecer estimuladas por 30 anos. Já em queimaduras provenientes de radioterapia a estimulação pode estender-se por 18 a 24 meses, podendo, portanto, favorecer a formação de carcinomas epiteliais em locais previamente lesados.

Durante o processo de epitelização, o organismo utiliza uma **enzima colagenolítica** para degradar a adesão entre a crosta e a ferida, permitindo que as células epiteliais se movam sobre um tipo específico de colágeno, o **colágeno tipo 5.** Este colágeno age como uma "superfície de deslizamento", facilitando o movimento das

células epiteliais durante o processo de cicatrização. Contudo, o uso indiscriminado de **colagenase** em feridas **pode prejudicar a cicatrização** e provocar uma abertura e exposição da ferida. A colagenase é eficaz para debridar tecidos necróticos, mas seu uso inadequado em feridas em processo de epitelização pode degradar o colágeno tipo 5 e, assim, comprometer o processo de cura.

A **umidade** da ferida é outro fator que influencia na cicatrização. Curativos que mantêm a umidade adequada podem promover a epitelização sem permitir a formação de crostas, o que facilita o crescimento das células epiteliais. Entretanto, a umidade excessiva, que pode ocorrer em curativos inadequados, pode favorecer o crescimento bacteriano e prejudicar a cicatrização. Produtos como o **hidrogel**, que mantém a umidade sem ser líquido, são exemplos de tratamentos que estimulam a epitelização ao preservar o equilíbrio hídrico da ferida.

## **Fase de Maturação e a Remodelação da Cicatriz**

Após a epitelização, a ferida entra na última fase da cicatrização que é denominada **maturação**, durante a qual a cicatriz passa por um processo de **remodelação**. Durante essa fase, há uma interrupção na atividade de fibroblastos e colágeno, e a cicatriz se estrutura e modela para adquirir uma forma mais definitiva. Um aspecto **fisiológico** importante dessa fase é a **contração tecidual**, que ocorre devido à ação exclusiva dos miofibroblastos, células responsáveis pela contração cicatricial. Cabe ressaltar que este processo não tem relação com a contração da fibra colágena e elástica, trata-se de um efeito exclusivamente proveniente da contração da actina localizada no interior do miofibroblasto. Este fenômeno é frequentemente observado em feridas pós-cirúrgicas, como as resultantes de cirurgias cardíacas, nas quais o tamanho da cicatriz diminui ao longo do tempo devido à contração do tecido.

No entanto, quando ocorre uma deformação há uma **contratura, que é patológica** e acontece basicamente quando a cicatriz sofre uma deformação excessiva, como nas queimaduras graves, que podem levar a deformações funcionais, como a perda de mobilidade. Cabendo ressaltar que, tal efeito também ocorre pela ação dos miofibroblastos.

A contratura pode exigir intervenções cirúrgicas, como o uso de enxertos de pele ou retalhos, para restaurar a funcionalidade da área afetada. Este tipo de deformidade, frequentemente observado em casos de queimaduras severas, pode ser tratado com procedimentos que envolvem técnicas como a **zetaplastia**, que visa liberar a contratura e melhorar a mobilidade da área afetada, reduzindo os pontos de tensão. Cabe ressaltar que, a **enxertia** de pele não é capaz de cessar a contração tecidual, mas promove redução dos efeitos da contratura no paciente.

## **Efeitos do Uso de Corticoides na Cicatrização**

O uso de **corticoides** pode interferir negativamente no processo de cicatrização devido ao seu efeito anti-inflamatório. Ao reduzir a fase inflamatória, os corticoides comprometem todas as fases subsequentes, reduzindo a migração de fibroblastos, que são essenciais para a formação e maturação do colágeno. Então, o uso de corticoides pode diminuir a produção de colágeno e, além disso, promover a ação de **enzimas colagenolíticas**, como a colagenase, que degradam o colágeno recém-formado. O uso de corticoides, portanto, pode retardar a cicatrização e ainda provocar um amolecimento aparente do tecido em questão.

Para mitigar esses efeitos adversos, a **vitamina A** pode ser administrada antes de intervenções cirúrgicas para pacientes que fazem uso crônico de corticoides. Isso gera um bloqueio dos efeitos prejudiciais dos corticoides sobre a cicatrização.

O emprego de corticoides pode ocorrer em queloides de pacientes com efeitos tardios mesmo após meses ou anos do seu aparecimento. A **sintomatologia** apresentada refere prurido e dor, indicando efeito ativo da histamina. Ou seja, isso é um indicativo de que o queloide ainda se encontra em fase inflamatória, apesar da epitelização já estar presente. Nesses cenários, ao realizar a infiltração de corticoides, o queloide irá murchar devido à ação da colagenase e, em diversos casos, pode evitar-se uma abordagem cirúrgica.

## **Papel das Células Envolvidas na Cicatrização**

A cicatrização de feridas é um processo dinâmico e complexo que envolve a interação de várias células e substâncias. As primeiras células que respondem a uma ferida são as **plaquetas** que possuem relação direta com o PDGF (Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas). Em seguida, destacam-se os **neutrófilos**, que têm a função de eliminar bactérias presentes no local da lesão. Apesar de sua importância inicial, a duração de sua atividade é curta. Os **macrófagos, então**, assumem um papel crucial logo após, atuando como o "maestro" da cicatrização. Esses macrófagos não apenas combatem infecções, mas também promovem a liberação de substâncias essenciais para o reparo tecidual.

Após essa fase inicial, outras células, como os **fibroblastos e linfócitos**, entram em cena. Os fibroblastos são fundamentais na remodelação, uma etapa essencial para a consolidação e fortalecimento da cicatriz. Essas células, portanto, colaboram com um

processo que ocorre nas fases mais finais da cicatrização. Assim, o processo completo é orquestrado por uma série de células que atuam de forma sequencial e coordenada para restaurar a integridade do tecido lesado.

## Queloide e Cicatriz Hipertrófica

As complicações como o **queloide** e a **cicatriz hipertrófica**, que podem surgir durante o processo de cicatrização, são condições de grande relevância na prática cirúrgica. Ambas as condições são caracterizadas por **cicatrices elevadas**, que podem causar desconforto ao paciente, como **dor** e **prurido**. A principal diferença entre elas está na **expansão da cicatriz**. Enquanto a cicatriz hipertrófica permanece restrita às bordas da lesão original, o queiloide se estende além da área da ferida, formando uma protuberância que pode se expandir de forma agressiva.

O **queloide** ocorre devido à produção desordenada de colágeno, ou seja, um desbalanço entre a produção e degradação desse composto na fase de maturação. O organismo, então, perde o controle sobre esse processo, resultando em uma produção excessiva de colágeno. O tecido fibroso resultante pode ultrapassar as margens da lesão inicial, o que torna o queiloide facilmente identificável, como no caso de brincos que desencadeiam o aparecimento de queloides na orelha.

Já as **cicatrices hipertróficas** tendem a se formar quando há tensão excessiva sobre a área da ferida, como pode ocorrer em pacientes que retornam ao trabalho fisicamente exigente antes da cicatriz ter se consolidado adequadamente.

## Distinções Microscópicas da Cicatriz Hipertrófica e Quelóide

Embora a diferenciação clínica seja importante, a **imuno-histoquímica** desempenha um papel crucial no diagnóstico definitivo, especialmente quando se trata de determinar o tipo exato de cicatriz. A utilização de coloração específica para **fibra de colágeno** permite identificar os padrões característicos de **nódulos e espirais** presentes no quelóide, algo que não ocorre na cicatriz hipertrófica. Cabe ressaltar que quelóides e cicatrizes hipertróficas **são indistinguíveis no HE**, sendo a imuno-histoquímica o único método laboratorial de microscopia de diferenciação.

Além destas distinções, é possível observar outras características histológicas específicas. Na **cicatriz hipertrófica**, observa-se a presença predominante de **colágeno tipo 3**, com fibras dispostas paralelamente à pele, enquanto no **quelóide**, encontram-se **colágeno tipo 1 e 3**, com fibras desordenadas, formando os característicos nódulos e espirais mencionados anteriormente.

## Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Quelóides

Embora o mecanismo exato dessa falha ainda não seja completamente compreendido, certos fatores aumentam a predisposição para a formação de quelóides. Observa-se uma maior incidência em **negros e amarelos**, pessoas com **história familiar positiva** e pacientes **mais jovens**. Além disso, também existem algumas **regiões corporais** com maior chance de aparecimento como o **peitoral, deltoide, orelha e na região da face**. Essa variação na resposta do organismo indica a complexidade e a individualidade das condições que favorecem o desenvolvimento do quelóide.

## Tratamento: Abordagens Cirúrgicas e Não Cirúrgicas

O **tratamento** do quelóide é um desafio clínico, uma vez que a remoção total da cicatriz é a única forma de eliminação definitiva. No entanto, os tratamentos alternativos podem ser eficazes na redução dos sintomas e na melhoria estética, mas não eliminam o quelóide. A ressecção cirúrgica do quelóide é necessária, embora a técnica de incisão desempenhe um papel importante no sucesso do tratamento. Se a incisão for realizada dentro do próprio quelóide, ao invés de cortar as bordas normais da pele, as chances de recidiva são significativamente menores. Essa abordagem é chamada de **secção intralesional**, que consiste em cortar dentro da área afetada, minimizando a possibilidade de formação de um novo quelóide ao redor da cicatriz.

Embora a ressecção cirúrgica seja o tratamento principal, a associação com **radioterapia** tem mostrado resultados significativamente melhores. A radioterapia atua ao inibir a multiplicação dos fibroblastos, células responsáveis pela produção de colágeno, e reduz a chance de recorrência do quelóide. Para ser eficaz, a radioterapia deve ser **iniciada dentro das primeiras 48 horas** após a cirurgia. Caso contrário, o fibroblasto já terá se multiplicado, tornando o tratamento ineficaz. O uso de radioterapia, antes da multiplicação dos fibroblastos, pode reduzir as taxas de recorrência para até 3%, comparado com os 100% de recorrência observados quando a cirurgia é realizada isoladamente.

Além disso, o uso de **corticoides**, como a **Triancinolona** (corticoide de depósito), pode ser um tratamento complementar útil. A versão nacional é o **Triancil** e **Kenalog** o importado, sendo que a aplicação ocorre uma vez por mês com um total de 4-5 infiltrações. O resultado é a redução do processo inflamatório, o tecido murcha, há uma inibição da síntese proteica.

A infiltração de **corticoides**, então, pode diminuir o volume da cicatriz e aliviar sintomas, sendo eficaz em cicatrizes hipertróficas e pequenos queloides. Esse processo é bastante dolorido e pode ser feito com a aspiração de xilocaína (0,1ml) + triancinolona (0,9ml), com efeito na redução da dor após cessada a infiltração.

O corticoide, como foi citado anteriormente, atua no processo inflamatório, amolecendo o tecido e ajudando na melhoria estética. Por isso, há casos de queloides pequenos, em que o uso isolado de corticoides pode ser suficiente para um tratamento satisfatório, enquanto para queloides mais extensos, a combinação de excisão cirúrgica com radioterapia ou corticoterapia pode ser necessária para melhores resultados. O uso desse composto, empregado na forma de pomadas e de placas, tem sido uma abordagem recorrente no controle das cicatrizes hipertróficas e queloides. Além da ação anti-inflamatória, acredita-se que o seu uso tenha um efeito sobre a reorientação das fibras de colágeno, que são fundamentais para a formação da cicatriz.

Outra abordagem alternativa ocorre em alguns pacientes com cicatrizes de queimaduras, que seria o uso de **malhas compressivas**, que são fornecidas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A compressão atua na redução do edema e talvez possa levar a uma situação de hipóxia local, o que induziria uma redução no volume do tecido cicatricial. Este tratamento é particularmente comum em pacientes queimados, onde a formação de cicatrizes hipertróficas pode ser mais pronunciada. Contudo, essa prática possui evidência científica de difícil comprovação de efetividade nos resultados. Também existem as placas de silicone, que podem ser usadas para melhorar a cicatrização como, por exemplo, em próteses mamárias.

A **radioterapia**, embora seja uma prática amplamente utilizada no Brasil para tratar cicatrizes queloides, não é adotada nos Estados Unidos devido ao risco elevado de desenvolvimento de **câncer** decorrente da radiação, como a **úlcera de Marjolã**, uma complicação potencialmente grave associada à exposição ao tratamento radioterápico.

Apesar de seu efeito benéfico em reduzir a formação de queloides, a radioterapia é evitada por causa do receio de efeitos adversos de longo prazo, como o surgimento de cânceres derivados da cicatriz tratada. Por outro lado, o **interferon**, um manipulador do processo inflamatório, é utilizado em alguns tratamentos, especialmente nos Estados Unidos. No entanto, o interferon apresenta eficácia limitada e é associado a efeitos colaterais consideráveis, como náuseas, o que restringe sua aplicabilidade para muitos pacientes. O uso dessa substância continua sendo uma opção, embora com ressalvas quanto à sua eficácia e à segurança do tratamento.

Outro tratamento que tem sido explorado é o uso do **laser**, que atua coagulação dos vasos sanguíneos na área da cicatriz. A coagulação resulta em uma diminuição do fluxo sanguíneo local, o que, teoricamente, leva à diminuição do volume da cicatriz e à melhora na aparência estética. Sendo assim, a utilização do laser pode ser eficaz na modulação da cicatrização.

Esse conjunto de abordagens terapêuticas demonstra que o tratamento das cicatrizes exige uma combinação de técnicas, seja por meios cirúrgicos, radioterápicos ou corticoterápicos, de acordo com as especificidades do caso clínico.