

USO DO TAMOXIFENO NO TRATAMENTO DE QUELÓIDES

César Magno G. Macena¹, Danilo Estevam P. Ávila¹, Carlos Alberto Mattar², Elias E. Zakzuk Daguer², Rogério de Oliveira Ruiz², Mário Jorge Warde Filho³

RESUMO

É sabido que a sobrevivência de pacientes vítimas de queimaduras tem aumentado significativamente devido aos avanços no tratamento da fase aguda. Como consequência, a quantidade de pacientes apresentando seqüelas também aumentou. O propósito deste estudo foi avaliar a melhora na qualidade de vida de pacientes com cicatrizes hipertróficas resultantes de queimaduras ou após enxertos de pele, através da redução do estigma causado por estas cicatrizes. Várias abordagens têm sido descritas para prevenir e tratar cicatrizes patológicas, freqüentemente sem sucesso em alguns pacientes por causa do método ou pela dificuldade em se conseguir a aderência do paciente ao tratamento. Casuística e Método: 46 pacientes, 20 homens e 26 mulheres, usaram tamoxifeno tópico 0,1% em um período de 4 a 12 meses. Avaliações semanais foram feitas no primeiro mês e mensalmente até o limite de um ano. Fotografias foram tiradas após seis meses e um ano. Resultados: 38 pacientes (82,6%) relataram melhora no prurido nas primeiras duas semanas de tratamento; 93,48% dos pacientes relataram melhora na altura da cicatriz. Neste estudo, usou-se citrato de tamoxifeno, uma droga antineoplásica, para redução da altura de cicatrizes hipertróficas de pacientes seqüelados de queimaduras. Os resultados nos encorajaram a continuar o tratamento de cicatrizes com o uso tópico domiciliar de tamoxifeno. Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Trabalho apresentado no Congresso Brasileiro de Cirurgia Plástica de 2004 e premiado com o prêmio Raul Sucena. Descritores: queimaduras, quelóide, tamoxifeno, cicatriz hipertrófica.

ABSTRACT

We all know that the survival of the burn victims has increased due to the advances of the treatment in the critical phase. Because of that, the number of patients who shows sequels also increased. The objective of the present study is to measure the improvement in the quality of the lifetime of the patients with hypertrophic scars as result of burn or graft skin reducing, that way, the stigma caused by these scars. Many approaches have been done in order to prevent and treat pathological scars, frequently without success to some patients because the method or because of the difficulty of keeping the patient attached to the treatment. Casuistry and method: 46 patients, 20 men and 26 women have used 0,1% topic tamoxifen for a period of 4 to 12 months. Weekly evaluations were done during the first month and afterwards monthly, until a year. Photographs were taken after 6 months and a year. Results: 38 patients (82,6%) told that they improved in the first two weeks of treatment; 93,48% of the patients told that the scar height was reduced. In this study, we used tamoxifen citrate, an antineoplastic drug, to reduce the height of hypertrophic scars of burn marked patients. The results

encouraged us to continue the treatment of scars with topic use of tamoxifen. This paper was made in the Department of Plastic Surgery and Burning of the Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. It was presented in the Brazilian Congress of Plastic Surgery, 2004, and received the prize Raul Sucena.

Key-words: burns, keloid, tamoxifen, cicatrix, hypertrophic.

INTRODUÇÃO

Os complexos eventos que acontecem após o trauma na pele nem sempre resultam em uma regeneração normal da derme e epiderme; pelo contrário, a pele, muitas vezes, responde a lesões com proliferação de tecido fibroso. Uma resposta tissular exagerada resulta na formação de uma cicatriz hipertrófica ou quelóide.¹

Atualmente, considera-se a cicatriz hipertrófica como um estágio cicatricial que pode regredir para uma cicatriz não patológica, permanecer com altura elevada ou evoluir para cicatriz queloidiana.²

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

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

Têm sido demonstrado níveis elevados de TGF- β (fator de crescimento tumoral beta) nos fibroblastos dos quelóides, o que pode ser em parte a origem do processo de reparo patológico que termina na formação de quelóides durante a cicatrização dos tecidos.

O TGF- β tem efeitos sobre as proteínas que participam no processo de cicatrização, incluindo aumento da produção de colágeno, incremento na expressão de integrinas, diminuição na expressão de metaloproteínas e na expressão de inibidores de metaloproteínas. Coletivamente, esses efeitos do TGF- β resultam na acumulação anormal de matriz extracelular, fibrose e formação de cicatriz.^{5,6,7,8}

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

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 8, n. 4, p. 18 - 24, 2006

1 - Residente do Serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo
2 - Membro Especialista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica

3 - Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica
Recebido em 10/8/2006. Aceito para publicação em 8/10/2006.

CASUÍSTICA E MÉTODO

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

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

Foi aplicado um questionário para avaliação de qualidade de vida. Procedeu-se, então, a avaliação das características das cicatrizes quanto à altura, tamanho, coloração e presença de prurido, sendo fotografadas^A as áreas cicatriciais.

Critérios de inclusão

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

Critérios de exclusão

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

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

Realizamos avaliações semanais no primeiro mês e mensais até o limite de um ano. Nestas avaliações, foi novamente utilizado o questionário sobre dor, cor, volume e textura do quelóide e verificado presença ou ausência de efeitos adversos advindos do tratamento. Após seis meses e um ano foram realizadas novas fotografias para a comparação das áreas tratadas.

RESULTADOS

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

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

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

DISCUSSÃO

O tamoxifeno (citrate de tamoxifeno) é um antiestrogênio não-esteróide sintético, já utilizado para a prevenção e tratamento do câncer de mama. Tem mostrado capacidade para inibir a proliferação de fibroblastos e diminuir a produção de colágeno, como relata Chau e Goodman.^{9,10}

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

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

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

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

A - Máquina fotográfica digital Sony Cybershot 3,2 megapixels

Paciente	Mês 1				Mês 2	Mês 3	Mês 4	Mês 5	Mês 6	Mês 7	Mês 8	Mês 9	Mês 10	Mês 11	Mês 12
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4											
1	2	8	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
2	1	7	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
3	3	8	8	8	8	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
4	2	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
5	0	2	2	5	5	7	6	8	8	10	10	10	10	10	10
6	3	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
7	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
8	3	8	8	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
9	1	1	1	6	6	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10
10	2	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
11	3	8	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
12	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
13	5	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
14	0	0	0	4	6	6	9	9	9	10	10	10	10	10	10
15	4	8	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
16	2	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
17	1	2	2	3	6	6	6	9	9	10	10	10	10	10	10
18	3	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
19	1	8	8	9	9	9	8	10	10	10	10	10	10	10	10
20	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
21	2	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
22	3	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
23	2	2	2	4	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
24	6	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
25	5	8	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
26	2	1	2	2	3	3	2	2	6	6	6	8	8	10	10
27	4	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
28	4	8	8	8	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10
29	3	7	7	7	7	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10
30	4	9	9	9	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10
31	4	7	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
32	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
33	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	9
34	2	6	8	8	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
35	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
36	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
37	3	7	7	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10
38	5	5	7	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
39	4	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
40	4	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
41	5	8	8	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
42	3	3	3	3	3	3	7	7	7	7	9	9	9	9	9
43	6	6	8	8	8	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10
44	7	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
45	5	7	7	7	7	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10
46	0	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Total	152	323	346	371	390	409	418	432	437	441	442	445	445	447	448
Média	3,30434	7,021739	7,521739	8,065217	8,478261	8,891304	9,086957	9,391304	9,5	9,586957	9,608696	9,673913	9,673913	9,717391	9,73913

Tabela 1

DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA



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



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



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



Figura 4. Paciente JS, 42 anos, pré-tratamento tópico com tamoxifeno em face (foto 3/4 esquerda).



Figura 5. Paciente JS, um ano de tratamento tópico com tamoxifeno em face (foto 3/4 esquerda).



Figura 6. Paciente JS, 42 anos, pré-tratamento tópico com tamoxifeno em face (foto 3/4 direita).



Figura 7. Paciente JS, um ano de tratamento tópico com tamoxifeno em face (foto 3/4 direita).



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



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



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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coronado J, Gadwyn S, Paredes A, Navarro P. Tratamiento de los queloides con infiltración intralesional de blomicina. *Dermatol Peru.* 1999; 9(2).
2. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia.* 2a ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001.
3. Alster T, West T. Treatment of scars: a review. *Ann Plast Surg.* 1997; 39:418-32.
4. Sandoval B. Tratamiento de queloides. *Dermatol Peru.* 1999; 10:35-9.
5. Smith P, Mosiello G, Deluca L, Ko F, Maggi S, Robson MC. TGF- β activates proliferative scar fibroblasts. *J Surg Res.* 1999; 82:319-23.
6. Thompson SA, Canady JW, Coberly DM, Sandra A, Chun ML, Pang JC. Effects of TGF- β on collagen synthesis in cultured normal and wounded fetal mouse palates. *Cleft Palate Craniofac J.* 1999; 36:425-33.
7. Tredget EE, Shankowsky HA, Pannu R, Nedelec B, Iwashina T, Ghahary A, et al. Transforming growth factor- β in thermally injured patients with hypertrophic scars: effects of interferon alpha-2b. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102:1317-28.
8. Logan A, Baird A, Berry M. Decorin attenuates gliotic scar formation in the rat cerebral hemisphere. *Exp Neurol.* 1999; 159:504-10.
9. Chau D, Mancoll JS, Lee S, Zhao J, Phillips LG, Gittes GK, et al. Tamoxifen downregulates TGF- β production in keloid fibroblast. *Ann Plast Surg.* 1998; 40:490-3.
10. Hardman JG, Limbird LE, editores. *Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica.* 9a ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 1996. p.940-1.
11. Mikulec AA, Hanasono MM, Lum J, Kadleck M, Kita M, Koch RJ. Effect of tamoxifen on transforming growth factor beta 1 production by keloid and fetal fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg.* 2001; 3(2):111-4.
12. Hu D, Zhu X, Xu M, Chen B, Margaret AH, George WC. [The inhibitory effect of tamoxifen on human dermal fibroblast-populated collagen lattices]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2002; 18(3):160-2.

**AGRADECEMOS A CONTRIBUIÇÃO FINANCEIRA DOS DOCENTES DO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E BIOLÓGICAS DA PUC-SP**

Alexandre Eduardo F. Vieira
 Alfredo Bauer
 Antônio A. R. Argento
 Antônio Matos Fontana
 Antônio Rozas
 Ayrton de Andrea Filho
 Carlos von Krakauer Hübner
 Celeste Gomez Sardinha Oshiro
 Celso Augusto N. Simoneti
 Cibele Isaac Saad Rodrigues
 Clodair Carlos Pinto
 Clóvis Duarte Costa
 Deborah Regina Cunha Simis
 Diana Tannos
 Edie Benedito Caetano
 Eduardo Álvaro Vieira
 Eduardo Martins Marques
 Enio Márcio Maia Guerra
 Erezil Gomes de Freitas
 Euclides Martins Oliveira Filho
 Fatima Ayres de Araújo Scattolin
 Fernando Biazzini
 Gilberto Santos Novaes
 Gladston Oliveira Machado
 Godofredo Campos Borges
 Hamilton Aleardo Gonella
 Hudson Hübner França
 Izilda das Eiras Tâmega
 Jair Salim
 João Alberto H. de Freitas
 João Edward Soranz Filho
 João Luiz Garcia Duarte
 Joe Luiz Vieira Garcia Novo
 José Augusto Costa

José Carlos Menegoci
 José Carlos Rossini Iglezias
 José Eduardo Martinez
 José Francisco Moron Morad
 José Jarjura Jorge Júnior
 José Mauro S. Rodrigues
 José Otávio A. Gozzano
 José Roberto Maiello
 José Roberto Pretel Pereira Job
 Júlio Boschini Filho
 Kouzo Imamura
 Luiz Antônio Guimarães Brondi
 Luiz Antônio Rossi
 Luiz Ferraz de Sampaio Neto
 Magali Zampieri
 Maria Cecília Ferro
 Maria Cristina P. Fontana
 Maria Helena Senger
 Marilda Trevisan Aidar
 Nelmar Tritapepe
 Nelson Brancaccio dos Santos
 Ronaldo D'Ávila
 Rubem Cruz Swensson
 Rudecinda Crespo
 Samuel Simis
 Sandro Blasi Esposito
 Saul Gun
 Sérgio Borges Bálamo
 Sérgio dos Santos
 Sonia Ferrari Peron
 Vicente Spinola Dias Neto
 Walter Barrella
 Walter Stefanuto
 Wilson O. Campagnone