

Alterações no processo de reparo fisiológico

Changes in physiological repair process

Cesar Isaac¹, Pedro Ribeiro Soares de Ladeira², Francinni Mambrini Pires do Rêgo², Johnny Conduta Borda Aldunate², Rafael Mamoru Carneiro Tutihashi¹, Marcus Castro Ferreira³

RESUMO

A resposta humana à solução de continuidade da pele é o reparo da ferida, que objetiva restaurar rapidamente essa barreira. Nem sempre este processo acontece de maneira fisiológica, podendo ocorrer aumento da fibrose cicatricial, gerando problemas funcionais e estéticos para o paciente. Este é o caso das cicatrizes exuberantes: cicatrizes hipertróficas e queloides. A cicatriz hipertrófica decorre da resposta ao aumento de tensão, demora na reepitelização e/ou infecção da ferida, sendo caracterizada por limitar-se às bordas da lesão e pelo aspecto eritematoso, áspero e rígido. Trata-se basicamente de uma fase maturacional prolongada, tendendo a envolver a maioria das vezes. Queloides, por sua vez, são situações patológicas que podem surgir na ausência de estímulo danoso, sendo relacionados a áreas com maiores quantidades de glândulas sebáceas e à produção de melanina. Possuem aspecto nodular e expansão para além das bordas da lesão original, não envolvendo com o tempo. Durante o reparo da ferida pode também ocorrer maior degradação de colágeno que síntese, resultando na formação de ulcerações ou feridas cutâneas que, dependendo do tempo de existência, são consideradas crônicas e de difícil resolução.

DESCRITORES: Cicatrização. Quelóide. Cicatriz hipertrófica.

ABSTRACT

Human response to the disruption of the skin continuity is the wound repair, which aims the rapid restoration of this barrier. Not always this process happens physiologically, and sometimes it can lead to an increase of the scar fibrosis, causing functional and aesthetic problems to the patient. These facts can occur in hypertrophic scars and in keloids. Hypertrophic scarring is a response to increased tension, delayed reepithelialization and/or wound infection, characterized by being confined to the edges of the lesion and the erythematous, rough and stiff appearance. It is basically a result of a prolonged maturation phase, and tends to regress in most cases. Keloids, in turn, are pathological situations that may arise in the absence of injury and are related to areas with greater amounts of sebaceous glands and to production of melanin. They have nodular aspect and spread beyond the edges of the original injury, not regressing over the time. During wound repair an increased degradation of collagen synthesis may also happen resulting in the formation of ulcers that depending on the duration they are considered chronic and difficult to resolve.

KEYWORDS: Wound healing. Keloids. Cicatrix, Hypertrophic.

-
1. Médico membro do Laboratório de Pesquisas em Cultura Celular e Feridas (LIM 04) da Divisão de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
 2. Acadêmico de Medicina, membro do Laboratório de Pesquisas em Cultura Celular e Feridas (LIM04) da Divisão de Cirurgia Plástica do HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil.
 3. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Diretor Técnico de Divisão da Cirurgia Plástica do HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Cesar Isaac

Laboratório de Investigação Médica (LIM 4) - Faculdade de Medicina USP
Av. Dr. Arnaldo, 455 - sala 1363 - São Paulo, SP, Brasil - CEP: 01246-903
E-mail: cesaris@uol.com.br

Artigo recebido: 13/1/2011 • Artigo aceito: 5/3/2011

Todos os tecidos do corpo humano estão sujeitos a estímulos danosos e, portanto, necessitam de um sistema de reparo tissular para restaurar suas funções; assim, apesar das diferenças entre os componentes do corpo humano, a maioria segue um processo fisiológico de cicatrização, com formação de arcabouço colágeno povoado por fibroblastos, o qual, na pele, após reepitelização é denominado cicatriz¹. Contudo, podem ocorrer alterações no reparo cutâneo fisiológico que levem à fibrose excessiva, como na cicatriz hipertrófica e quelóide².

Cicatrizes hipertróficas (Figura 1) são condições sem prevalência de gênero ou etnia, sendo mais frequentes na puberdade³. São caracterizadas por crescimento acima da superfície da pele e dentro das bordas da ferida, apresentando aspecto eritematoso, áspero e rígido⁴⁻⁶.

Pacientes com esse quadro costumam apresentar queixas de dor e prurido locais, apresentando histórico de lesão em áreas de alta tensão cutânea, com frequência localizada na face extensora de articulações ou cruzando perpendicularmente as linhas de força da pele; infecção e/ou atraso na reepitelização da ferida^{7,8}, a qual pode levar até 4 semanas para apresentar cicatrização hipertrófica³.

Ao microscópio de luz, o tecido cicatricial hipertrófico apresenta tipicamente: derme papilar cicatricial; nódulos dérmicos com alta densidade de colágeno e células, principalmente miofibroblastos, tipo celular ausente em cicatrizes fisiológicas maduras; vasos sanguíneos proeminentes verticalmente orientados e fibras colágenas paralelas à superfície da pele, posicionadas ao longo das linhas de tensão cutânea^{4,9}.

Para chegar a esta resposta tecidual, a pele passa por desvios no reparo tissular, os quais podem ser observados tanto nas características macroscópicas quanto celulares e moleculares. Apesar de cicatrizes hipertróficas apresentarem processo de maturação semelhante às cicatrizes fisiológicas: evolução (aumento em espessura, rigidez e vascularização), estabilização e involução (diminuição de altura, rigidez e rubor), esse processo segue um curso mais prolongado, o que leva a efeitos adversos estéticos e funcionais^{8,10}.

As explicações moleculares e celulares da cicatrização hipertrófica decorrem de diversas alterações no reparo tissular fisiológico; sobretudo no aumento do número de componentes matriciais dérmicos e células, principalmente fibroblastos, responsáveis pela produção de matriz⁶.

Inicialmente, com o dano à epiderme, células de Langerhans (CL) atraem linfócitos T, das linhagens CD4⁺ T auxiliar-1 (Th1) e CD4⁺ T auxiliar-2 (Th2), as quais, respectivamente, aumentam produção de colágeno e a diminuem, sendo que ambas ativam queratinócitos para que estes se tornem migrantes e secretores



Figura 1 – Exemplo de cicatriz hipertrófica pós-queimadura em membro superior.

de substâncias biologicamente ativas. O Th1, juntamente com CLs, secreta IL-4 (interleucina-4), a qual aumenta a fibrose pela estimulação da produção de colágeno e proliferação de fibroblastos, enquanto Th2 sintetiza IFN- γ (interferon- γ), inibidor da produção de IL-4 por células Th2. Além disso, os linfócitos também apresentam migração em resposta a um gradiente de IL-15 (interleucina-15)^{6,8}, produzida principalmente por macrófagos¹¹. Assim, aumento e diminuição, respectivamente, dos níveis de IL-4 e IFN- γ em cicatrizes hipertróficas poderiam explicar a alta concentração de colágeno e maior densidade de fibroblastos, quando comparadas a cicatrizes fisiológicas maduras. A ausência de epiderme também induz maior produção de colágeno, dado que queratinócitos inibem fibrose, parcialmente pela produção de IL-1 (interleucina-1), a qual estimula síntese de MMPs (metaloproteinasas), enzimas de degradação da matriz, e de IFN- γ e TNF- α (fator de necrose tumoral- α), sendo que estes dois últimos estimulam a produção de collagenase (MMP1/metaloproteinase-1). Este fato condiz com a maior probabilidade de ocorrer cicatriz hipertrófica se a reepitelização demorar mais de 3 meses^{6,8}.

Compondo a resposta inflamatória, há ativação de mastócitos, tanto por IgE (imunoglobulina E) quanto por outras proteínas do leito cruento. Em resposta, eles excitam histamina (mediador pró-fibrótico), proteoglicanos e citocinas, como IL-4 e TGF- β (fator de crescimento transformante- β). O TGF- β é indutor de proliferação de fibroblastos e sua diferenciação em miofibroblasto, síntese de TIMPs (inibidores tissulares de metaloproteinasas), além de agir como inibidor da síntese de collagenase e da reepitelização. Também é sugerido que haja ativação de fibroblastos mediada por mastócitos. Em cicatrizes hipertróficas, o número de mastócitos está aumentado em relação ao tecido cicatricial fisiológico, além de haver maior liberação de histamina por essas células quando estimuladas com substância P, o que teria como efeito final maior estimulação da produção de colágeno por fibroblastos⁸.

Os fibroblastos de tecido cicatricial hipertrófico apresentam outras alterações, como aumento da expressão de fibronectina, molécula responsável pela migração celular no leito cruento, o que explicaria o aumento da densidade de fibroblastos sem aumento na proliferação⁷. Além disso, os níveis de decorina em cicatrizes hipertróficas encontram-se diminuídos, sendo que fisiologicamente ela substitui o ácido hialurônico e inibe a proliferação celular, a produção de TGF- β e colágeno I, podendo contribuir para o quadro cicatricial. Participando dessa alteração cicatricial está o aumento na expressão de colágenos I e III em relação às cicatrizes fisiológicas e reduzida apoptose de miofibroblastos, que tipicamente persistem no tecido após reepitelização^{6,8}.

Outra cicatrização exuberante é o queloide (Figura 2), que possui muita semelhança com a cicatriz hipertrófica, sendo considerado uma alteração patológica do reparo tissular.

O queloide não apresenta prevalência de gênero, porém atinge diferencialmente as etnias, sendo relativamente comum em africanos, espanhóis e asiáticos, com incidência de 4,5 a 16% nessas populações⁸. Queloides também são associados a componentes genéticos, dada sua maior incidência em famílias com casos relacionados, e produção de melanina, já que albinos não apresentam a doença⁷ e indivíduos de pele escura apresentam incidência quinze vezes maior que os de pele clara³. Essa condição é rara na menopausa, mas frequente na gravidez e puberdade, sendo caracterizada pelo crescimento acima da superfície cutânea, além das bordas da lesão e pelo aspecto nodular³⁻⁵.



Figura 2 – Exemplo de cicatriz queloidiana localizada em loba inferior orelha direita.

Pessoas afetadas por essa patologia costumam apresentar dor e prurido locais. As áreas de maior incidência desta doença são: tórax anterior, lóbulo da orelha, braço, terço médio da face, ombro e área púbica. A distribuição anatômica da patologia condiz com o fato de ela estar relacionada com glândulas sebáceas, as quais estão presentes em maior quantidade nas regiões mencionadas e, em menor quantidade, nas palmas das mãos e plantas dos pés, onde queloides são raros⁷. Podem ser originados por: tatuagens, vacinações, mordidas de insetos, *piercings*, acne, foliculite, catapora, infecções, lacerações, queimaduras, procedimentos cirúrgicos e qualquer outro processo que gere inflamação cutânea^{6,12}. Esse distúrbio de cicatrização pode surgir de 3 meses² a 24 anos após o estímulo danoso⁹.

No exame ao microscópio de luz, essa patologia apresenta uma margem de avanço semelhante a uma língua; feixes largos e grossos de colágeno juntamente com numerosas fibrilas de pequena espessura, os quais estão aleatoriamente organizados; centro pobre em células, ao contrário da periferia; e, muitas vezes, derme papilar íntegra, já que lesões intradérmicas podem levar a esse quadro⁹.

Diferentes da cicatrização hipertrófica, queloides não seguem as três fases do processo de maturação, apresentando ausência de involução, o que leva a danos estéticos e funcionais¹⁰. Há diversas explicações moleculares e celulares para justificar a patologia, porém é consenso o fato de resultar de aumento do número de células, principalmente fibroblastos, e da quantidade de elementos da matriz dérmica⁶.

Uma provável hipótese fisiopatológica dos queloides é a existência de reação imunológica contra secreção sebácea nos afetados pelo distúrbio, a qual seria desencadeada principalmente na ocorrência de lesões. Deste modo, linfócitos T seriam atraídos ao local com secreção sebácea, levando a formação aumentada de colágeno e maior proliferação de fibroblastos pelos mesmos mecanismos da fase inflamatória da cicatrização hipertrófica. Assim, conforme houvesse crescimento do queloide, aconteceria o rompimento de mais unidades pilosebáceas, propagando o processo e explicando a falta de involução desta condição. Índícios dessa suposição são reações cutâneas positivas ao antígeno sebáceo intradérmico e resposta imunológica a pele autóloga em pacientes com queloides¹².

Fato já comprovado é o aumento do colágeno total e da razão colágeno I por colágeno III em queloides quando comparados com cicatrizes fisiológicas, o que condiz com a presença de numerosos feixes largos e grossos de colágeno, verificada na histologia das cicatrizes. Algumas das razões para esta alteração da matriz são as características típicas dos fibroblastos desta patologia: produção autônoma de colágeno, respostas aberrantes a citocinas, proliferação celular aumentada, superexpressão de proteoglicanos e fibronectina, maior atividade

metabólica e resistência a apoptose. Fibroblastos de queloides apresentam sensibilidade aumentada e retroalimentação negativa disfuncional com relação ao TGF- β , além de 4 a 5 vezes mais receptores para PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), levando, ambas as alterações, a maior deposição de colágeno e proliferação de fibroblastos. Contribuindo para o distúrbio, há mudanças na interação queratinócito-fibroblasto, como se comprovou em coculturas de queratinócitos de queloides com fibroblastos de pele íntegra, o que induziu um fenótipo característico ao da doença nesta última célula. Já com relação à produção aberrante de proteoglicanos, há níveis alterados de decorina e biglicano, ambas moléculas envolvidas na arquitetura do colágeno, o que pode explicar a orientação randômica desta substância^{3,6,12}.

Se nas cicatrizes hipertróficas e queloides existem maior síntese e maior deposição de colágenos que sua absorção na matriz extracelular, o contrário (maior absorção que síntese) também pode ocorrer. Assim, ao invés de cicatrizes exuberantes teremos a formação de ulcerações ou feridas cutâneas.

Feridas são definidas como perda da solução de continuidade do tegumento, representadas não apenas pela ruptura da pele e do tecido celular subcutâneo como também, em alguns casos, músculos, tendões e ossos. Traumatismos, queimaduras, úlceras de pressão, úlceras por estase venosa, feridas nos pés diabéticos e feridas por radioterapia são exemplos algumas das etiologias encontradas na prática clínica¹³.

Dependendo do tempo de existência, as feridas podem ser classificadas em agudas (cicatrização em até três semanas) ou crônicas, quando não demonstram tendência à cicatrização após três meses ou cura completa em um ano¹³.

Diferentemente da cicatrização fisiológica no qual o processo inflamatório é limitado, nas feridas crônicas esse processo é constante e conta com presença prolongada de macrófagos, linfócitos T e neutrófilos como células predominantes^{14,15}.

Nas feridas crônicas (Figura 3), há aumento de quantidade e ação de enzimas proteolíticas como metaloproteases (MMP) e serina-proteases que dificultam o processo de cicatrização fisiológica, degradando fatores de crescimento e proteínas de adesão presentes na matriz extracelular. Entre as MMP, as MMP2 e a MMP9 são predominantemente encontradas no infiltrado inflamatório das úlceras crônicas¹⁵.

Além do processo inflamatório constante, nas úlceras crônicas existem fibroblastos senescentes, cuja capacidade de migração e resposta a fatores de crescimento estão debilitadas¹⁵. Esses fibroblastos senescentes promoveriam a formação de uma matriz extracelular deteriorada, que contribuiria para a não cicatrização da úlcera¹⁵.

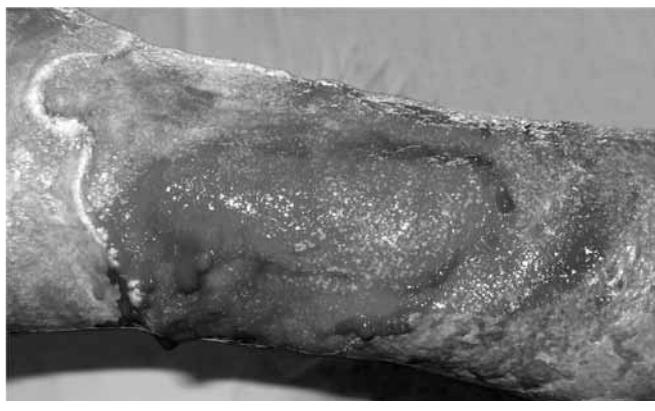


Figura 3 – Exemplo de úlcera crônica em membro inferior.

Por fim, a presença de bactérias patogênicas provocando infecção nos tecidos da úlcera crônica também é considerada como um fator preponderante para a não cicatrização adequada da lesão. Quando tais bactérias estão apenas colonizando a lesão ($< 10^5$ ufc/g), a literatura médica indica que não há interferência no processo de cicatrização¹⁵. Além de infecção local, os portadores de úlceras crônicas estão predispostos ao surgimento de quadros sistêmicos (celulite, abscessos, osteomielites) ou à malignização dessas lesões.

Existem diferenças entre lesões crônicas e agudas, contudo estas não estão limitadas à lesão. A presença de uma úlcera crônica acarreta prejuízo psicológico e social tanto ao paciente quanto a seus familiares. Há que se considerar também as limitações funcionais e dores provocadas pelas ulcerações crônicas de membros inferiores. Em casos extremos, essas complicações podem conduzir à amputação do membro acometido, corroborando com o fato das úlceras de membros inferiores serem a causa mais comum de amputação não traumática de membros¹⁴.

REFERÊNCIAS

1. DicionárioMédico.com. Disponível em: <http://www.dicionariomedico.com/cicatriz.html> Acesso em: 18/1/2011
2. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314-21.
3. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(5):1435-58.
4. Peacock Jr EE, Maden JW, Trier WC. Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *South Med J*. 1970;63(7):755-60.
5. Mancini RE, Quaipe JV. Histogenesis of experimentally produced keloids. *J Invest Dermatol*. 1962;38:143-81.
6. Köse O, Waseem A. Keloids and hypertrophic scars: are they two different sides of the same coin. *Dermatol Surg*. 2008;34(3):336-46.
7. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids: a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg*. 2009;35(2):171-81.

8. van der Veer WM, Bloemen MC, Ulrich MM, Molema G, van Zuijlen PP, Middelkoop E, et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns*. 2009;35(1):15-29.
9. Lee JY, Yang CC, Chao SC, Wong TW. Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol*. 2004;26(5):379-84.
10. Burd A, Huang L. Hypertrophic response and keloid diathesis: two very different forms of scar. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(7):150e-7e.
11. Abbas A. Cellular and molecular immunology. 6th ed. Philadelphia:Elsevier;2010. p.289.
12. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(1):286-300.
13. Kahle B, Hermanns HJ, Gallenkemper G. Evidence-based treatment of chronic leg ulcers. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(14)Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):19-25.
14. Moore K, Huddleston E, Stacey MC, Harding KG. Venous leg ulcers: the search for a prognostic indicator. *Int Wound J*. 2007;4(2):163-72.
15. Tarlton JF, Bailey AJ, Crawford E, Jones D, Moore K, Harding KD. Prognostic value of markers of collagen remodeling in venous ulcers. *Wound Repair Regen*. 1999;7(5):347-55.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisas em Cultura Celular e Feridas (LIM 04) da Divisão de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil.