



UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA - BIOFOTÔNICA

**ESTUDO DO EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DA TERAPIA DE
FOTOBIMODULAÇÃO E A APLICAÇÃO INTRALESIONAL DE
CORTICÓIDE NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DA EXÉRESE DE
QUELOIDES: UM ESTUDO CONTROLADO, RANDOMIZADO E
DUPLO-CEGO**

JEFFERSON ANDRÉ PIRES

**São Paulo, SP
2023**



JEFFERSON ANDRÉ PIRES

**ESTUDO DO EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DA TERAPIA DE
FOTOBIMODULAÇÃO E A APLICAÇÃO INTRALESIONAL DE
CORTICÓIDE NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DA EXÉRESE DE
QUELOIDES: UM ESTUDO CONTROLADO, RANDOMIZADO E
DUPLO-CEGO**

Tese apresentada à Universidade Nove de
Julho, para a obtenção do título de doutor
em Medicina-Biofotônica.

Orientadora: Profa. Dra. Raquel Agnelli
Mesquita Ferrari

**São Paulo, SP
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA

Pires, Jefferson André.

Estudo do efeito da associação da terapia de fotobiomodulação e a aplicação intralesional de corticóide no pré e pós-operatório da exérese de queloides: um estudo controlado, randomizado e duplo-cego. / Jefferson André Pires. 2023.

109 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2023.

Orientador (a): Profa. Dra. Raquel Agnelli Mesquita Ferrari.

1. Queloides. 2. Fotobiomodulação. 3. Corticoterapia. 4. Tratamento cirúrgico.

I. Ferrari, Raquel Agnelli Mesquita. II. Título.

CDU 615.831

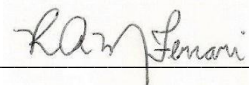
São Paulo, 18 de dezembro de 2023.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno (a): Jefferson André Pires

Título da Tese: "Estudo do efeito da associação da terapia de fotobiomodulação e a aplicação de corticoide no pré e pós-operatório da exérese de queloides: um estudo controlado randomizado e duplo-cego".

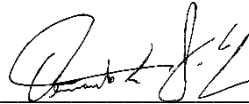
Presidente: PROF^a. DR^a. RAQUEL AGNELLI MESQUITA FERRARI



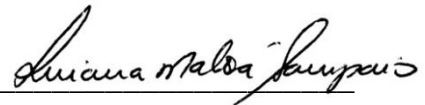
Membro: PROF^a. DR^a. ANNA CAROLINA RATTO TEMPESTINI HORLIANA



Membro: PROF. DR. FERNANDO PASSOS DA ROCHA



Membro: PROF^a. DR^a. LUCIANA MARIA MALOSA SAMPAIO JORGE



Membro: PROF. DR. RICARDO SCARPARO NAVARRO



DEDICATÓRIA

Não tenho como deixar de dedicar em primeiro lugar, como em tudo na minha vida a Deus, o grande arquiteto deste universo e que nos dá capacidade, inteligência e sabedoria para vencer os desafios.

À toda minha família que sempre me apoiou, principalmente à minha Mãe Eunice, que foi a minha primeira professora e que desde a tenra idade me mostrou a importância dos estudos e nunca mediu esforços, me dando todas as condições para que estudasse e tivesse sucesso em toda esta minha jornada.

Ao grande amigo, professor, mentor Dr. Fernando Passos da Rocha, o qual me iniciou no fabuloso e incrível mundo da ciência. Desde o início da minha formação acadêmica tive a oportunidade de aprender sobre técnicas, sobre a vida, a carreira médica e a importância de uma pós-graduação, sempre me incentivou e acreditou em meus projetos e fomentou o meu desejo de seguir a carreira acadêmica, sem esse incentivo não teria chegado aqui.

Aos pacientes que em nossa formação são fundamentais, sem eles não teríamos como apreender a arte de curar, muito me ensinaram e são o motivo de nossa dedicação e busca de conhecimento.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Nove de Julho e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina-Biofotônica, por terem me dado a oportunidade de realizar o sonho de fazer meu doutorado.

À Professora Raquel Mesquita Agnelli Ferrari, que com maestria me orientou e se dedicou a me ajudar nessa árdua caminhada.

Aos meus colegas de residência médica e de doutorado, **Erick Frank Bragato e Marcos Momolli**, que me deram muita força e parceria nesses anos.

A todos os meus queridos professores do doutorado da UNINOVE que nas diversas cadeiras que passei muito me ensinaram.

Aos preceptores de Cirurgia Plástica do Conjunto hospitalar do Mandaqui, **Eduardo Mordjakian, Pamella Veríssimo, Carlos Gameiro** e aos residentes **Vinicius Milanello e Ana Maranhão** que me apoiaram na execução do projeto.

Aos funcionários do Ambulatório do Conjunto Hospitalar do Mandaqui que sempre estiveram dispostos a ajudar.

As colegas Taina Santos Malavazzi e Verônica Ovídio por me ajudarem na execução deste trabalho.

Por fim agradeço a **todos** que direta ou indiretamente me apoiaram e me deram forças para seguir firme e executar este projeto.

RESUMO

As cicatrizes do tipo quelóide são caracterizadas pela proliferação excessiva de fibroblastos e pela quebra do balanço entre a produção e degradação do colágeno, com seu aumento na derme. O tratamento mais estudado após retirada de quelóide é a aplicação intralesional de corticóide sozinha ou associado no pré e pós-operatório. A fotobiomodulação (FBM) com a luz azul tem demonstrado em estudos *in vitro* diminuição da velocidade de multiplicação e da quantidade de fibroblastos bem como do TGF- β podendo ser uma alternativa de baixo custo, não invasivo e sem efeitos colaterais para ser associada ao tratamento mais preconizado. Dessa maneira, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da luz azul associado ao tratamento com corticóide no pré e pós-operatório da exérese de quelóides. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego dividido em dois grupos: 1) Controle (N=2): aplicação intralesional de corticóide (AIC) no pré e pós-operatório da exérese de quelóides e PBM placebo e 2) FBM associado à AIC (N=2) no pré e pós-operatório da exérese dos quelóides (FBM ativo). A FBM foi realizada de forma pontual, em contato, sobre o quelóide no pré-operatório (5 sessões) e na cicatriz remanescente no pós-operatório (8 sessões) utilizando LED azul (470 nm, 400 mW, 4 J por ponto, sendo 10 pontos lineares com espaço de 1 cm entre eles). Paralelamente foi realizado um estudo *in vitro* utilizando fibroblastos da linhagem L929 submetidos a FBM com os mesmos parâmetros e energias radiantes de 4, 6 e 8 J para análise de viabilidade pela técnica de MTT, analisados em 24 e 48h pós irradiação. Os pacientes responderam a três questionários, um para avaliação da qualidade de vida (Qualifibro-UNIFESP), um para determinar o fototipo de pele (FITZPATRICK) e um para avaliação da satisfação da cicatriz (PSAQ) e a equipe de cirurgias plásticas preencheram o questionário de Vancouver para avaliação da cicatriz (VSS), todos foram respondidos no início do tratamento e com 01, 03 e 06 meses após a cirurgia. O quelóide retirado foi enviado para análises histopatológicas incluindo a coloração com picrosirius red para análise da área do colágeno. Todos os dados foram submetidos a análise estatística. Resultados: Houve diferença na qualidade de vida no grupo FBM no primeiro mês do protocolo, e em todos os pacientes no pós-operatório avaliados pelo Qualifibro. Não houve diferença significativa na análise da área de colágeno nos pacientes submetidos a FBM ou placebo. Houve maior satisfação pelo PSAQ-BR no grupo FBM no período pré-operatório. Os resultados *in vitro* demonstraram que o LED não alterou a viabilidade de fibroblastos após 24 e 48h, não sendo identificadas diferenças entre o grupo controle e os irradiados. Conclusão: Apesar de não ter tido diferença significativa entre os grupos no quesito qualidade da cicatriz (VSS) e nas avaliações de qualidade de vida e satisfação (Qualifibro/PSAQ-BR), analisando individualmente podemos concluir que houve melhora na qualidade de cicatriz e clinicamente houve melhora significativa, bem como satisfação dos pacientes em todos os períodos analisados.

Palavras-chave: Quelóides, Fotobiomodulação, corticoterapia, tratamento cirúrgico.

ABSTRACT

Keloid-type scars are characterized by excessive proliferation of fibroblasts and the breakdown of the balance between collagen production and degradation, with its increase in the dermis. The most studied treatment after keloid removal is the intralesional application of corticosteroid alone or associated in the pre and postoperative period. Photobiomodulation (PBM) with blue light has shown in vitro studies a decrease in the speed of multiplication and the number of fibroblasts as well as TGF- β , which could be a low-cost, non-invasive alternative with no side effects to be associated with the most recommended treatment. Therefore, the objective of this study was to evaluate the effect of blue light associated with corticosteroid treatment in the pre and postoperative period of keloid excision. A randomized, controlled, and double-blind clinical trial was conducted divided into two groups: 1) Control (N=2): intralesional application of corticosteroid (IAC) in the pre and postoperative period of keloid excision and placebo PBM and 2) PBM associated with IAC (N=2) in the pre and postoperative period of keloid excision (active PBM). The PBM was performed in a punctual manner, in contact, on the keloid in the preoperative period (5 sessions) and on the remaining scar in the postoperative period (8 sessions) using blue LED (470nm, 400mW, 4J per point, being 10 linear points with a space of 1cm between them). In parallel, an in vitro study was carried out using fibroblasts of the L929 lineage submitted to PBM with the same parameters and radiant energies of 4, 6, and 8J for viability analysis by the MTT technique, analyzed at 24 and 48h post-irradiation. The patients answered three questionnaires, one for quality of life assessment (Qualifibro-UNIFESP), one to determine skin phototype (FITZPATRICK), and one for scar satisfaction assessment (PSAQ), and the team of plastic surgeons filled out the Vancouver questionnaire for scar assessment (VSS), all were answered at the beginning of treatment and at 01, 03, and 06 months after surgery. The removed keloid was sent for histopathological analyses including staining with picrosirius red for collagen area analysis. All data were submitted to statistical analysis. Results: There was a difference in quality of life in the PBM group in the first month of the protocol, and in all patients in the postoperative period evaluated by Qualifibro. There was no significant difference in the analysis of the collagen area in patients submitted to PBM or placebo. There was greater satisfaction by the PSAQ-BR in the PBM group in the preoperative period. The in vitro results showed that the LED did not alter the viability of fibroblasts after 24 and 48h, with no differences identified between the control group and the irradiated ones. Conclusion: Despite not having had a significant difference between the groups in the scar quality item (VSS) and in the quality of life and satisfaction evaluations (Qualifibro/PSAQ-BR), analyzing individually we can conclude that there was an improvement in scar quality and clinically there was a significant improvement, as well as patient satisfaction in all periods analyzed.

Keywords: Keloids, Photobiomodulation, corticotherapy, surgical treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Aspecto clínico de um queloide.....	21
Figura 2.	Fluxograma demonstrando a alocação nos grupos e procedimentos.....	33
Figura 3.	Demonstração da realização do cegamento e simulação da irradiação placebo.....	35
Figura 4.	Exemplificação da aplicação intralesional de corticoide.....	37
Figura 5.	Demonstração do procedimento de FBM com LED azul.....	38
Figura 5A.	Marcação do local do contato com o LED.....	38
Figura 5B.	Procedimento de irradiação.....	38
Figura 5C.	Detalhe da caneta de LED azul.....	38
Figura 6.	Queloide em orelha direita sendo ressecado em toda sua extensão.....	40
Figura 7.	Curativo com microporagem.....	41
Figura 8.	Linha dos procedimentos realizados ao longo do protocolo.....	43
Figura 8A.	Pré-operatório.....	43
Figura 8B.	Pós-operatório.....	43
Figura 9.	Exemplificação das medições das dimensões do queloide.....	44
Figura 9A.	Comprimento.....	44
Figura 9B.	Altura.....	44
Figura 9C.	Largura.....	44
Figura 10.	Demonstração do procedimento de irradiação dos fibroblastos com LED azul.....	47
Figura 11.	Fluxograma experimental seguindo as orientações do CONSORT, checklist para ensaios clínicos.....	52
Figura 12.	Fluxograma demonstrando a alocação nos grupos e procedimentos.....	57
Figura 13.	Demonstração da realização do cegamento e simulação da irradiação placebo.....	58
Figura 14.	Exemplificação da aplicação intralesional do corticoide.....	59
Figura 15.	Demonstração do procedimento de FBM com LED azul.....	60
Figura 15A.	Marcação do local do contato com o LED.....	60

Figura 15B.	Procedimento de irradiação.....	60
Figura 15C.	Aplicação da caneta de LED azul.....	60
Figura 16.	Linha dos procedimentos realizados ao longo do protocolo.....	63
Figura 16A.	Pré-operatório.....	63
Figura 16B.	Pós-operatório.....	63
Figura 17.	Exemplificação das medições das dimensões do quelóide.....	64
Figura 17A.	Comprimento.....	64
Figura 17B.	Altura.....	64
Figura 17C.	Largura.....	64
Figura 18.	Escala Vancouver – Pigmentação.....	69
Figura 18A.	Avaliação Inicial.....	69
Figura 18B.	Dia da Cirurgia.....	69
Figura 18C.	1º Mês após a Cirurgia.....	69
Figura 18D.	3º Mês após a Cirurgia.....	69
Figura 18E.	6º Mês após a Cirurgia.....	69
Figura 19.	Escala Vancouver – Vascularização.....	70
Figura 19A.	Avaliação Inicial.....	70
Figura 19B.	Dia da Cirurgia.....	70
Figura 19C.	1º Mês após a Cirurgia.....	70
Figura 19D.	3º Mês após a Cirurgia.....	70
Figura 19E.	6º Mês após a Cirurgia.....	70
Figura 20.	Escala Vancouver– Flexibilidade.....	71
Figura 20A.	Avaliação Inicial.....	71
Figura 20B.	Dia da Cirurgia.....	71
Figura 20C.	1º Mês após a Cirurgia.....	71
Figura 20D.	3º Mês após a Cirurgia.....	71
Figura 20E.	6º Mês após a Cirurgia.....	71
Figura 21.	Escala Vancouver – Altura.....	72
Figura 21A.	Avaliação Inicial.....	72
Figura 21B.	Dia da Cirurgia.....	72
Figura 21C.	1º Mês após a Cirurgia.....	72
Figura 21D.	3º Mês após a Cirurgia.....	72

Figura 21E.	6º Mês após a Cirurgia.....	72
Figura 22.	Resultados das dimensões das cicatrizes avaliadas na consulta inicial e 1 mês após o início do tratamento.....	76
Figura 22A.	Comprimento (cm).....	76
Figura 22B.	Altura (cm).....	76
Figura 22C.	Largura (cm).....	76
Figura 22D.	Volume (cm ³).....	76
Figura 23.	Avaliação por meio de registros fotográficos dos pacientes submetidos a FBM ou ao seu respectivo placebo ao longo do seguimento do protocolo.....	78
Figura 24.	Valores médios \pm desvio padrão da área de colágeno nas amostras de quelóide, removidas durante o procedimento de exérese, dos pacientes submetidos a FBM ou não (placebo).....	80
Figura 25.	Imagens demonstrativas de cortes histológicos de quelóide corados com Picrosirius red e submetidas a microscopia de polarização. Aumento de 4, 10 e 20 vezes.....	80
Figura 26.	Avaliação da viabilidade celular de fibroblastos L929 submetidos a FBM com LED azul avaliada pelo método de MTT.	81
Figura 26A.	Após 24h.....	81
Figura 26B.	Após 48h.....	81

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Fases da cicatrização: Principais fatores e eventos envolvidos.....	19
Quadro 2.	Fatores que interferem na cicatrização e seus principais exemplos.....	20
Quadro 3.	Principais monoterapias utilizadas para tratamento de queloides.....	24
Quadro 4.	Principais terapias combinadas utilizadas para tratamento de queloides.....	24
Quadro 5.	Parâmetro dosimétricos utilizados no pré e pós-operatório...	38
Quadro 6.	Parâmetro dosimétricos utilizados no pré e pós-operatório.....	59
Quadro 7.	Avaliação na consulta inicial e com 30 dias após o início do tratamento. Comparativo entre o comprimento, largura e altura e os volumes.....	75
Quadro 8.	Média do número de fibroblastos/mm ³	77
Quadro 9.	Avaliação clínica e relatos dos pacientes quanto ao resultado e satisfação.....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características dos pacientes.....	66
Tabela 2.	Scores das avaliações dos pacientes de acordo com Qualifibro.....	73
Tabela 3.	Scores das avaliações dos pacientes de acordo com classificação de satisfação pelo Questionário de Avaliação da Cicatriz pelo Paciente (PSAQ-BR).....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TGF- β	Fator transformador beta
PDGF	fator de crescimento derivado das plaquetas
FGF	fator de crescimento derivado dos fibroblastos
EGF	fator de crescimento epidérmico
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
MEC	matriz extra-celular.
CTGF	fator de crescimento do tecido conectivo
IGF-1	fator de crescimento semelhante à insulina-1
FBM	fotobiomodulação
NO	óxido nítrico
ATP	Adenosina trifosfato
ROS	espécies reativas de oxigênio
LED	Diodo Emissor de Luz
LBP	Luz de Baixa Potência
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UNINOVE	Universidade Nove de Julho
CHM	Conjunto Hospitalar do Mandaqui
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido
ACI	Aplicação de Corticoide Intralesional
ECQ	Exérese Cirúrgica do Queloide
VSS	Vancouver Scar Scale
nm	nanômetros
cm	Centímetros
cm ²	Centímetros quadrados
cm ³	Centímetros cúbicos
mW	miliwatts
W	watts
s	segundos
J	joules
PSAQ	<i>Patient Scar Assessment Questionnaire</i>

SUMÁRIO

1.	CONTEXTUALIZAÇÃO	19
1.1.	CICATRIZAÇÃO.....	19
1.2.	CICATRIZES PATOLÓGIAS.....	20
1.2.1.	QUELOIDES.....	20
1.2.2.	PRINCIPAIS TRATAMENTOS PARA OS QUELOIDES.....	23
1.2.3.	FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DE QUELOIDES.....	26
2.	JUSTIFICATIVA.....	29
3.	OBJETIVOS.....	30
3.1.	OBJETIVOS GERAIS.....	30
3.2.	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	30
4.	HIPÓTESES.....	31
5.	MATERIAL E MÉTODOS.....	32
5.1.	DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	32
5.2.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	32
5.3.	CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....	32
5.4.	COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS.....	33
5.5.	CÁLCULO E TAMANHO DA AMOSTRA.....	33
5.6.	RANDOMIZAÇÃO.....	34
5.7.	CEGAMENTO.....	34
5.8.	METODOLOGIA PARA ANÁLISE DOS GRUPOS.....	35
5.9.	PROCEDIMENTOS.....	36
5.9.1.	APLICAÇÃO INTRALESIONAL DE CORTICOIDE.....	36
5.9.2.	FOTOBIMODULAÇÃO - FBM.....	37
5.9.3.	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.....	38
5.9.4.	APLICAÇÃO DA ANESTESIA LOCAL.....	39
5.9.5.	ATO OPERATÓRIO.....	39
5.9.6.	PROCEDIMENTO DE EXÉRESE.....	39
5.9.7.	PROCEDIMENTO DE HEMOSTASIA.....	40
5.9.8.	PROCEDIMENTO DE SÍNTESE DA PELE.....	40
5.9.9.	CURATIVO.....	40
5.10.	AVALIAÇÕES.....	41

5.10.1	QUESTIONÁRIOS.....	41
5.10.1.1.	CLASSIFICAÇÃO DO FOTOTIPO DE PELE PELO QUESTIONÁRIO DE FITZPATRICK.....	41
5.10.1.2.	QUESTIONÁRIOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA E SATISFAÇÃO.....	41
5.10.1.3.	ESCALA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA CICATRIZ - VANCOUVER SCAR SCALE (VSS).....	42
5.11.	MENSURAÇÃO DO QUELOÍDE.....	44
5.12.	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO MATERIAL DA EXÉRESE.....	44
5.13.	ANÁLISE DO NÚMERO DE FIBROBLASTOS DO MATERIAL DA EXÉRESE.....	44
5.14.	ANÁLISE DA ÁREA DO COLÁGENO DO MATERIAL DE EXÉRESE.....	45
5.15.	AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE DE FIBROBLASTOS L929 SUBMETIDOS A FBM COM LED AZUL.....	46
6.	OBTENÇÃO DOS REGISTROS FOTOGRÁFICOS.....	48
7.	DESFECHOS.....	49
8.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	50
9.	RESULTADOS.....	51
9.1.	ARTIGO 1 - PROTOCOLO PUBLICADO NA REVISTA PLOS ONE.	51
9.1.1.	RESULTADOS DA TRIAGEM E ALTERAÇÃO DE DESENHO DO ESTUDO.....	51
9.2.	ARTIGO 2: DESCRIÇÃO DE SÉRIE DE CASOS.....	53
9.2.1.	RESUMO.....	53
9.2.2.	INTRODUÇÃO.....	54
9.2.3.	MÉTODOS.....	56
9.2.4.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	56
9.2.5.	CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....	56
9.2.6.	RANDOMIZAÇÃO.....	57
9.2.7.	CEGAMENTO.....	58
9.2.8.	PROCEDIMENTOS.....	58
9.2.8.1.	APLICAÇÃO INTRALESIONAL DE CORTICOIDE.....	58
9.2.8.2.	FOTOBIMODULAÇÃO – FBM.....	59

9.2.8.3.	<i>PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.....</i>	61
9.2.9.	<i>AVALIAÇÕES.....</i>	61
9.2.9.1.	<i>ESCALA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA CICATRIZ - VANCOUVER SCAR SCALE (VSS).....</i>	61
9.2.9.2.	<i>QUESTIONÁRIOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA E SATISFAÇÃO.....</i>	62
9.2.9.3.	<i>MENSURAÇÃO DO QUELOIDE.....</i>	64
9.2.9.4.	<i>ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DOS QUELOIDES RESSECADOS.....</i>	64
9.2.9.5.	<i>ANÁLISE DO NÚMERO DE FIBROBLASTOS.....</i>	64
9.2.9.6.	<i>ANÁLISE DA ÁREA DO COLÁGENO DO MATERIAL DE EXÉRESE.....</i>	65
9.2.10.	<i>OBTENÇÃO DOS REGISTROS FOTOGRÁFICOS.....</i>	65
9.2.11.	<i>DESFECHOS.....</i>	65
9.2.12.	<i>AVALIAÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE.....</i>	65
9.2.13.	<i>RESULTADOS.....</i>	66
9.2.13.1.	<i>CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....</i>	66
9.2.13.2.	<i>PACIENTE 1 DO GRUPO FBM (P1 FBM).....</i>	66
9.2.13.3.	<i>PACIENTE 2 DO GRUPO FBM (P2 FBM).....</i>	67
9.2.13.4.	<i>PACIENTE 1 DO GRUPO PLACEBO (P1 PLACEBO).....</i>	67
9.2.13.5.	<i>PACIENTE 2 DO GRUPO PLACEBO (P2 PLACEBO).....</i>	67
9.2.14.	<i>RESULTADOS.....</i>	68
9.2.14.1.	<i>ANÁLISE DA QUALIDADE DA CICATRIZ.....</i>	68
9.2.14.2.	<i>ANÁLISE DE QUALIDADE DE VIDA E SATISFAÇÃO.....</i>	72
9.2.14.3.	<i>ANÁLISE DAS MEDIDAS DO QUELOIDE.....</i>	75
9.2.14.4.	<i>ANÁLISES HISTOPATOLÓGICAS - NÚMERO DE FIBROBLASTOS.....</i>	77
9.2.14.5.	<i>REGISTROS FOTOGRÁFICOS.....</i>	77
9.2.14.6.	<i>AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES.....</i>	78
9.2.14.7.	<i>ANÁLISE DA ÁREA DE COLÁGENO NOS QUELOIDES REMOVIDOS.....</i>	79
9.2.14.8.	<i>RESULTADOS AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE DE FIBROBLASTOS IRRADIADOS COM LED AZUL.....</i>	81

9.2.15.	DISCUSSÃO.....	81
9.2.16.	CONCLUSÃO.....	85
9.2.17.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA O ARTIGO.....	85
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE.....	91
11.	APÊNDICES.....	100
11.1.	APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	100
11.2.	APÊNDICE 2 - DOCUMENTO PARA PADRONIZAÇÃO DA CIRURGIA.....	103
11.3.	APÊNDICE 3 - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE.....	104
11.4.	APÊNDICE 4 - CARTA DE ANUÊNCIA.....	105
12.	ANEXOS.....	106
12.1.	ANEXO 1 - CLASSIFICAÇÃO DO FOTOTIPO DE PELE (FITZPATRICK, 1988).....	106
12.2.	ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO QUALIFIBRO-UNIFESP (FURTADO, 2008).....	107
12.3.	ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO PSAQ (OTA, 2016).....	108
12.4.	ANEXO 4 - QUESTIONÁRIO ESCALA DE CICATRIZ DE VANCOUVER (SANTOS, 2014).....	109

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1. CICATRIZAÇÃO

O processo de cicatrização é um evento dinâmico, complexo e coordenado que envolve diversas alças de feedback e circuitos regulatórios de eventos moleculares, celulares e bioquímicos com o fim de reparar o tecido lesado (Campos et al, 2007). Esse processo pode ser dividido em três fases principais: inflamatória (hemostasia e inflamação), proliferativa (tecido de granulação) e remodelação (maturação) (Clark, 2005) essas fases se sobrepõem e são mediadas por diversos fatores, como interleucinas, fatores de crescimento, citocinas, vitaminas entre outros (Neligan et al, 2016; Ferreira et al, 2007; Potter, Veitch e Johnston, 2019). (Quadro 1).

Quadro 1: Fases da cicatrização: Principais fatores e eventos envolvidos.

FASE	DURAÇÃO	PRINCIPAIS FATORES E CÉLULAS ENVOLVIDAS	PRINCIPAIS EVENTOS
INFLAMATÓRIA	48h-72h	Células: Plaquetas, neutrófilos e macrófagos. Fatores: TGF- β , tromboxana A2, prostaglandinas, PDGF, FGF, EGF,	Ativação da cascata de coagulação; vasodilatação, quimiotaxia celular, destruição de bactérias, início da fibroplasia e formação da MEC.
PROLIFERATIVA	4 a 25 dias	Fibroblastos, VEGF, PDGF, miofibroblastos, queratinócitos, TGF- β , TNF- α .	Epitelização, neoangiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno (tipo III por primeiro e I posteriormente, contração da ferida.
REMODELAÇÃO	Meses a anos	Colágenos tipo I e III, collagenases.	Organização do colágeno, substituição progressiva do tipo III para o tipo I.

Legenda: TGF- β = Fator transformador beta; PDGF= fator de crescimento derivado das plaquetas; FGF=fator de crescimento derivado dos fibroblastos; EGF=fator de crescimento epidérmico; VEGF= Fator de crescimento endotelial vascular; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; MEC= matriz extra-celular.

Durante as fases de cicatrização qualquer morbidade ou evento que desregule o processo de cicatrização, podem inibir ou prejudicar todo o processo, fazendo com que não haja fechamento da lesão, como em úlceras, ou

pelo contrário a exacerbação desses eventos podendo induzir a cicatrizes hiperproliferativas como as hipertróficas e os queloides (Neligan et al, 2016; Ferreira et al, 2007; Potter, Veitch e Johnston, 2019). (Quadro 2).

Quadro 2: Fatores que interferem na cicatrização e seus principais exemplos.

FATORES QUE INTERFEREM NA CICATRIZAÇÃO	PRINCIPAIS EXEMPLOS
LOCAIS	Infecções; isquemia, presença de corpo estranho; manipulação inadequada, pressão excessiva na cicatriz, irradiação.
SISTÊMICOS	Depleção proteica, deficiência de vitaminas A, C e complexo B; deficiência de oligoelementos como o Zinco; Diabete Melito, obesidade; quimioterapias e corticoterapias.
SÍNDROMES ASSOCIADAS	Ehlers-Danlos; homocistenúria; osteogenesis imperfecta.
PREDISPOSIÇÃO ÉTNICA	Africanos e asiáticos (queloides).

Fonte: (NELIGAN et al, 2016; FERREIRA et al, 2007).

1.2. CICATRIZES PATOLÓGIAS

No que se refere às cicatrizes patológicas excessivas, destacam-se as do tipo hipertróficas e queloides. A primeira é relacionada principalmente a má técnica operatória com síntese inadequada dos tecidos e a áreas de maior tensão para o fechamento da pele, como tórax anterior e região dorsal. Apresenta-se restrita na linha da cicatriz e normalmente regridem espontaneamente (Neligan et al, 2016; Ferreira et al, 2007; Mahdavian et al, 2012; Wolfram, 2009, Lee Peng e Kerolus, 2019).

1.2.1. QUELOIDES

As cicatrizes excessivas do tipo queleide são caracterizadas pela proliferação excessiva de fibroblastos e pela quebra do balanço entre a produção e degradação do colágeno, com seu aumento na derme. Diferentemente das cicatrizes hipertróficas, os queloides não regridem espontaneamente, ultrapassam a linha da cicatriz com crescimento desorganizado, disforme e

grossoeiro, comparado à uma tumoração benigna, inclusive essa nomenclatura deriva do grego “*kelth*” que significa tumor e *eidoz* que significa forma (Ferreira *et al*, 2007; Wolfram *et al*, 2009, Limandjaja, Niessen, Scheper e Gibbs, 2020, Nangole e Agak, 2019).

Além do aspecto estético desagradável, muitas vezes essas cicatrizes são dolorosas, pruriginosas podendo causar incapacidade funcional (por exemplo cicatrizes nas articulações), trazendo como consequência prejuízos psicossociais e na qualidade de vida dos portadores. (Bock *et al*, 2006; Motoki *et al*, 2018).

Os aspectos histopatológicos dos queloides na microscopia de luz incluem um tecido de epitélio fino, uma derme espessada, aumento de fibras colágenas que são desorganizadas e entremeadas com abundante mucina e poucas fibras elásticas. Há um aumento de fibroblastos arredondados e as glândulas sebáceas e os folículos pilosos estão diminuídos ou ausentes. (Ferreira *et al*, 2007; Placik e Lewis, 1992; Ackerman *et al*, 1997; Kikuchi, Kadono e Takehara, 1995; Beer, 2008, Limandjaja, Niessen, Scheper e Gibbs, 2020). (Figura 1).



Figura 1: Aspecto clínico de um quelóide.

Na microscopia eletrônica observam-se fibras colágenas com diâmetros reduzidos comparados a uma cicatriz normal, os fibroblastos apresentam actinmiosina em seu citoplasma, sugerindo que muitas dessas células seja uma transição entre os fibroblastos e miofibroblastos. Na histologia também se observa uma predominância do colágeno do tipo I e menor quantidade de colágeno do tipo III, sendo que o tipo III encontra-se aumentado nos queloides. (Ferreira et al, 2007; Reis, 1994).

A gênese dessa morbidade ainda não está suficientemente esclarecida, devido principalmente à falta de estudos *in vivo* e por esta patologia não estar descrita em animais, dificultando assim o estudo biológico adequado. (Wolfran et al, 2009; Arno et al, 2014; Ferreira et al, 2007; Neligan et al, 2016).

Estudos têm demonstrado que a gênese da hiperproliferação de fibroblastos está relacionada com aspectos inflamatórios (Zheng-Cai et al, 2020) e com o aumento da expressão do fator de crescimento e transformação $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) nas células endoteliais do tecido de neovascularização, que já apresenta expressão aumentada de VEGF e um aumento na expressão do CTGF (fator de crescimento do tecido conectivo). (Arno et al, 2014; Lee et al, 2017; Hahn et al, 2016; Chin et al, 2001; Fujiwara, Muragaki e Ooshima, 2005; Marneros e Krieg, 2004; Colwell, 2005; Nangole e Agak, 2019).

O TGF- β tem o papel chave na hiperproliferação de fibroblastos e consequentemente de colágenos. Ele regula a proliferação dessas células bem como a síntese de colágeno. Em um processo de cicatrização normal os níveis de TGF- β reduzem no término do reparo tecidual, contudo nos queloides não diminui, mantendo sua produção alta e desregulada. (Wolfram et al, 2009; Sarrazy, 2011; QU, 2012).

Também tem sido demonstrado que nos queloides existe uma quantidade reduzida de enzimas que degradam os componentes da matriz extracelular como as metaloproteinases. Aumento de receptores de PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) nos fibroblastos, ativação excessiva de sinais para fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), número reduzido de apoptose de fibroblastos e aumento da expressão de linfopoietina estromal do timo (Shin Ju, Kim Sh, Kim H, et al) e ativação de fibrócitos via fator-1 derivado de células estromais são outros achados relacionados a cicatrizes hiperproliferativas. (Haisa, Okochi e Grotendorst, 1994; Savah et al 1999).

Alguns estudos mostraram que os queloides podem ter sua gênese predisposta por genes autossômicos dominantes com penetrância incompleta e expressões variadas, contudo não se têm sucesso em isolar um gene ligado diretamente ao quelóide. Também tem se demonstrado em alguns estudos uma maior prevalência no sexo feminino (Brown e Bayat, 2009; Marneros et al 2001; Chen et al, 2006; Clark et al, 2009; Shih e Bayat, 2010; Nakashima et al, 2010; Noishiki, Hayasaka Y e Ogawa, 2019).

1.2.2. PRINCIPAIS TRATAMENTOS PARA OS QUELOIDES

O tratamento dos queloides ainda é um grande desafio. Existem diversos tratamentos preconizados para o quelóide, contudo a literatura é controversa visto que muitos dos estudos conduzidos usam metodologia questionável e com resultados imprecisos o que dificulta a elaboração de novos protocolos de tratamentos. Sendo assim, não há nenhum consenso sobre a melhor terapia a ser usada para reduzir a taxa de recidiva e que esteja associada a menores efeitos colaterais indesejáveis os quais limitam o uso de muitas terapias. Os quadros 3 e 4 resumem os principais tratamentos utilizados descritos na literatura (Arno et al, 2014; Jagadeesan e Bayat, 2007; Hahn et al, 2016; Gold, 2014; Chen et al, 2020; Gupta e Kalra, 2002; Davison et al, 2009; Van Leeuwen, Van Leeuwen e Niessen, 2014; Van Leeuwen et al, 2015; Har-Shai et al, 2007; Jin et al, 2013; Vrijman et al, 2011; Van Drooge et al, 2015; Erol et al, 2008; Betarbet e Blalock, 2020; Lee et al, 2019, Walsh et al, 2023).

Os tratamentos buscam principalmente reduzir os sintomas do paciente (dor, prurido e limitações funcionais), reduzir o volume da cicatriz e melhorar a qualidade estética.

Quadro 3: Principais monoterapias utilizadas para tratamento de queloides.

PRINCIPAIS MONOTERAPIAS	EFEITOS COLATERAIS	RECIDIVA
RESSECÇÃO CIRÚRGICA	Complicações mínimas relacionadas ao procedimento cirúrgico.	45-100%
APLICAÇÃO INTRALESIONAL DE CORTICOIDE (TRIANCINOLONA)	ulcerações, alterações da coloração da pele, surgimento de telangectasias, relatos de síndrome de Cushing.	<50%
5-FLUORACIL	Dor, hiperpigmentação, ulcerações. Relato de alopecia transitória.	Similar ao triancil, poucos estudos com uso isolado, geralmente associado a outras terapias.
CRIOTERAPIA	Hipopigmentação permanente da pele, dor, limitação no uso para paciente com fototipos maiores.	24% (em torno de 50% respondem positivamente ao tratamento isolado)
LASERS (ablativos)	Eritema, alteração da pigmentação da pele, cicatrizes após formação de úlceras.	74-100% usados isoladamente.

Fonte: (ARNO et al, 2014; JAGADEESAN E BAYAT, 2007; HAHN et al, 2016; SHIN et al, 2016; SHIN E KIM, 2016; GOLD, 2014; CHEN et al, 2020; GUPTA E KALRA, 2002; DAVISON et al, 2009; VAN LEEUWEN, VAN LEEUWEN E NIESSEN, 2014; VAN LEEUWEN et al, 2015; HAR-SHAI et al, 2007; JIN et al, 2013; VRIJMAN et al, 2011; VAN DROOGE et al, 2015; EROL et al, 2008; BETARBET E BLALOCK, 2020; LEE et al, 2019).

Quadro 4: Principais terapias combinadas utilizadas para tratamento de queloides

PRINCIPAIS TERAPIAS COMBINADAS	EFEITOS COLATERAIS	RECIDIVA
EXÉRESE CIRURGICA + INJEÇÃO DE CORTICOIDES	As mesmas relacionadas com a aplicação do corticoide somente, depressões na cicatriz, deiscências da ferida.	<30%
EXÉRESE CIRURGICA + RADIOTERAPIA	Descritos doenças malignas.	Em torno de 22%, varia muito entre os estudos.

Fonte: (ARNO et al, 2014; JAGADEESAN E BAYAT, 2007; HAHN et al, 2016; SHIN et al, 2016; SHIN E KIM, 2016; GOLD, 2014; CHEN et al, 2020; GUPTA E KALRA, 2002; DAVISON et al, 2009; VAN LEEUWEN, VAN LEEUWEN E NIESSEN, 2014; VAN LEEUWEN et al, 2015; HAR-SHAI et al, 2007; JIN et al, 2013; VRIJMAN et al, 2011; VAN DROOGE et al, 2015; EROL et al, 2008; BETARBET E BLALOCK, 2020; LEE et al, 2019).

Dentre os tratamentos citados destacam-se a ressecção da lesão com margem, o uso de corticoide injetável e a radioterapia, sendo também utilizados

associação das terapias, com a aplicação pré e pós-operatória. Estudos demonstram a remissão dos queloides, contudo muitos deles evidenciando uma alta taxa de recidiva da doença utilizando todos os tratamentos já preconizados (Arno et al, 2014; Wolfram, 2009; Huu et al, 2019; Shin et al, 2019; Chen et al, 2019).

A ressecção cirúrgica com margem, isoladamente não têm resultados bons, demonstrando em estudos até 45% a 100 % de recorrência no pós-operatório (Berman, Maderal e Raphael, 2017). Essas altas recorrências têm sido estudadas e sua principal causa seria a ressecção com margens inadequadas, pois estudos demonstram alta quantidade de fibroblastos em atividade na periferia dos queloides, além de tensão no fechamento da lesão, falta de cuidados na manipulação dos tecidos e má técnica na realização da hemostasia. Mesmo com todos os cuidados a taxa de recidiva é alta necessitando terapias adjuvantes no pré e/ou pós-operatórios. (Arno et al, 2014; Wolfram, 2009; Syed et al, 2012; Tan et al, 2010; Chen et al, 2020; Mohammadi, 2019).

A radioterapia tem-se demonstrado efetiva na redução da recorrência do queleide usada pós excisão cirúrgica, comparado ao seu uso isoladamente (Mankowski et al, 2017), contudo não existe nenhum consenso aceito sobre a dose ou modalidade a serem usados no tratamento pós-operatório. Além disso, os riscos potenciais a longo prazo e o sítio anatômico onde será realizado a radiação associado ao custo elevado limitam o seu uso (Ogawa et al, 2009). Relatos de doença maligna após a radiação em queloides já foram reportados na literatura. (Arno et al, 2014; Wolfram, 2009; De Cicco et al, 2014; Ogawa et al, 2009).

A aplicação intralesional de hexacetonida de triancinolona (Triancil®- Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A), tem sido considerado o tratamento de primeira linha para os queloides, a dose preconizada é de 2,5mg a 20mg em topografia da face e de 20mg a 40mg nas outras regiões do corpo. Seu mecanismo baseia-se na diminuição da síntese de colágeno e glicosaminoglicanas e na inibição da produção dos fibroblastos (Shin Jy et al, 2016). Devido ao seu efeito anti-inflamatório e de vasoconstrição observa-se também a diminuição do prurido e da dor nos pacientes. Estudos demonstram

taxas de recidiva variáveis até de 50% (Arno et al, 2014; Gold, 2014; Ledon et al, 2013; Huu et al, 2019; Chen et al, 2019).

Não existe nenhum consenso sobre a quantidade e tempo de tratamento com este corticoide sendo que o uso prolongado pode levar a ulcerações, alterações da coloração da pele e surgimento de atelangectasias (Arno et al, 2014) além de relatos de aparecimento de síndrome de cushing após seu uso (Shin Jy et al, 2016; Gold, 2014; Ledon et al, 2013; Huu et al, 2019; Chen et al, 2019).

O uso isolado do corticoide além dos efeitos colaterais já citados muitas vezes não induz a regressão total dos queloides e resultam em cicatrizes residuais não estéticas, com alteração de cor, alargamento, telangectasias e depressões. (Gold, 2014; Ledon et al, 2013)

A terapia combinada da ressecção cirúrgica com uso do corticoide injetável tem demonstrado ter um bom custo-benefício e segurança com diminuição das taxas de recidiva, em torno de 29%, apesar existir uma grande variação de protocolos e resultados o que dificulta a avaliação precisa. (Sclafani et al, 1996; Hamrick, Boswell e Carney, 2009; Shons e Press, 1983; Bermam e Flores, 1997; Kiil, 1977; Jung et al, 2009).

Devido à alta taxa de recidiva com o uso dos tratamentos atuais, o queleide pode permanecer por muito tempo sendo em muitas vezes incapacitante, com diminuição de sua qualidade de vida (Motoki et al, 2018). Este fato leva a busca constante por novos produtos e tecnologias minimamente invasivas com o intuito de melhorar o tratamento, com menos efeitos colaterais e menor taxa de recidiva.

1.2.3. FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DE QUELOIDES

Neste contexto a terapia de fotobiomodulação (FBM) tem ganhado cada vez mais destaque na literatura. A FBM também conhecida como terapia com luz em baixa intensidade utiliza de fontes de luz de baixa potência, normalmente abaixo de 500 mW, com irradiação não ionizante tanto da faixa visível do espectro eletromagnético (400-760 nm) como da infravermelha (760-1000 nm), que agem nos tecidos produzindo efeito biológico positivo nas células (Fernandes, Ferrari e França, 2017; Freitas e Hamblim, 2016).

As respostas fotobiológicas são devidas as mudanças químicas e físicas induzidas pelos fótons nos tecidos biológicos. Cada comprimento de onda irá interagir mais especificamente com um cromóforo (molécula fotorreceptora) específico e essa interação iniciará uma cadeia de reações fotoquímicas e fotofísicas. Um importante cromóforo para comprimentos de onda vermelho e infravermelho próxima é a enzima citocromo C oxidase, enzima encontrada na mitocôndria e que participa da cadeia transportadora de elétrons sinalizando caminhos que induzem a produção de óxido nítrico (NO), Adenosina trifosfato (ATP) e espécies reativas de oxigênio (ROS), podendo induzir a transcrição de vários fatores de crescimento como o derivado de plaquetas (PDGF), TGF- β , derivados de fibroblastos (FGF), interleucinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), bem como a diminuição ou inibição desses fatores dependendo dos parâmetros dosimétricos adotados (Fernandes, Ferrari e França, 2017; Mamalis, Lev-Tov, Nguyen e Jagdeo, 2014; Barolet e Boucher, 2010; Silva et al, 2010; Tricarico et al, 2018; Hu et al, 2017).

Existem estudos utilizando a FBM em cicatrizes pós-operatórias de diversos tipos de cirurgia demonstrando efeitos benéficos da FBM no processo de cicatrização, mostrando assim a efetividade e segurança dessa terapia. (Barolet e Boucher, 2010; Ojea et al, 2016; Freitas et al, 2013; Alsharnoubi et al, 2018; Epstein et al, 2018; Herascu et al, 2005; Ramos et al, 2019; Carvalho et al, 2010; Fuji et al, 2008; Park et al, 2016).

Estudos experimentais *in vitro* utilizando fibroblastos de queloides e da derme humana têm demonstrado efeitos positivos incluindo ao aumento na taxa de apoptose e diminuição da velocidade de divisão celular destes fibroblastos, diminuição da síntese de colágeno e da expressão de TGF- β . Nesses estudos, destaca-se a luz azul com comprimento de onda variando de 410-480 nm e observa-se efeito inibitório dos fibroblastos e em TGF- β com maiores densidades de energia (0,326 A 640J/cm²). (Lee et al, 2017; Hahn et al, 2019; Mamalis et al, 2016; Mignon et al, 2018; Opländer et al, 2011; Hawkins e Abrahamse, 2006; Lev-Tov, Brody, Siegel e Jagdeo, 2013; Frigo et al, 2010; Bonatti et al, 2011).

A luz azul também possui efeitos benéficos quanto a hidratação da pele, evitando a perda de água transepidérmica (Menezes et al, 2015) e também antimicrobiana, agindo principalmente nos cromóforos de flavinas e protoporfirinas bacterianas (Scott et al, 2019).

Estudo experimental recente utilizando a luz azul (410-430 nm, densidade de potência 0,69 W/cm²), em diferentes exposições radiantes no alvo, para irradiar cultura de fibroblastos de queloides retirados de humanos, obteve resultados que corroboram os estudos anteriores, mostrando que nas fluências de maior energia obtiveram como resultados taxas metabólicas menores nos fibroblastos dos queloides. (Magni et al, 2020).

É possível que a luz azul interaja com os cromóforos mitocondriais da mesma forma que a luz vermelha e infravermelha, uma vez que os centros heme que estão espalhados nos citocromos têm um pico de absorção significativo que coincide com a banda de Soret das porfirinas (Hamblin MR, 2018). No espectro da luz azul, flavoproteínas como NADH-dehidrogenase e succinato-desidrogenase, e porfirinas podem funcionar como fotorreceptores (Karu TI, Kolyakov SF, 2005).

Estes estudos associados a resultados de efeitos benéficos da FBM em processo de cicatrização sugerem um caminho promissor para o estabelecimento desta modalidade terapêutica no tratamento de queloides.

2. JUSTIFICATIVA

As cicatrizes patológicas, principalmente as do tipo quelóide. São estigmatizantes, de crescimento descontrolado e irregular, pruriginosas e em muitos casos dolorosas, sendo assim, muitas vezes incapacita e limita as atividades diárias e o convívio social de quem é acometido por essa enfermidade.

Os tratamentos mais utilizados atualmente para os quelóides estão relacionados a efeitos colaterais indesejáveis, alta taxa de recidiva após o tratamento e em nosso meio os altos custos que impossibilita muitos dos pacientes a terem um tratamento completo principalmente no sistema público de saúde, onde os pacientes não têm acesso a diversas terapias, sendo necessário dessa maneira a busca de alternativas de baixo custo como a FBM.

Mesmo com diversos estudos na literatura não há consenso sobre o melhor tratamento ou protocolo a ser adotado no caso de quelóides principalmente devido a falhas de delineamento metodológicos, descrição incompleta dos resultados e análise realizadas bem como as próprias incertezas acerca do quelóide que incluem patologia imprevisível e causas ainda mal definidas sendo necessário novos estudos como este para buscar melhor elucidação da patologia.

A terapia de FBM com LED ou LBP (Luz de Baixa Potência) surge com uma possibilidade terapêutica devido aos seus efeitos em processo de cicatrização e reparo sendo alternativa de baixo custo, não invasiva, sem efeitos colaterais, de fácil utilização e reprodutibilidade. Mais especificamente a FBM já demonstrou modular de forma positiva o processo inflamatório especificamente TNF- β e colágeno tipo I que estão associados à gênese do quelóide. Dessa maneira objetiva-se a associação da FBM no pré e pós-operatório da ressecção cirúrgica de forma a melhorar o processo de cicatrização e a qualidade da cicatriz reduzindo a possibilidade de recidiva.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS GERAIS:

O objetivo desse ensaio clínico randomizado duplo cego foi verificar os efeitos da combinação da FBM utilizando LED azul e da aplicação de corticoide intralesional sobre a taxa de recidiva de queloides após ressecção cirúrgica e sobre a qualidade da cicatriz neoformada.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

Avaliar os efeitos da FBM utilizando LED azul sobre:

- A qualidade de cicatriz utilizando a escala de cicatriz de Vancouver (VSS) (Santos et al, 2014).
- A mudança na qualidade de vida dos participantes avaliada pelos questionários: QualiFibro/Cirurgia Plástica-UNIFESP (Furtado,2008) e o questionário de avaliação da cicatriz pelo paciente (Ota, 2016).
- A quantidade (área) e organização do colágeno e fibroblastos de quelóide que sofreu ressecção;
- A viabilidade de fibroblastos L929 submetidos a irradiação com os mesmos parâmetros utilizados clinicamente.

4. HIPÓTESES

O protocolo da FBM em combinação com a corticoterapia no pré e no pós-operatório da exérese de queloides melhora a distribuição e organização do colágeno no tecido cicatricial, diminui a quantidade de fibroblastos reduzindo taxa de recidiva e desta forma melhora o aspecto geral da cicatriz e consequentemente a qualidade de vida do participante.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. DELINEAMENTO DA PESQUISA

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado, duplo-cego (paciente, equipe e analista) e controlado, no período de dezembro de 2020 a novembro de 2023, em pacientes com quelóide atendidos no ambulatório do Serviço de Cirurgia Plástica do Conjunto Hospitalar do Mandaqui e também recrutados a partir do Ambulatório de Especialidades da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) na cidade de São Paulo/SP. Este ensaio clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) sob o número 4.594.799 e do Conjunto Hospitalar do Mandaqui (CHM) sob o número 4.281.616.

Após explicação verbal e por escrito do estudo, os participantes que aceitaram o convite para participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 1).

5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos na pesquisa pessoas entre 18 e 65 anos, com fototipo de pele Fitzpatrick I-VI, apresentando quelóides sem nenhum tipo de tratamento prévio, ou em recidivas de exérese cirúrgica apenas ou recidiva após uso de outras terapias com pelo menos 03 meses sem estar utilizando qualquer tratamento, atendidos no ambulatório do Serviço de Cirurgia Plástica do Conjunto Hospitalar do Mandaqui, e no ambulatório de especialidades da Universidade Nove de Julho na cidade de São Paulo/SP.

5.3. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes com quelóides com qualquer tipo de tratamento em vigência, pacientes grávidas e lactantes, quelóides que não tinham a possibilidade de ressecção com síntese primária da pele, pacientes com collagenoses, alergias as medicações utilizadas, contraindicação ao uso de

corticosteroides e contraindicações a realização de cirurgia (Ex.: Coagulopatias, alergias, qualquer tipo de diabetes).

5.4. COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS

Os pacientes foram distribuídos de maneira randomizada em dois grupos (Figura 2):

A) FBM: Grupo Aplicação de corticoide injetável (ACI) no pré e pós-operatórios + FBM + exérese cirúrgica do queloide (ECQ) + FBM pós-operatória.

B) PLACEBO: Grupo ACI + ECQ: (ACI) no pré e pós-operatórios da exérese cirúrgica do queloide (ECQ). A aplicação da FBM foi simulada com aparelho idêntico ao do grupo FBM ativo, com caneta de mesmo modelo, mas não conectada ao equipamento (desligada) e com a simulação sonora.

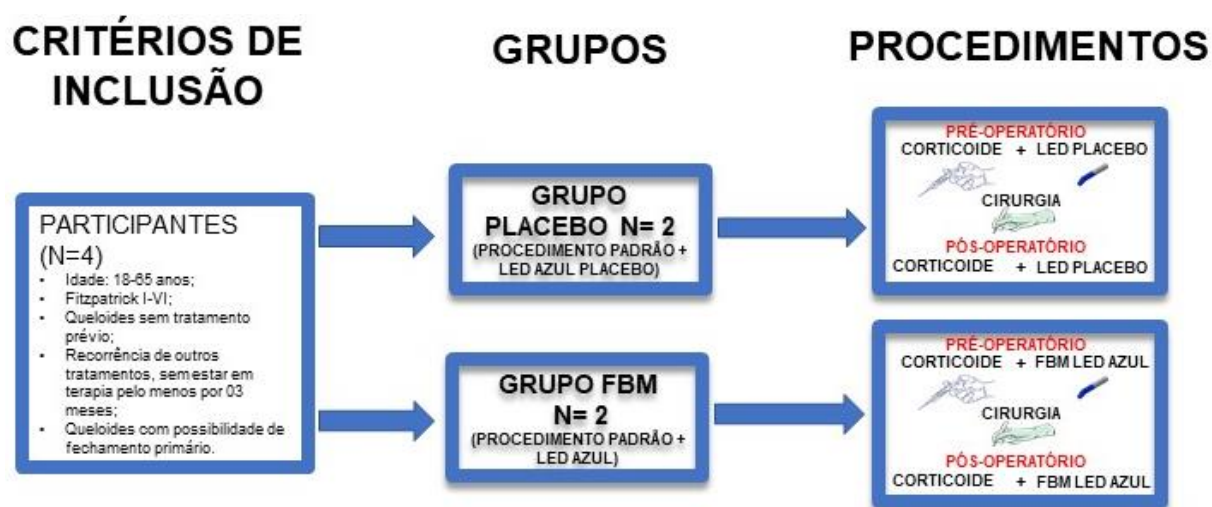


Figura 2: Fluxograma demonstrando a alocação nos grupos e procedimentos.

5.5. CÁLCULO E TAMANHO DA AMOSTRA

O cálculo amostral foi baseado no desfecho primário da qualidade de cicatrização pela escala “Vancouver scar scale” (Sullivan et al, 1990), e realizado para mostrar uma diferença de médias entre dois grupos sendo o grupo 1 constituído por pacientes com uso de corticoides e grupo 2 constituído por pacientes com uso de corticoides e fotobiomodulação em queloides.

Usando um nível de significância igual a 0,05 e um poder de 80%, e se baseando no artigo de Hewedy *et al* (2020) para obter as médias de melhora da cicatrização pós cirúrgicos, em 3 meses, pela “Vancouver scar scale” (grupo corticoide: média=1,95; DP=1,84). Devido à falta de dados na literatura quanto ao grupo 2 estimamos a mesma variabilidade encontrada no grupo 1. Sendo definido o tamanho amostral com 10% de perdas de 58 participantes (n=58) divididos em dois grupos iguais de 29 participantes (n=29).

5.6. RANDOMIZAÇÃO

Foi realizada uma randomização em blocos de 4 pacientes, sendo randomizado um total de 4 pacientes, após a seleção pelos critérios de inclusão e exclusão, utilizando um programa gerador de sequências não determinadas (Sealed Envelope Ltd. 2022, disponível desde 2001 em <https://sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>). Envelopes pardos continham em seu interior a informação de qual grupo o participante faria parte. Estes envelopes foram lacrados, o conteúdo era desconhecido tanto pela equipe participante incluindo analistas quanto pelos pacientes. O sorteio foi realizado por um colega médico, não participante da equipe do estudo. Os grupos em que o participante estava foi informado após o término da intervenção.

5.7. CEGAMENTO

Foi atribuído códigos aos participantes, sendo que toda a equipe que participou da avaliação do exame físico do paciente (VSS), os patologistas e analistas das lâminas histopatológicas, não sabiam de qual grupo os pacientes estavam participando. Para cegamento dos pacientes quanto a luz, no grupo controle foi utilizado óculos com vedação, solicitado que o paciente mantivesse os olhos o tempo todo fechados e foi utilizado o mesmo aparelho com o mesmo som, contudo o contado no paciente era feito com uma caneta não acoplada ao aparelho, assim simulando o toque e o som (Figura 3).



Figura 3: Demonstração da realização do cegamento e simulação da irradiação placebo.

5.8. METODOLOGIA PARA ANÁLISE DOS GRUPOS

As variáveis categóricas foram representadas pela frequência absoluta e relativa. As variáveis quantitativas foram representadas por média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartílico (mediana [P25; P75]) de acordo com a distribuição verificada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Quando um dos grupos obteve tamanho (n) menor que 12 sujeitos as variáveis quantitativas serão representadas diretamente por mediana e intervalo interquartílico e comparados por testes não paramétricos.

As variáveis no tempo pré foram comparadas da seguinte forma: as proporções das variáveis estudadas foram comparadas entre os grupos pelo teste de qui-quadrado. As comparações das médias das variáveis quantitativas

entre os grupos foram realizadas pelo teste T para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney.

Para comparar os grupos e os tempos das médias das variáveis quantitativas estudadas (por exemplo: escore Vancouver, área da cicatrização etc.) foi realizado o modelo de Equações de Estimações Generalizadas (*GEE Model*) (Liang e Zeger, 1986; Zeger e Liang, 1986; Guimarães e Hirakata, 2012). Essa análise será realizada já que as amostras foram relacionadas, ou seja, o mesmo paciente responde em vários momentos distintos as mesmas medidas. Será testado o efeito principal de grupo, tempo e a interação dupla dos fatores (grupo*tempo). O modelo foi composto por uma matriz de correlação trabalho *unstructured*, uma matriz de covariância do estimador robusto e uma distribuição conforme resultado do teste de normalidade (normal ou gamma) com uma função ligação adequada (identidade ou logarítmica). Quando significativo, o teste post-hoc de Bonferroni foi utilizado para identificar as categorias distintas.

As análises foram realizadas no software IBM SPSS Statistics v.25. O nível de significância adotado será de 0,05. As análises gráficas foram realizadas no Excel® 2013.

5.9. PROCEDIMENTOS

5.9.1. APLICAÇÃO INTRALESIONAL DE CORTICOIDE

Os participantes dos grupos FBM ativo e controle foram submetidos a aplicação de corticoide hexacetonida de triancinolona (Triancil®- Apsen Farmacêutica S.A), com duas aplicações com intervalos de duas semanas antes da cirurgia de exérese do queiloide e após a cirurgia na cicatriz remanescente com aplicações mensais com 01, 02 e 03 meses após a cirurgia, totalizando 5 sessões. As aplicações foram realizadas com seringas para aplicação de insulina de 1 ml com agulha fixa, intralesional sem ultrapassar a derme (Figura 4).

A medicação utilizada tem apresentação de 20 mg/ml foi diluída com a mesma quantidade de lidocaína 2%. A cicatriz foi dividida em partes iguais de 1 cm² e distribuída, respeitadas as doses totais por sessão de 20 mg para face e

de 40 mg para as demais topografias, lembrando que pode haver reações de hipersensibilidade a este fármaco (registradas caso ocorressem).



Figura 4: Exemplificação da aplicação intralesional de corticoide.

5.9.2. FOTOBIMODULAÇÃO - FBM

A FBM foi realizada em quatro sessões no pré-operatório com intervalos de uma semana utilizando a fonte de luz de LED azul (Sistema de laserterapia, modelo Quantum, marca Ecco®), totalizando quatro sessões e no pós-operatório imediatamente após a cirurgia e semanalmente no primeiro mês após a cirurgia a cada 15 dias no segundo mês após a cirurgia e 1 aplicação no terceiro mês após a cirurgia (total de oito sessões no pós-operatório), conforme os parâmetros dosimétricos listados no quadro 5 e exemplificado nas figuras 5A, B e C.

Quadro 5: Parâmetro dosimétricos utilizados no pré e pós-operatório.

PARÂMETROS DOSIMÉTRICOS	TIPO DE FONTE: LED
Comprimento de onda central [nm]	470
Modo de operação	Contínuo
Potência radiante média [mW]	400
Diâmetro de abertura [cm]	1,7
Densidade de potência na abertura [W/cm ²]	0,17
Área do feixe no alvo [cm ²]	2,268
Irradiância no alvo [W/cm ²]	0,4
Duração da exposição útil [s]	Varia de acordo com o tamanho da cicatriz, máximo 600.
Duração da exposição [s]	60 por ponto
exposição radiante [J/cm ²]	10,58 considerando exposição máxima
Energia radiante [J]	240 considerando exposição máxima
Energia por ponto [J]	4
Técnica de aplicação	Contato
Localização anatômica dos pontos de aplicação	Na cicatriz remanescente 01 ponto por cm ²
Número e frequência das sessões de tratamento	Pré-operatório: Semanalmente por 4 semanas. Pós-operatório: Imediatamente após a cirurgia e semanalmente por 1 mês, quinzenalmente por mais 1 mês e 1 aplicação no 3º mês após a cirurgia.

Legenda: nm= nanômetros; cm=centímetros; mW=miliwatts; W=watts; cm²=centímetros quadrados; s=segundos; J= joules.

**Figura 5:** Demonstração do procedimento de FBM com LED azul.

A - Marcação do local do contato com o LED, B - Procedimento de irradiação e C - Detalhe da caneta de LED azul.

5.9.3. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados em centro cirúrgico hospitalar com todos os cuidados preconizados para segurança do paciente. Será encaminhado uma carta à equipe de Cirurgia Plástica do Conjunto

Hospitalar do Mandaqui com a padronização do procedimento para os participantes do estudo.

5.9.4. APLICAÇÃO DA ANESTESIA LOCAL

Foi utilizada uma solução de anestésico local na concentração de 1:100.000, contendo 20 ml de lidocaína a 2% (20mg/ml) sem vasoconstritor, 20 ml de cloridrato de bupivacaína 0,5% (5ml/ml), 1 ml de epinefrina (1 mg/ml) e 60 ml de soro fisiológico (0,9%), sempre obedecendo o uso de 5 mg/kg de lidocaína e 3 mg/kg de bupivacaína.

Após todos os cuidados com antissepsia e assepsia, a solução será aplicada com seringa estéril e descartável de 10ml com agulhas de 13x45 mm para superfície e agulhas de 25x7 mm para a profundidade. A quantidade de anestésico será dividida proporcionalmente em toda extensão da cicatriz, sendo injetado quantidades iguais em áreas de 1 cm².

5.9.5. ATO OPERATÓRIO

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob os preceitos básicos da técnica cirúrgica adequada, obedecendo de maneira rigorosa os tempos de diérese, hemostasia e síntese.

5.9.6. PROCEDIMENTO DE EXÉRESE

Para a ressecção do quelóide foram utilizadas lâminas de bisturi de nº15, sendo ressecados em forma de fuso ou elipse com margens de 5mm, de pele saudável, medida após o término da cicatriz. Quanto à profundidade, foi ressecada toda a cicatriz até obtenção de tecido saudável, livre de fibrose. (Figura 6)



Figura 6: Queloides em orelha direita sendo ressecado em toda sua extensão.

5.9.7. PROCEDIMENTO DE HEMOSTASIA

A hemostasia foi realizada com eletrocautério monopolar em intensidades baixas (até 30). Foi realizada de maneira judiciosa somente onde houve sangramento ou para evitar lesão tecidual desnecessária.

5.9.8. PROCEDIMENTO DE SÍNTESE DA PELE

Para a síntese da ferida operatória foram usados fios com menor reação tecidual. Para o tecido celular subcutâneo, foi utilizado o fio absorvível a base de poliglecaprone 25 (caprofil®), com diâmetro 4-0 e agulha circular. Para os pontos subdérmicos foram utilizados fios de nylon com diâmetro de 4-0.

Para a síntese da pele foi utilizado sutura do tipo intradérmica com fio de nylon de diâmetros de 4-0 e pontos do tipo separados com nylon de diâmetro 5-0, nas cirurgias realizadas na face.

5.9.9. CURATIVO

Após o procedimento de síntese, a cicatriz foi limpa com solução de soro fisiológico 0,9% e seca. Após, foi realizada a microporagem (colocação de fitas

microporadas em “x” em toda a extensão da cicatriz (Hochman B, Ishizuka CK, Ferreira LM, Oliveira LQR, Locali RF, 2004) (Figura 7).



Figura 7: Curativo com microporagem.

5.10. AVALIAÇÕES

5.10.1. QUESTIONÁRIOS

5.10.1.1. CLASSIFICAÇÃO DO FOTOTIPO DE PELE PELO QUESTIONÁRIO DE FITZPATRICK

Para classificação do fototipo de pele, apenas para a caracterização, foi realizado o questionário de Fitzpatrick (Fitzpatrick, 1988) (Anexo 1) que é respondido pelo paciente sobre como ele caracteriza a sua própria pele e que a partir disso é feito um escore que de acordo com o resultado classifica-se o fototipo.

5.10.1.2. QUESTIONÁRIOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA E SATISFAÇÃO.

Os questionários utilizados para a avaliação de qualidade de vida foram *Quality of Life of Patients With Keloid And Hypertrophic Scarring* (Bock *et al.*, 2006), e sua versão traduzida e validada para o português “QualiFibro/Cirurgia Plástica-UNIFESP” (Furtado, 2008) (Anexo 2). Para o estabelecimento de um escore, conforme as respostas, foram considerados os domínios de caráter físico (itens 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13 e 14) e psicológico (1, 2, 4, 6 e 8). O item 15, que

se refere à intenção de cometer suicídio, não foi incluído a nenhum dos dois domínios (Furtado, 2008). De acordo com a resposta, cada item recebeu o valor de -5, -3, 0-1, 1, 3 ou 5. A pontuação foi a média dos itens que compunham cada domínio (Furtado, 2009).

Para avaliação da satisfação, foi utilizado o eixo II do questionário “*Patient Scar Assessment Questionnaire (PSAQ)*” (Durani et al, 2009), que foi traduzido e validado para o português e intitulado Questionário de Avaliação da Cicatriz pelo Paciente (PSAQ-BR) (Ota, 2016) (Anexo 3). Esse questionário é constituído por dois eixos sendo que o eixo II se refere a classificação de satisfação do paciente.

Foram estabelecidos escores para mensurar a satisfação com a aparência (item I) e com os sintomas (item II) de acordo com subescalas a partir das respostas categóricas. Cada escala possui o valor de 4 pontos sendo que 1 significa mais favorável a 4 menos favorável. A soma das perguntas representou a quantificação de cada subescala. Para a determinação do escore geral, os valores obtidos isoladamente para os dois itens foram somados (0-8).

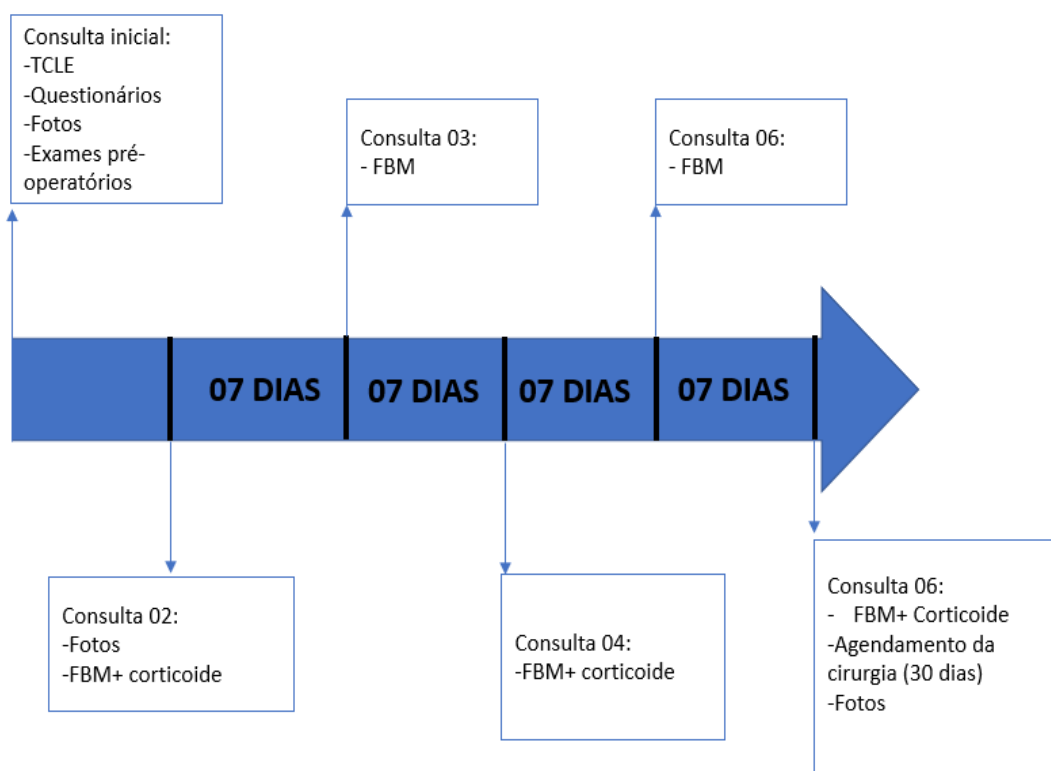
5.10.1.3. ESCALA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA CICATRIZ - VANCOUVER SCAR SCALE (VSS)

Especialistas cegados e calibrados responderam ao questionário Vancouver Scar Scale (VSS), publicado por Sullivan et al (1990) e traduzido por Santos et al (2014) (Anexo 4), que avalia o aspecto da cicatriz, na consulta inicial e no dia da cirurgia antes do procedimento.

Todos os questionários de avaliação foram respondidos na consulta inicial e no dia da cirurgia, antes do procedimento, e com 01, 03 e 06 meses do pós-operatório. O questionário de Fitzpatrick como era apenas para caracterização foi respondido somente na consulta inicial.

A figura 8 mostra a linha do tempo que relaciona as avaliações por questionários e os procedimentos realizados no pré-operatório (Figura 8A) e no pós-operatório (Figura 8B).

A – Pré-operatório



B - Pós-operatório

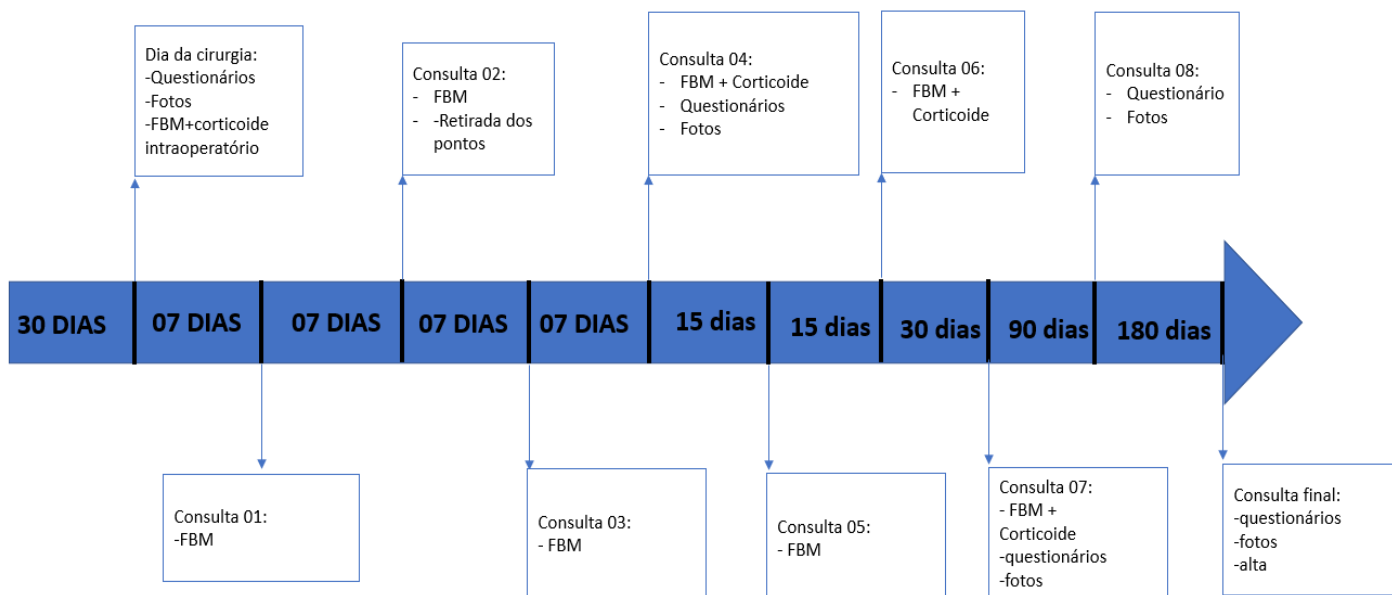


Figura 8: Linha dos procedimentos realizados ao longo do protocolo.
A - Pré-operatório e B - Pós-operatório.

5.11. MENSURAÇÃO DO QUELOÍDE

Foram realizadas medidas de largura, comprimento e altura utilizando uma régua milimetrada, no início do tratamento, imediatamente antes da realização das cirurgias para verificar alterações aproximadas do volume no queeloide tratado. (Figuras 9A, B e C)

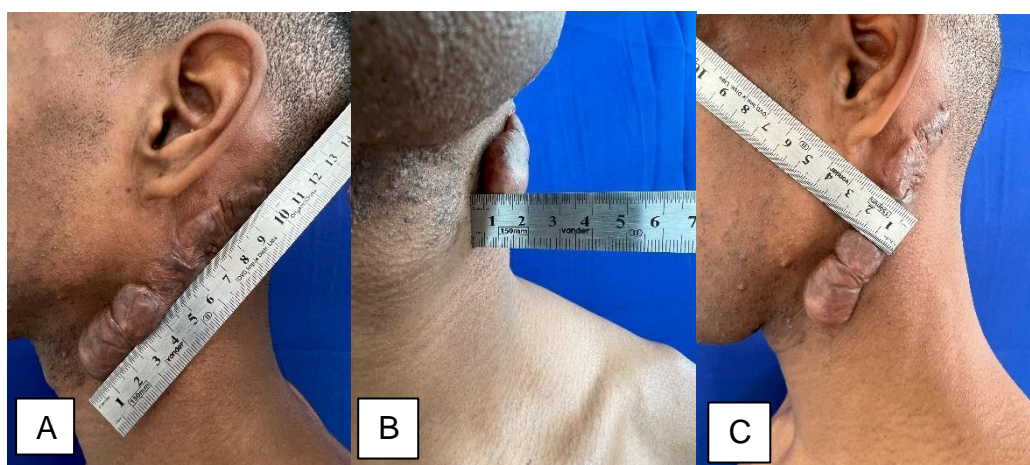


Figura 9: Exemplificação das medições das dimensões do queeloide. (A= Comprimento; B= Altura; C=Largura).

5.12. ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO MATERIAL DA EXÉRESE

Os queloides ressecados na cirurgia foram armazenados em solução de formol a 10% neutro e tamponado e em seguida foram processados e obtidos cortes histológicos que foram corados com H&E e picrosirius para análise de aspectos morfológicos teciduais e quantificação da área de colágeno total.

5.13. ANÁLISE DO NÚMERO DE FIBROBLASTOS DO MATERIAL DA EXÉRESE

Foi realizada uma análise quantitativa dos fibroblastos dos queloides ressecados a partir dos cortes histológicos submetidos à técnica de coloração pela Hematoxilina-Eosina (H.E.).

As imagens histológicas foram fotografadas com câmera digital acoplada microscópio modelo Eclipse E200 da marca Nikon. O número de fibroblastos por mm² foi obtido nas amostras analisadas sendo calculada uma média referente a 10 campos fotografados por paciente utilizando um aumento de 400X.

5.14. ANÁLISE DA ÁREA DO COLÁGENO DO MATERIAL DE EXÉRESE

As amostras dos queloides ressecados foram mantidas em formol tamponado a 10% em temperatura ambiente e utilizadas para análise (Junqueira, Montes e Sanches, 1982). Para isso, foi realizada a desidratação do material por meio de incubação em soluções com concentração crescente de álcool etílico (70%, 80%, 90%) num período de 1 hora cada, passadas três vezes em álcool absoluto e três vezes em xilol (Junqueira, Bignolas e Brentani, 1979). As amostras foram incubadas por 12 horas a 60°C em parafina (Junqueira, Montes e Sanches, 1982) e incluídas transversalmente no bloco. Foram realizados dois cortes de 10 µm de espessura em micrótomo (De H et al., 1988), colocados em lâminas de microscopia e mantidos em estufa a 37°C durante 12 horas.

As lâminas foram submetidas à coloração com PicrosiriusRed (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) e examinados por microscopia de luz polarizada Pol-Interferencial Photomicroscope (Modelo 61282, Carl Zeiss, Alemanha). As imagens foram analisadas pelo programa Image J (National Institute of Health - NIH, EUA). Com auxílio deste programa, a área relativa ocupada pelas fibras colágenas foi calculada em relação à área total do corte (Junqueira et al., 1982, Ribeiro et al., 2015 e Andreo et al., 2018). Com esse método foi possível avaliar a capacidade da terapia de FBMV sobre a organização estrutural do tecido, ocasionado pelos componentes da matriz extracelular (MEC), através da avaliação da distribuição das fibras colágenas.

Para viabilizar esta análise, foram obtidas dez imagens em cada lâmina, em cada paciente do estudo. Essas regiões foram registradas por meio de fotografia utilizando um microscópio de luz polarizada com uma objetiva de 10x (magnificação: 100x).

A análise foi em relação ao percentual da área de colágeno em relação ao campo. Foi utilizado a inversão de cores pelo processo Binary/Make binary.

Em seguida clicou-se em Analyse obtendo assim o percentual da área de colágeno em relação ao campo analisado (Hadi et al., 2011).

5.15. AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE DE FIBROBLASTOS L929 SUBMETIDOS A FBM COM LED AZUL

Para o estudo *in vitro*, foi utilizada a linhagem de fibroblastos L929 de ratos (ATCC® ATCC # CCL-1.)

As células foram cultivadas em meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Vitrocell, Campinas, SP, Brasil), suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB, Vitrocell, Campinas, SP, Brasil), e 1% de solução antibiótica (Penicilina-Estreptomicina) e mantida em estufa a 37°C em uma atmosfera umidificada em 5% de CO₂ (HEPA class 3110, Thermo Electron Corporation, OH, EUA). As células utilizadas para os experimentos apresentaram viabilidade superior a 95%.

O equipamento utilizado para a FBM foi o mesmo utilizado para o tratamento dos pacientes, ou seja, LED azul modelo Quantum, marca Ecco® apresentando os mesmos parâmetros dosimétricos do quadro 4 contudo além de 4J também foram avaliadas as energias totais de 6 e 8J sendo os tempos de exposição de 10s, 15s e 20s respectivamente. A potência de saída foi verificada através do LaserPowerMeter (Coherent, Portland, EUA) antes de sua utilização e os experimentos foram realizados em ambiente com obscuridade parcial.

Os fibroblastos L929 foram analisados em diferentes grupos experimentais que consistiram em: (a) controle-células não irradiadas; (b) FBM 4J; (c) FBM 6J; (d) FBM 8J.

As células de todos os grupos experimentais submetidas a FBM com LED azul, assim como o grupo controle, foram centrifugadas (1200 rpm, 5 min, 10° C) para a formação de precipitado celular no fundo do tubo cônico falcon (KASVI® 50mL) e então os grupos tratados com LBP foram irradiados com o cabeçote posicionado em contato e perpendicularmente para atingir diretamente as células e reduzir a interferência do meio de cultivo. (Figura 10)



Figura 10: Demonstração do procedimento de irradiação dos fibroblastos com LED azul.

Após a irradiação as células foram ressuspensas e plaqueadas em placas de 96 poços de fundo chato contendo 1×10^4 células/poço e incubadas por 24 e 48 para serem avaliadas quanto a viabilidade utilizando o reagente MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio brometo – CAS 57360-69-7 – Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) (44,45). Cada grupo foi analisado em quadruplicata, e os testes foram realizados três vezes de forma independente.

Ao final do período de análise, o sobrenadante foi removido e os poços foram submetidos a lavagem utilizando PBS pH 7,4. A cada poço foi adicionado 50 μ L da solução de MTT 0,5% (p/v) e incubado por 3 horas em estufa (HEPA class 3110, Thermo Electron Corporation) a 37°C, com um fluxo de 5% de CO₂ e atmosfera úmida. Ao término do tempo, os cristais de formazana formados em cada poço foram solubilizados com 100 μ L de isopropanol (Synth, Diadema, SP, Brasil). Por fim, a leitura da densidade óptica (620 nm) foi realizada em Leitor de Microplacas (Anthos2020®, Anthos Labtec Instruments, Wals, Áustria) para permitir a análise de viabilidade celular.

6. OBTENÇÃO DOS REGISTROS FOTOGRÁFICOS

Os registros fotográficos das cicatrizes foram realizados no consultório na avaliação inicial e no pós-operatório após 30 dias, 3 meses e 6 meses, mantendo todos os preceitos éticos e de privacidade do paciente. As fotografias digitais destas cicatrizes foram obtidas nas incidências anterior, posterior, superior e laterais esquerda e direita com intuito de dar uma visão global da cicatriz. Para padronização das imagens, foi colocada régua milimétrica no ato do registro. Foi utilizada uma mesma câmera digital para todas as fotografias, utilizando iluminação com LED branco, com mesmo padrão de cor de fundo, distante 20 cm da cicatriz em modo macro manual, e com a mesma distância focal. Cada cicatriz foi fotografada em 5 incidências totalizando 20 fotografias por paciente no período estudado.

As imagens foram armazenadas em computador e disco virtual, mantendo todos os preceitos de segurança e com acesso apenas do pesquisador.

7. DESFECHOS

Os desfechos do estudo incluíram:

- 1) Qualidade da cicatriz;
- 2) Qualidade de vida e satisfação;
- 3) Dimensões do quelóide no pré-operatório;
- 4) Satisfação com a cicatriz no pós-operatório;
- 5) Quantificação do número de fibroblastos e área de colágeno do quelóide.
- 6) Avaliação da viabilidade de fibroblastos frente a FBM.

8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o Software GraphPad Prism 8.0.1 (San Diego, CA, USA). O teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para determinação da distribuição dos dados. Os dados apresentaram distribuição normal (paramétricos) e os valores foram expressos em média \pm erro padrão e foram analisados estatisticamente utilizando o teste de Variância de uma via (ANOVA) seguido do teste pós-hoc de Tukey. O nível de significância adotado foi de $\alpha = 5\%$.

9. RESULTADOS

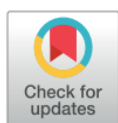
9.1. ARTIGO 1 - PROTOCOLO PUBLICADO NA REVISTA PLOS ONE

O protocolo foi registrado no Clinical Trials (número de identificação NCT04824612) e publicado na revista Plos One em 15/02/22 (Pires, et al, 2022). PLoS ONE 17(2): e0263453. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263453>:

PLOS ONE

REGISTERED REPORT PROTOCOL

Effect of the combination of photobiomodulation therapy and the intralesional administration of corticoid in the preoperative and postoperative periods of keloid surgery: A randomized, controlled, double-blind trial protocol study



This is a Registered Report and may have an associated publication; please check the article page on the journal site for any related articles.

OPEN ACCESS

Citation: Pires JA, Bragato EF, Momolli M, Guerra MB, Neves LM, de Oliveira Bruscagnin MA, et al. (2022) Effect of the combination of

Jefferson André Pires^{1,2}, Erick Frank Bragato^{1‡}, Marcos Momolli^{1‡}, Marina Bertoni Guerra^{1‡}, Leonel Manea Neves^{2‡}, Meire Augusto de Oliveira Bruscagnin^{2‡}, Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana¹, Kristianne Porta Santos Fernandes¹, Sandra Kalil Bussadori¹, Raquel Agnelli Mesquita Ferrari^{1,3}*

1 Department of Biophotonics Applied to Health Sciences, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, São Paulo, Brazil, **2** Department of Plastic Surgery, Mandaqui Hospital Complex, São Paulo, São Paulo, Brazil, **3** Department of Rehabilitation Science Applied to Health Sciences, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, São Paulo, Brazil

* These authors contributed equally to this work.

‡ Current address: Postgraduate Program, Rehabilitation Sciences and Biophotonics Applied to Health Sciences, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brazil

‡ EFB, MM, MBG, LMN, and MAOB also contributed equally to this work.

* raquel.mesquita@gmail.com

9.1.1. RESULTADOS DA TRIAGEM E ALTERAÇÃO DE DESENHO DO ESTUDO

Dos 126 pacientes que responderam ao questionário virtual para se inscreverem no estudo, foi conseguido contato inicial para triagem de 87 pacientes. Após a triagem inicial, utilizando os critérios de exclusão, enquadraram-se no estudo 28 pacientes. Desses, após ser explicado o protocolo

e suas fases, houve a desistência de 10 pacientes. No dia da consulta inicial, apenas 4 compareceram e todos estes completaram o protocolo descrito (figura 11). Assim, foi necessária a alteração do desenho do estudo para a realização de série de casos.

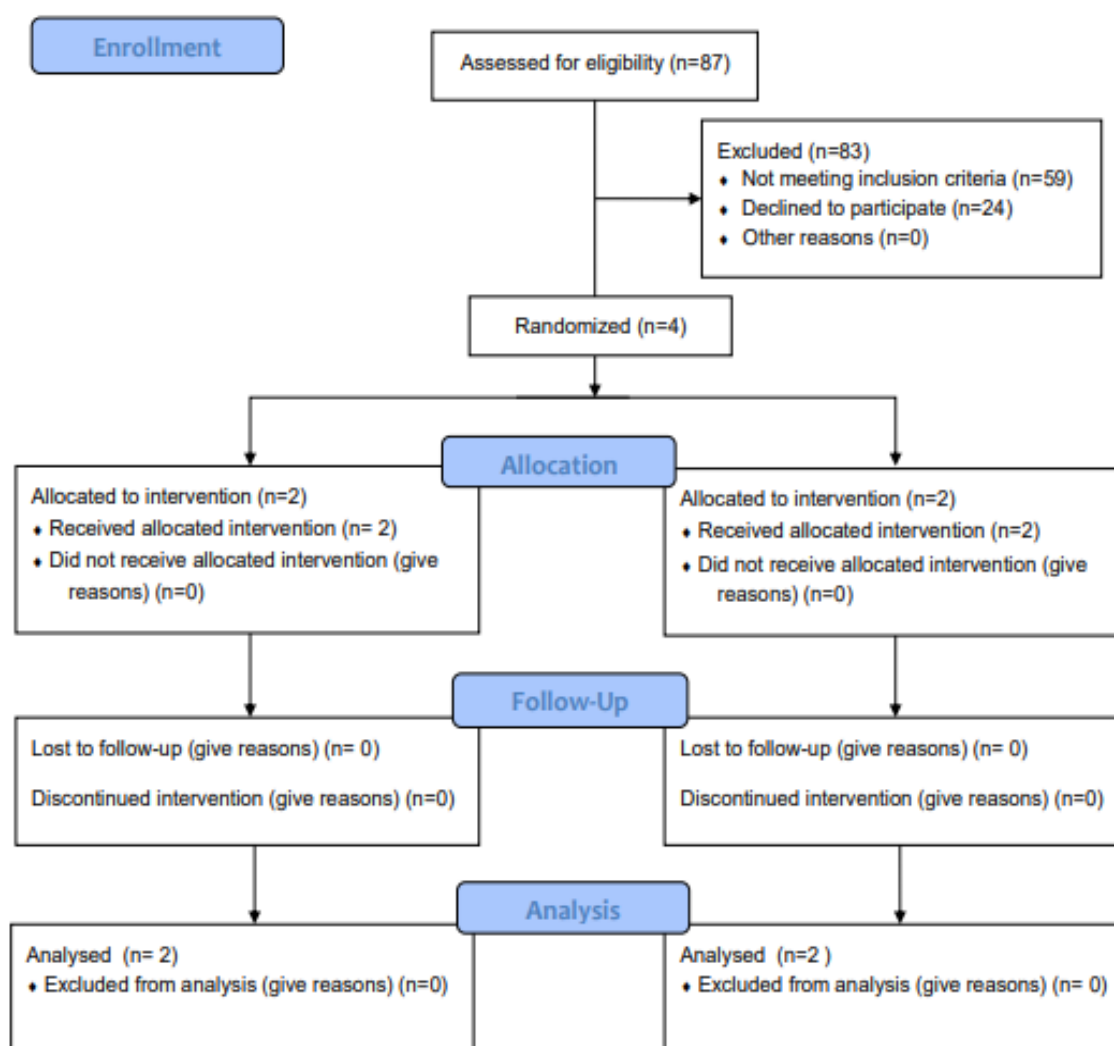


Figura 11: Fluxograma experimental seguindo as orientações do CONSORT, checklist para ensaios clínicos (Schulz KF et al, 2010).

9.2. ARTIGO 2: DESCRIÇÃO DE SÉRIE DE CASOS

Será encaminhado para publicação o artigo da descrição de série de casos dos participantes que completaram o protocolo deste estudo, conforme descrição a seguir.

Título: “Existe efeito positivo na associação da fotobiomodulação com Led azul com aplicação de corticoide e exérese cirúrgica de queloides?”

Jefferson André Pires, Erick Frank Bragato, Marcos Momolli, Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana, Kristianne Porta Santos Fernandes, Sandra Kalil Bussadori, Raquel Agnelli Mesquita Ferrari.

9.2.1. RESUMO

As cicatrizes patológicas do tipo quelóide são caracterizadas pela proliferação excessiva de fibroblastos e pela quebra do balanço entre a produção e degradação do colágeno, com seu aumento na derme. A gênese dessa patologia ainda não está totalmente elucidada, além dos aspectos genéticos também se sabe que ela está relacionada ao aumento da velocidade de replicação e quantidade de fibroblastos. Ainda não existe um tratamento padrão ouro definido, e a recidiva está presente em todos preconizados. Devido a isso, novas alternativas de tratamento devem ser buscadas. A fotobiomodulação (FBM) com a luz azul tem demonstrado em estudos *in vitro* diminuição da velocidade de multiplicação e da quantidade de fibroblastos. É uma terapia de baixo custo, não invasiva e sem efeitos colaterais, mostrando-se um bom adjuvante ao tratamento mais preconizado. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do LED azul associado ao tratamento com corticóide no pré e pós-operatório da exérese de queloides sobre a qualidade da cicatriz, qualidade de vida e satisfação dos pacientes. Trata-se de uma série de casos com a participação de 4 pacientes. Esses pacientes foram randomizados em 2 grupos sendo o grupo 1- FBM LED azul (470 nm, 400 mW, 6,6 mJ por ponto, sendo 10 pontos lineares, n=2) e grupo 2 - placebo (FBM simulada). Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento padrão com corticoide e ressecção cirúrgica. A FBM foi realizada de forma pontual transcutânea sobre o quelóide no pré-operatório e na cicatriz remanescente no pós-operatório. Os pacientes foram submetidos às avaliações clínicas 30 dias antes da cirurgia e com 01, 03 e 06 meses de pós-operatório. em cada avaliação, os pacientes responderam questionários para avaliação da qualidade de vida (Qualifibro-UNIFESP) e para

avaliação da satisfação da cicatriz (PSAQ-BR) além de serem avaliados quanto a qualidade da cicatriz por meio da escala de Vancouver (VSS) utilizada pela equipe de cirurgiões plásticos. Após a cirurgia de exérese do quelóide, amostras foram armazenadas e processadas para análises histológicas que incluíram a quantificação da área de colágeno e número de fibroblastos. Como resultados pela VSS, apenas o P1 FBM (paciente 1) teve recidiva, analisando a qualidade de vida (QUALIFIBRO), todos os pacientes obtiveram melhora sendo que o P1 e P2 do FBM (paciente 2) obtiveram melhora maior no primeiro mês de tratamento e no primeiro mês de pós-operatório. Pelo (PSAQ-BR), todos os pacientes tiveram satisfação com o resultado sendo que a P2 do Placebo obteve melhor grau de satisfação em todos os meses. Concluímos que houve uma cicatriz de boa qualidade, com apenas uma recidiva, bem como melhora na qualidade de vida e satisfação com o resultado da cicatriz em todos os pacientes.

9.2.2. INTRODUÇÃO

As cicatrizes excessivas do tipo quelóide são caracterizadas pela proliferação excessiva de fibroblastos e pela quebra do balanço entre a produção e degradação do colágeno, com seu aumento na derme. Os quelóides não regredem espontaneamente, ultrapassam a linha da cicatriz com crescimento desorganizado, disforme e desorganizado (1-4).

Além do aspecto estético desagradável, muitas vezes essas cicatrizes são dolorosas, pruriginosas podendo causar incapacidade funcional (por exemplo cicatrizes nas articulações), trazendo como consequência prejuízos psicossociais e na qualidade de vida dos portadores (5,6).

A gênese dessa morbidade ainda não está suficientemente esclarecida, devido principalmente à falta de estudos *in vivo*. Além disso, esta patologia não estar descrita em animais, dificultando assim o estudo biológico adequado (1,2,6,8).

Muitos estudos têm demonstrado que a gênese da hiperproliferação de fibroblastos está relacionada com o aumento da expressão do fator de crescimento e transformação $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) (2).

Existem diversos tratamentos preconizados para o quelóide, contudo a literatura é controversa. Sendo assim, não há nenhum consenso sobre a melhor terapia a ser usada para reduzir o risco de recidiva e que esteja associada a menores efeitos colaterais indesejáveis. (6, 9, 10-23)

A aplicação intralesional de hexacetonida de triancinolona, é um dos tratamentos mais utilizados para tratar os queloides, a dose preconizada é de 2,5 mg a 20 mg em topografia da face e de 20 mg a 40 mg nas outras regiões do corpo. Seu mecanismo baseia-se na diminuição da síntese de colágeno e glicosaminoglicanas e na inibição da produção dos fibroblastos (24). Devido ao seu efeito anti-inflamatório e de vasoconstrição observa-se também a diminuição do prurido e da dor nos pacientes. Estudos demonstram taxas de recidiva variáveis até de 50% (6, 11, 24-26).

O uso isolado do corticoide além dos efeitos colaterais já citados muitas vezes não induz a regressão total dos queloides e resultam em cicatrizes residuais não estéticas, com alteração de cor, alargamento, telangiectasias e depressões. (11, 27).

A terapia combinada da ressecção cirúrgica com uso do corticoide injetável tem demonstrado um bom custo-benefício e segurança com diminuição das taxas de recidiva, em torno de 29%, apesar existir uma grande variação de protocolos e resultados o que dificulta a avaliação precisa (28-33).

A fotobiomodulação (FBM) tem ganhado cada vez mais destaque na literatura. A FBM também conhecida como terapia com luz em baixa intensidade utiliza de fontes de luz de baixa potência, normalmente abaixo de 500 mW, com irradiação não ionizante tanto da faixa visível do espectro eletromagnético (400-760 nm) como da infravermelha (760-1000 nm), que agem nos tecidos produzindo efeito biológico positivo nas células (34, 35).

Estudos experimentais *in vitro* utilizando fibroblastos de queloides e da derme humana têm demonstrado efeitos positivos incluindo o aumento na taxa de apoptose e diminuição da velocidade de divisão celular destes fibroblastos, diminuição da síntese de colágeno e da expressão de TGF- β . Nesses estudos, destaca-se a luz azul com comprimento de onda variando de 410-480 nm e observa-se efeito inibitório dos fibroblastos e em TGF- β com maiores densidades de energia (0,326 A 640 J/cm²), estes estudos associados a resultados de efeitos benéficos da FBM em processo de cicatrização sugerem um caminho promissor para o estabelecimento desta modalidade terapêutica no tratamento de queloides. (9, 36-43).

Sendo assim este estudo tem como objetivo principal verificar os efeitos da associação entre a fotobiomodulação com a luz azul e a aplicação de

corticoide intralesional sobre a diminuição da taxa de recidiva de queloides no pós-operatório da ressecção, a satisfação e qualidade de vida do paciente por meio de uma série de casos em que foi utilizada essa associação.

9.2.3. MÉTODOS

A metodologia seguiu o protocolo registrado no Clinical Trials (número de identificação NCT04824612) e publicado previamente por Pires et al em 2022 (44).

Trata-se de um estudo descritivo de série casos, randomizado, duplo-cego (paciente e avaliador dos desfechos), no período de dezembro de 2020 a novembro de 2023, em pacientes com quelóide atendidos no ambulatório do Serviço de Cirurgia Plástica do Conjunto Hospitalar do Mandaqui (CHM) e também recrutados a partir do Ambulatório de Especialidades da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) na cidade de São Paulo/SP. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNINOVE sob o número 4.594.799 e do CHM sob o número 4.281.616.

9.2.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ambos os sexos;
- Idade: 18 a 65 anos
- Todos fototipos de pele (Fitzpatrick I-VI) (45);
- Queloides sem tratamentos prévios ou pelo menos 03 meses sem tratamento.

9.2.5. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

- Pacientes grávidas e lactentes;
- Quelóide com tratamento em vigência;
- Queloides sem a possibilidade de ressecção com síntese primária;
- Pacientes com colagenoses, alergias as medicações utilizadas;
- Qualquer morbidade que contraindique o procedimento cirúrgico.

9.2.6. RANDOMIZAÇÃO

Foi realizada uma randomização em blocos de 4 pacientes, sendo randomizado um total de 4 pacientes, após inclusão no estudo, utilizando um programa gerador de sequências não determinadas (Sealed Envelope Ltd. 2022, disponível desde 2001 em <https://sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>). Envelopes pardos continham em seu interior a informação de qual grupo o participante faria parte. Estes envelopes foram lacrados, o conteúdo era desconhecido tanto pela equipe participante incluindo analistas quanto pelos pacientes. O sorteio foi realizado por um colega médico, não participante da equipe do estudo. Os grupos em que o participante estava foi informado após o término da intervenção.

Os pacientes foram distribuídos de maneira randomizada em dois grupos: FBM (N=2): Aplicação de corticoide intralesional (ACI) com fotobiomodulação (FBM) no pré e pós-operatórios da exérese cirúrgica do quelóide (ECQ). Placebo (N=2): Grupo ACI + ECQ: Aplicação de corticoide injetável (ACI) no pré e pós-operatórios da exérese cirúrgica do quelóide (ECQ). (Figura 12)

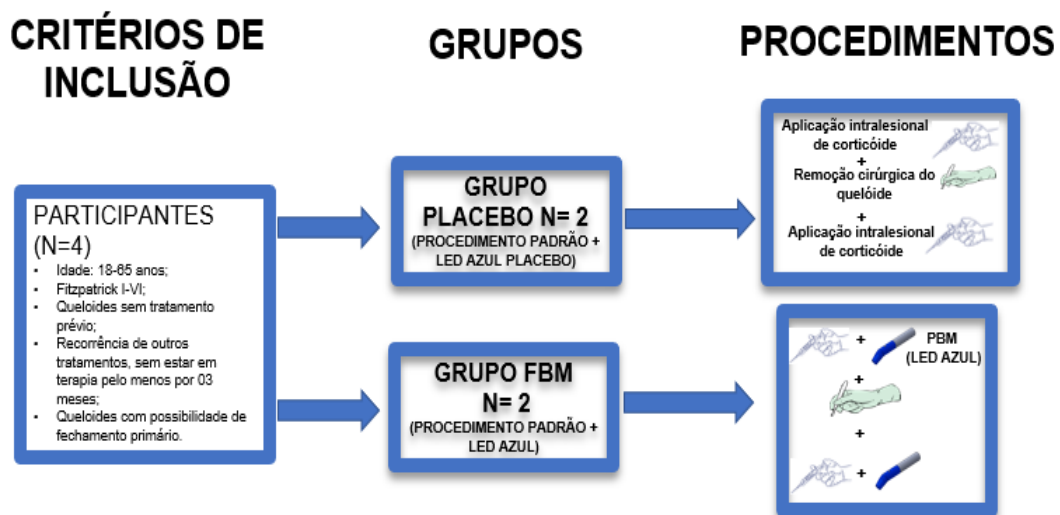


Figura 12: Fluxograma demonstrando a alocação nos grupos e procedimentos.

9.2.7. CEGAMENTO

Os cirurgiões e equipe que fazia a avaliação dos desfechos, bem como os patologistas não sabiam a qual grupo cada participante pertencia. Para cegamento dos pacientes, no grupo controle foi utilizado óculos com vedação e solicitado que o paciente mantivesse os olhos o tempo todo fechados e foi utilizado o mesmo aparelho com o mesmo som, contudo o contato no paciente era feito com uma caneta não acoplada ao aparelho, assim simulando o toque e o som (Figura 13).



Figura 13: Demonstração da realização do cegamento e simulação da irradiação placebo.

9.2.8. PROCEDIMENTOS

9.2.8.1. APLICAÇÃO INTRALESIONAL DE CORTICOIDE

Todos participantes serão submetidos a aplicação do corticoide hexacetonida de triancinolona 20 mg/ml (Triancil- Apsen Farmacêutica S.A), com duas aplicações com intervalos de duas semanas no pré-operatório e uma aplicação mensal por 3 meses no pós-operatório. As aplicações foram intralesionais sem ultrapassar a derme. A medicação foi diluída com a mesma quantidade de lidocaína 2%. A cicatriz foi dividida em partes iguais de 1 cm² e

distribuída igualmente, respeitadas as doses totais por sessão de 20 mg para face e de 40 mg para as demais topografias. (Figura 14)



Figura 14: Exemplificação da aplicação intralesional do corticoide.

9.2.8.2. FOTOBIMODULAÇÃO - FBM

A FBM foi realizada em quatro sessões no pré-operatório com intervalos de uma semana utilizando a fonte de luz de LED azul (Sistema de laserterapia, modelo Quantum, marca Ecco) e no pós-operatório imediatamente após a cirurgia e semanalmente no primeiro mês após a cirurgia a cada 15 dias no segundo mês após a cirurgia e 1 aplicação no terceiro mês após a cirurgia, conforme os parâmetros dosimétricos listados no quadro 6 e exemplificado nas figuras 15A, B e C.

Quadro 6: Parâmetro dosimétricos utilizados no pré e pós-operatório.

PARÂMETROS DOSIMÉTRICOS	TIPO DE FONTE: LED
Comprimento de onda central [nm]	470
Modo de operação	Contínuo
Potência radiante média [mW]	400

Diâmetro de abertura [cm]	1,7
Densidade de potência na abertura [W/cm ²]	0,17
Área do feixe no alvo [cm ²]	2,268
Irradiância no alvo [W/cm ²]	0,4
Duração da exposição útil [s]	Varia de acordo com o tamanho da cicatriz, máximo 600.
Duração da exposição [s]	60 por ponto
exposição radiante [J/cm ²]	10,58 considerando exposição máxima
Energia radiante [J]	240 considerando exposição máxima
Energia por ponto [J]	4
Técnica de aplicação	Contato
Localização anatômica dos pontos de aplicação	Na cicatriz remanescente 01 ponto por cm ²
Número e frequência das sessões de tratamento	Pré-operatório: Semanalmente por 4 semanas. Pós-operatório: Imediatamente após a cirurgia e semanalmente por 1 mês, quinzenalmente por mais 1 mês e 1 aplicação no 3º mês após a cirurgia.

Legenda: nm= nanômetros; cm=centímetros; mW=miliWatts; W=Watts; cm²=centímetros quadrados; s=segundos; J= Joules.



Figura 15: Demonstração do procedimento de FBM com LED azul. A - Marcação do local do contato com o LED, B - Procedimento de irradiação e C- Aplicação da caneta de LED azul.

9.2.8.3. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

A ressecção cirúrgica do quelóide foi realizada de maneira padronizada, sendo ressecados em forma de fuso ou elipse com margens de 5 mm, de pele saudável, medida após o término da cicatriz. Quanto à profundidade, foi ressecada toda a cicatriz até a obtenção de tecido saudável, livre de fibrose. A hemostasia foi realizada com baixas energias e judiciosa para evitar dano tecidual excessivo.

Para a síntese da ferida operatória foram usados fios com menor reação tecidual. Para o tecido celular subcutâneo, foi utilizado o fio absorvível à base de poliglecaprone 25 (caprofil), com diâmetro 4-0 e agulha circular. Os pontos subdérmicos usaram-se fios de nylon com diâmetro de 4-0 a 6-0, onde os diâmetros mais finos (5-0 e 6-0) foram utilizados na face, em sítios anatômicos com menos tensão e pele mais fina e o de maior diâmetro (4-0) no restante do corpo e em sítios com maior tensão e pele mais espessa.

Para a síntese da pele foi utilizado sutura do tipo intradérmica nas lesões maiores com fio de nylon de diâmetros de 4-0 e 5-0, sendo o primeiro em áreas com maior tensão e derme mais espessa e o segundo em sítios anatômicos sem tensão e com derme mais fina, e com ponto simples nas pequenas lesões. Como curativo foi realizada a microporagem (colocação de fitas microporadas em “x” em toda a extensão da cicatriz).

9.2.9. AVALIAÇÕES

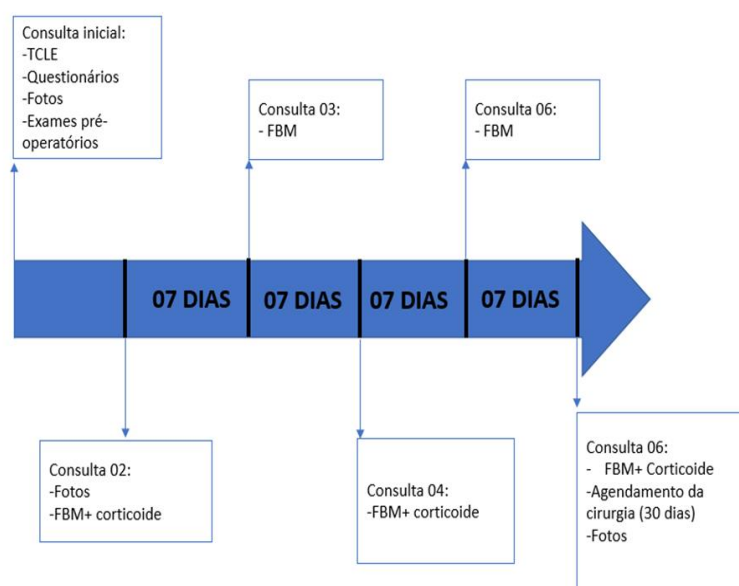
9.2.9.1. ESCALA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA CICATRIZ - VANCOUVER SCAR SCALE (VSS)

Especialistas cegados e calibrados responderam ao questionário Vancouver Scar Scale (VSS), publicado por Sullivan et al (1990) e traduzido por Santos et al (2014) (Anexo 4), que avalia o aspecto da cicatriz, na consulta inicial e no dia da cirurgia antes do procedimento e no pós-operatório com 1, 3 e 6 meses (46).

9.2.9.2. QUESTIONÁRIOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA E SATISFAÇÃO

Foram aplicados dois questionários aos participantes do estudo. O primeiro foi o QualiFibro/Cirurgia Plástica-UNIFESP (47), utilizado para avaliar a qualidade de vida dos participantes. O segundo foi a Parte II (classificação de satisfação) do Questionário de Avaliação da Cicatriz pelo Paciente (PSAQ) (48), destinado à avaliação do quelóide antes da exérese e da qualidade da cicatriz remanescente. Ambos os questionários foram respondidos durante a consulta inicial e no dia da cirurgia, antes do procedimento, além dos acompanhamentos realizados aos 1, 3 e 6 meses no pós-operatório. A figura 16 ilustra a linha do tempo do protocolo no período pré (16A) e pós-operatório (16B).

A- Período Pré Operatório



B- Período Pós Operatório

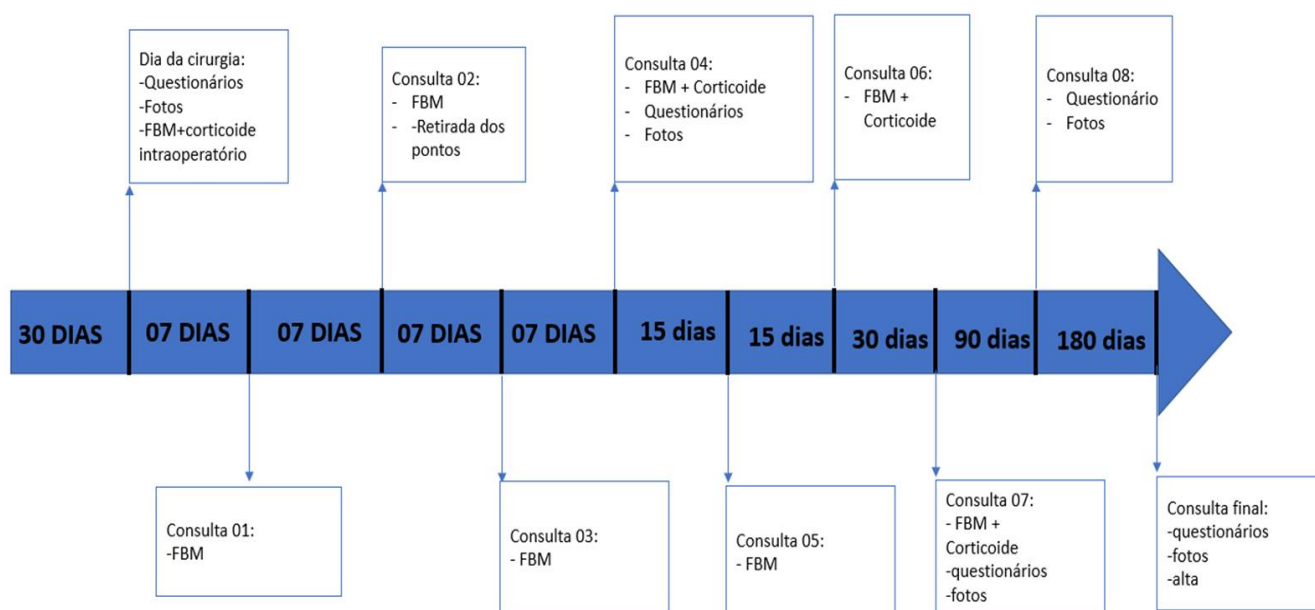


Figura 16: Linha dos procedimentos realizados ao longo do protocolo no período pré-operatório (A) e pós-operatório (B).

9.2.9.3. MENSURAÇÃO DO QUELOIDE

Foram realizadas medidas de largura, comprimento e altura utilizando uma régua milimetrada, no início do tratamento, imediatamente antes da realização das cirurgias para verificar alterações aproximadas do volume no queiloide tratado. (Figura 17A, B e C)

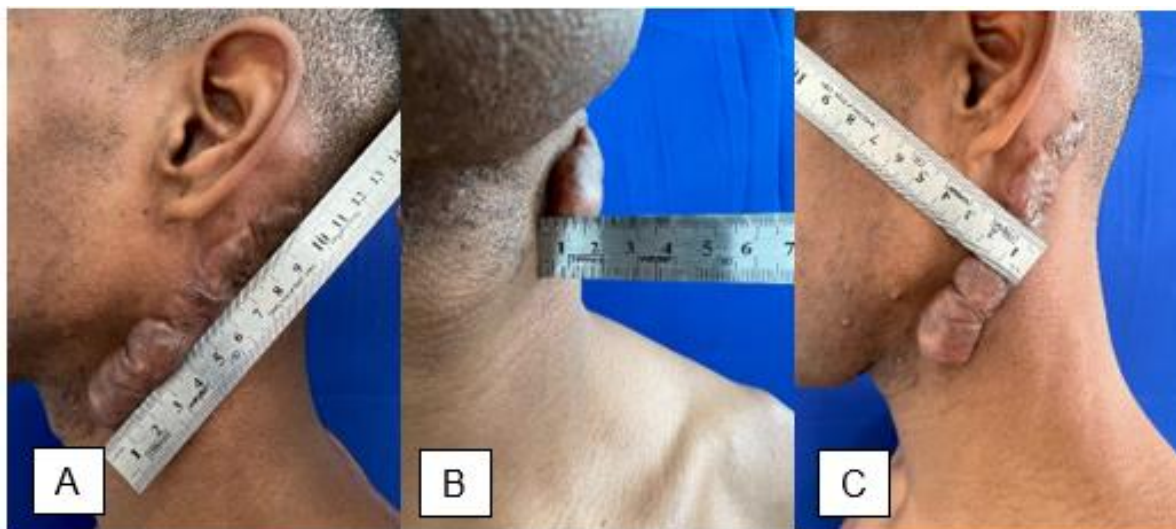


Figura 17: Exemplificação das medições das dimensões do queiloide.
(A= Comprimento; B= Altura; C=Largura).

9.2.9.4. ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DOS QUELOIDES RESSECADOS

Os queloides ressecados na cirurgia foram armazenados em solução de formol a 10% neutro e tamponado e em seguida foram processados e obtidos cortes histológicos que foram corados com H&E e picrosirius para análise de aspectos morfológicos teciduais e quantificação da área de colágeno total.

9.2.9.5. ANÁLISE DO NÚMERO DE FIBROBLASTOS

O número de fibroblastos por mm² foi obtido nas amostras analisadas sendo calculada uma média referente a 10 campos fotografados por paciente utilizando um aumento de 400X.

9.2.9.6. ANÁLISE DA ÁREA DO COLÁGENO DO MATERIAL DE EXÉRESE

Para viabilizar esta análise, foram obtidas dez imagens em cada lâmina, em cada paciente do estudo. Essas regiões foram registradas por meio de fotografia utilizando um microscópio de luz polarizada com uma objetiva de 10x (magnificação: 100x).

A análise foi em relação ao percentual da área de colágeno em relação ao campo.

9.2.10. OBTENÇÃO DOS REGISTROS FOTOGRÁFICOS

Os registros fotográficos das cicatrizes foram realizados no consultório na avaliação inicial e no pós-operatório após 30 dias, 3 meses e 6 meses, mantendo todos os preceitos éticos e de privacidade do paciente.

9.2.11. DESFECHOS

Os desfechos do estudo incluíram:

- 1) Qualidade da cicatriz;
- 2) Qualidade de vida e satisfação;
- 3) Dimensões do quelóide no pré-operatório;
- 4) Satisfação com a cicatriz no pós-operatório;
- 5) Quantificação do número de fibroblastos e área de colágeno do quelóide.
- 6) Avaliação da viabilidade de fibroblastos frente a FBM.

9.2.12. AVALIAÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE

Nas consultas iniciais, realizadas 30 dias antes da cirurgia, e nos seguimentos de 1, 3 e 6 meses no pós-operatório, foram conduzidas análises abrangentes, incluindo a avaliação clínica do paciente sobre os aspectos da cicatriz e sintomatologia. Essa avaliação abordou não apenas os aspectos objetivos, mas também questões subjetivas, assim como a satisfação do paciente, complementando os instrumentos avaliativos já descritos.

9.2.13. RESULTADOS

9.2.13.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os dados da caracterização dos pacientes que participaram do presente estudo estão demonstrados na tabela (1).

Tabela 1: Características dos pacientes

Identificação do participante	Sexo	Idade (anos)	Região anatômica do queuloide	Fototipo de pele (Fitzpatrick)	Comprimento inicial queuloide (cm)
P1 FBM	Masculino	30	Cervical	VI	10
P2 FBM	Feminino	50	Abdômen	IV	8
P1 Placebo	Feminino	27	Orelha	III	1,2
P2 Placebo	Feminino	23	Orelha	III	1,4

9.2.13.2. PACIENTE 1 DO GRUPO FBM (P1 FBM)

A.S.S, 30 anos, masculino, fototipo de pele tipo VI (FITZPATRICK), relata que após ter tido catapora em 2008 teve um crescimento de uma lesão em região cervical esquerda onde havia tido a catapora, apresentando evolução desfavorável em 03 meses. No mesmo ano realizou tratamento com cirurgia em ambulatório do SUS com exérese da lesão, sendo que evoluiu com recidiva. Em 2015, submeteu-se à exérese com betaterapia, experimentando uma recidiva subsequente, mais agressiva. Em 2019, submeteu-se a uma nova exérese associada à corticoterapia, culminando em outra recidiva, descrita no relato como acompanhada de aumento no tamanho. Manifestava intensa coceira e dor na região afetada, experimentando constrangimento e, frequentemente, optando por se isolar ou manter distanciamento social devido à cicatriz patológica.

Na avaliação inicial apresentava um queuloide em região cervical esquerda medido com régua milimetrada de 1,5 cm de altura, 10 cm de comprimento e 2 cm de largura, com volume estimado em 30cm³. (FIGURA 23)

9.2.13.3. PACIENTE 2 DO GRUPO FBM (P2 FBM)

S.D.M.S.L, de 50 anos, sexo feminino, com fototipo de pele tipo IV, relata ter passado por uma cirurgia de abdominoplastia em 2018, resultando em uma cicatriz em forma de T invertido na região infra-umbilical. Aos dois meses de pós-operatório, notou o surgimento de uma lesão que se estendia para além das bordas da cicatriz, posteriormente diagnosticada como quelóide. Apresentava queixas de prurido, dor leve e insatisfação estética.

Durante os anos de 2019 e 2020, submeteu-se a diversas sessões de aplicação intralesional de corticoide, sem obter efeitos duradouros, uma vez que o quelóide retornava após a interrupção das aplicações. A cicatriz quelóide na região infraumbilical media 1,2 cm de largura, 8 cm de comprimento e 0,5 cm de altura, com um volume aproximado de 4,8 cm³ (FIGURA 23).

9.2.13.4. PACIENTE 1 DO GRUPO PLACEBO (P1 PLACEBO)

A.D.S.D, de 27 anos, sexo feminino fototipo de pele tipo III, relata ter colocado um piercing na orelha direita em 2011. Cerca de um mês após a colocação, notou o desenvolvimento de uma lesão com características tumorais que se estendia além das bordas do local perfurado para a inserção do piercing, sendo posteriormente diagnosticada como quelóide. Expressava insatisfação estética e experimentava leve prurido na área afetada. A cicatriz quelóide apresentava dimensões de 1,5 cm de largura, 1,2 cm de comprimento e 1 cm de altura, com um volume estimado de 1,8 cm³ (FIGURA 23).

9.2.13.5. PACIENTE 2 DO GRUPO PLACEBO (P2 PLACEBO)

K.D.S.L, 23 anos, sexo feminino fototipo de pele tipo III, relata ter realizado uma perfuração para colocação de piercing na orelha direita em 2019. Notou o surgimento de uma lesão elevada que ultrapassava os limites da perfuração, acompanhada por leve dor e prurido. Em 2021, buscou atendimento em uma clínica particular, onde a condição foi tratada com a aplicação de corticoide, sem apresentar resultados positivos ao longo de seis meses. A lesão na orelha esquerda media 0,8 cm de largura, 1,4 cm de comprimento e 0,5 cm de altura,

com um volume aproximado de 0,56 cm³. Apresentando-se como participante no protocolo, juntamente com outros pacientes, devido ao fototipo de pele III (Figura 23).

9.2.14. RESULTADOS

9.2.14.1. ANÁLISE DA QUALIDADE DA CICATRIZ

Os dados referentes a escala de cicatrização Vancouver foram avaliados e estão dispostos segundo as escalas de pigmentação (Figura 18), vascularização (Figura 19), flexibilidade (Figura 20) e altura (Figura 21).

Em relação a pigmentação (Figura 18) do quelóide dos pacientes foi possível observar menor escala na avaliação inicial, dia da cirurgia e 6º mês após a cirurgia nos pacientes componentes do grupo Placebo. No 3º mês após a cirurgia a escala dos pacientes de ambos os grupos avaliados (FBM e Placebo) foram semelhantes. Porém, após 6 meses unicamente o P2 FBM apresentou maior índice em comparação aos demais.

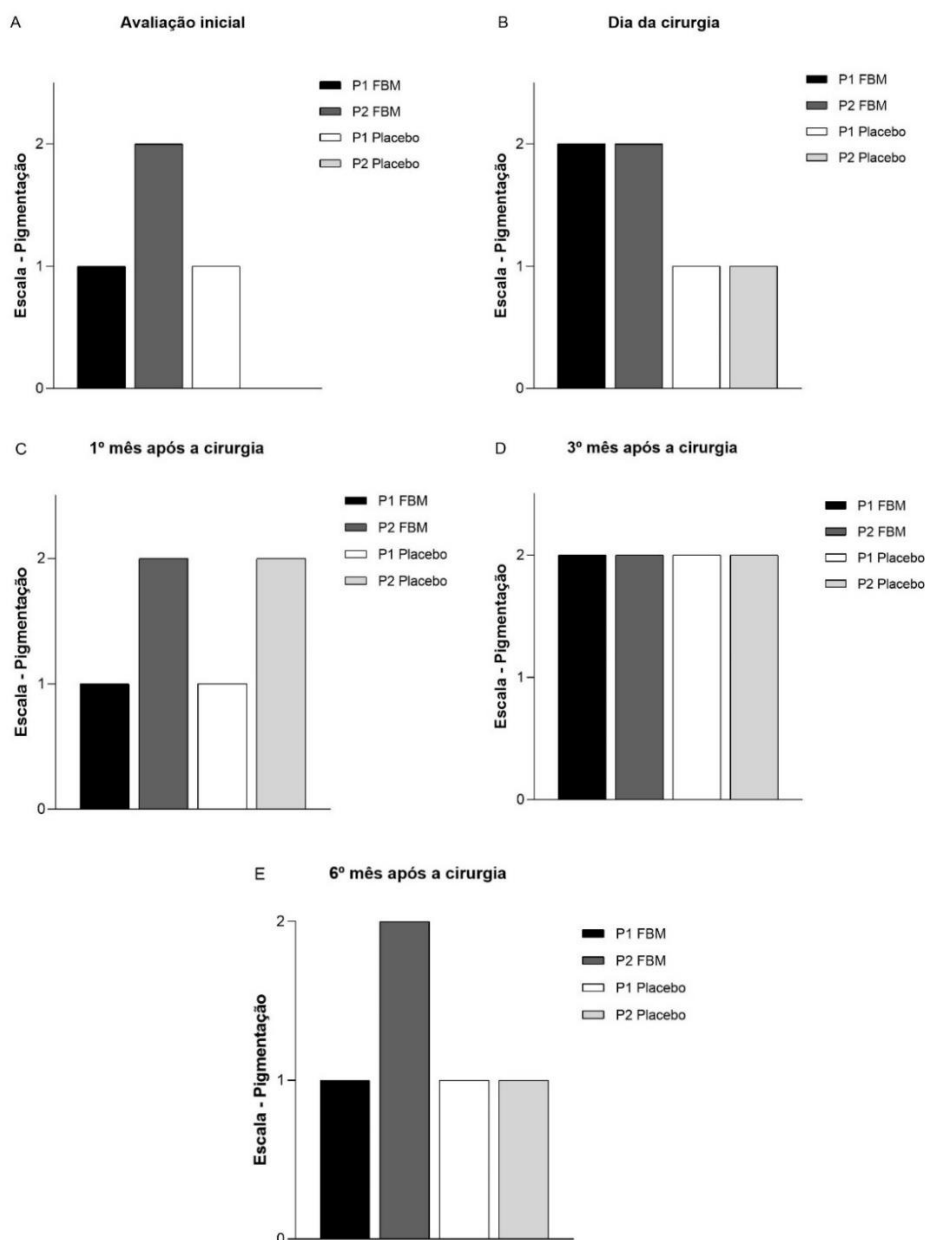


Figura 18. Escala Vancouver – Pigmentação apresentada na (A) avaliação inicial, (B) dia da cirurgia, (C) 1º mês após a cirurgia, (D) 3º mês após a cirurgia e (E) 6º mês após a cirurgia.

A escala de vascularização (Figura 19) apresentou maior índice do P1 FBM na avaliação inicial. Porém, no dia da cirurgia e 1º mês após a cirurgia os grupos FBM e Placebo apresentaram redução na escala de vascularização, inclusive nula após 1 mês.

No entanto houve a inversão desses após 3 meses, com aumento dos índices apresentados pelos pacientes FBM e Placebo. Adicionalmente, após 6 meses apenas o paciente P1 FBM apresentou nível de vascularização apontado pela escala avaliada.

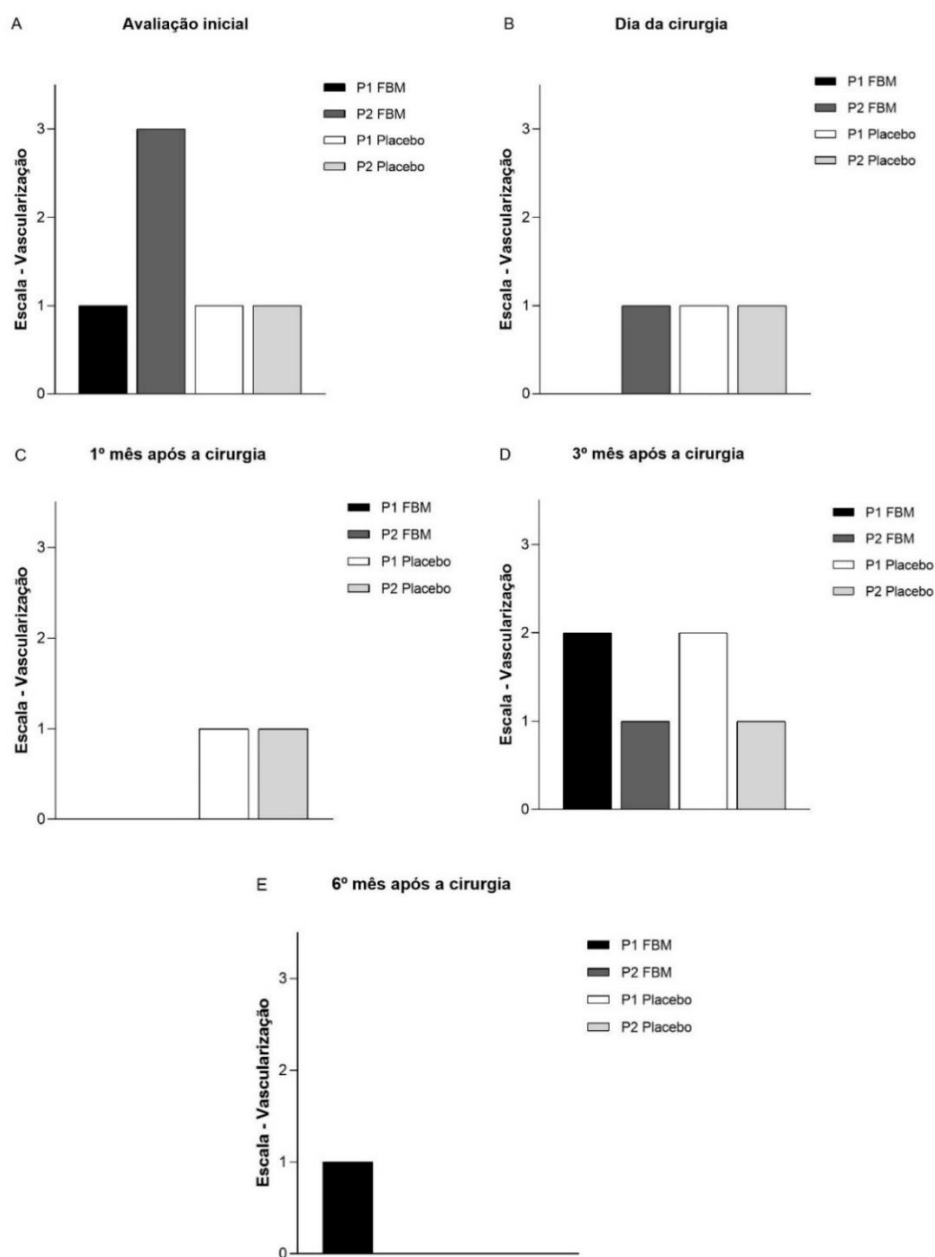


Figura 19: Escala Vancouver – Vascularização apresentada na (A) avaliação inicial, (B) dia da cirurgia, (C) 1º mês após a cirurgia, (D) 3º mês após a cirurgia e (E) 6º mês após a cirurgia.

A escala Vancouver referente a flexibilidade (Figura 20) apresentou os índices próximos dos pacientes FBM e Placebo na avaliação inicial e dia da cirurgia. Sendo que no 1º mês após cirurgia todos apresentaram nulidade na flexibilidade observada.

Adicionalmente, após 3 e 6 meses da cirurgia os pacientes reaperentaram aumento na escala flexibilidade, com exceção do P2 FBM.

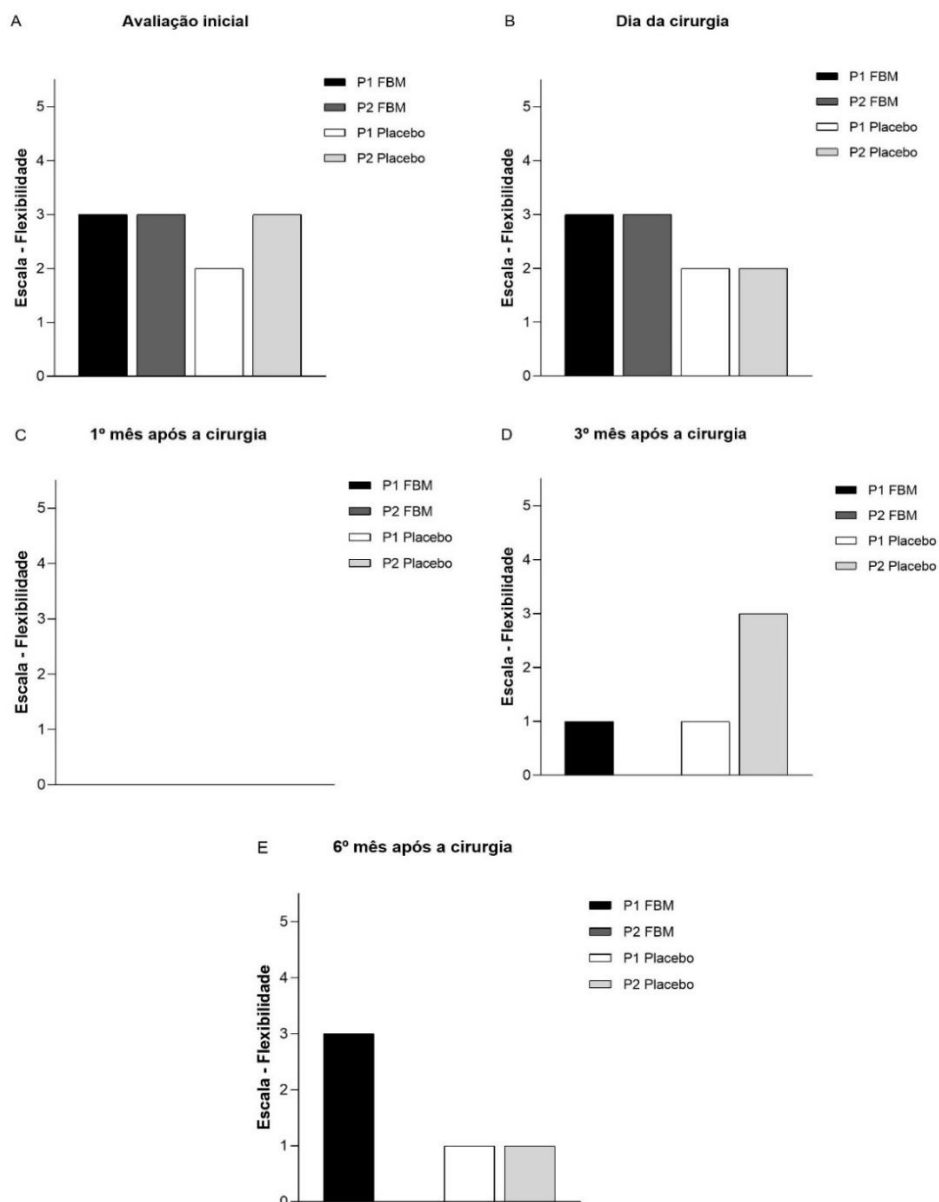


Figura 20: Escala Vancouver– Flexibilidade apresentada na (A) avaliação inicial, (B) dia da cirurgia, (C) 1º mês após a cirurgia, (D) 3º mês após a cirurgia e (E) 6º mês após a cirurgia.

Referente à altura do quelóide (Figura 21) a avaliação inicial apresentou escala máxima dos pacientes de ambos os grupos (FBM e Placebo) e, adicionalmente, apresentaram valores próximos na escala do dia da cirurgia e 3º mês após a cirurgia.

Os pacientes componentes do grupo FBM apresentaram nulidade na escala no 1º mês após cirurgia, sendo apenas apresentados altura do quelóide pelos pacientes do grupo Placebo (P1 e P2).

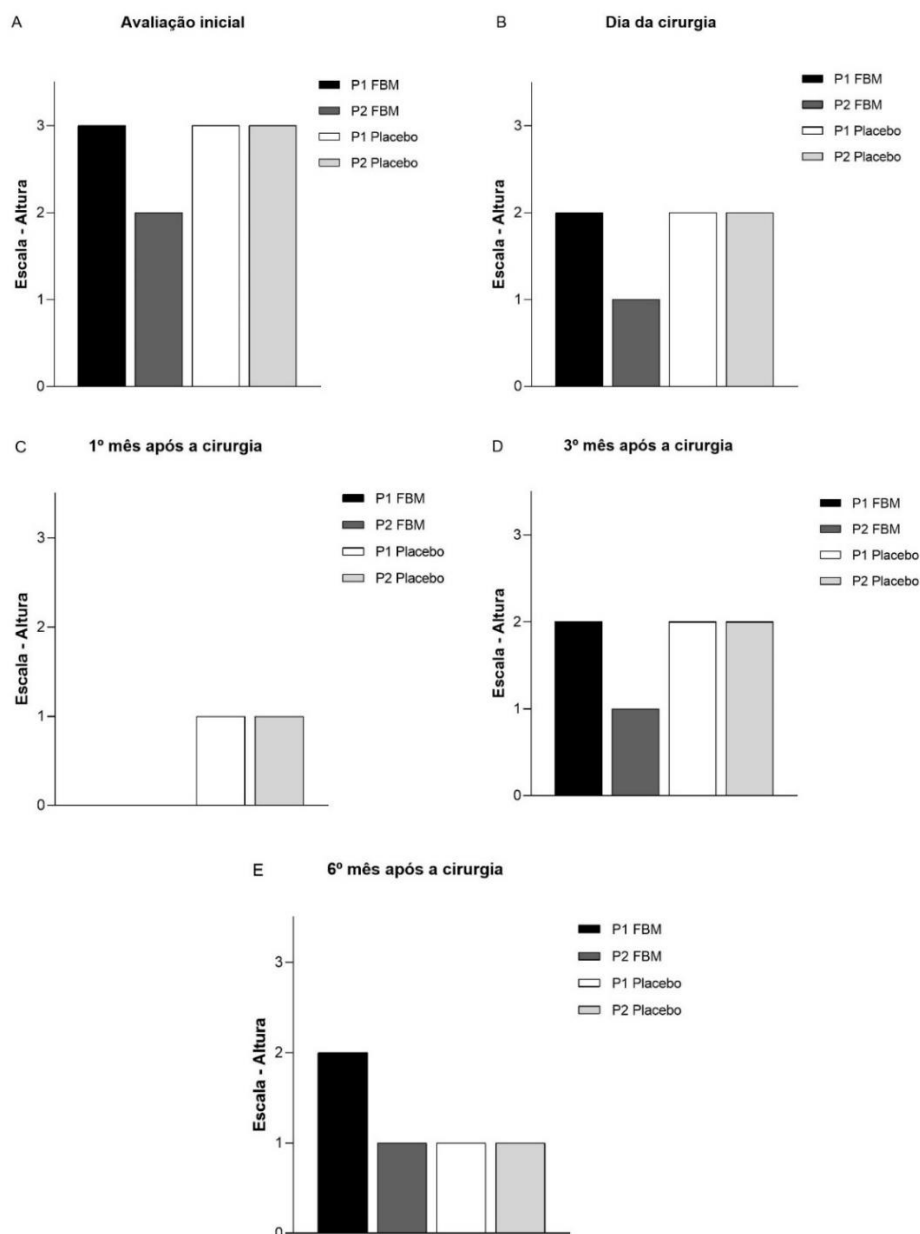


Figura 21: Escala Vancouver – Altura apresentada na (A) avaliação inicial, (B) dia da cirurgia, (C) 1º mês após a cirurgia, (D) 3º mês após a cirurgia e (E) 6º mês após a cirurgia.

9.2.14.2. ANÁLISE DE QUALIDADE DE VIDA E SATISFAÇÃO

Os resultados referentes a classificação dos domínios psicológicos e físicos (qualidade de vida) Qualifibro foram dispostos segundo o score das avaliações (tabela 2).

Na avaliação inicial os pacientes Placebo (P1 e P2 Placebo) apresentaram resultados do score favoráveis em relação aos tratados com

FBM nos domínios psicológico e físico. Já no dia da cirurgia houve resposta favorável ao domínio psicológico apenas dos pacientes FBM e do domínio físico pelos pacientes Placebo.

Quando avaliados os 1, 3 e 6º meses após a cirurgia foi possível observar respostas favoráveis nos domínios psicológicos e físicos dos pacientes (P1 e P2) em ambos os grupos avaliados (FBM e Placebo).

Tabela 2: Scores das avaliações dos pacientes de acordo com Qualifibro

	Psicológico (9 itens)	Físico (5 itens)
Avaliação inicial		
P1 FBM	2,2	5
P2 FBM	3,4	3,89
P1 Placebo	3	-1,44
P2 Placebo	-2,2	-2,78
Dia da cirurgia		
P1 FBM	-3,4	4,56
P2 FBM	-0,2	2,56
P1 Placebo	0,6	-1,22
P2 Placebo	-3	-2,56
1º mês após a cirurgia		
P1 FBM	-3,4	-3
P2 FBM	-1,8	-2,1
P1 Placebo	-1,8	-1,45
P2 Placebo	-3	-1,67
3º mês após a cirurgia		
P1 FBM	-2,2	-1,89
P2 FBM	-3	-3,22
P1 Placebo	-2,2	-1,44
P2 Placebo	-2,2	-1
6º mês após a cirurgia		
P1 FBM	-0,6	-0,78
P2 FBM	-5	-2,33
P1 Placebo	-4,6	-2,33
P2 Placebo	-1,8	-3,44

Em relação aos resultados referentes a classificação de satisfação PSAQ-BR, os dados foram dispostos segundo o score das avaliações (tabela 3).

Na avaliação inicial os pacientes dos diferentes grupos (FBM e Placebo) apresentaram semelhança nos scores, exceto o P2 Placebo que apresentou aparência e sintomas favoráveis em comparação aos demais.

No dia da cirurgia os pacientes apresentaram menores scores, demonstrando resultados favoráveis em comparação a avaliação inicial nos domínios aparência e sintomas. Essa mesma característica foi observada no 1º mês após a cirurgia em comparação a avaliação do dia da cirurgia.

No 3º mês após a cirurgia os pacientes pertencentes ao grupo Placebo (P1 e P2) apresentaram scores favoráveis nos domínios aparência e sintomas em comparação aos do grupo FBM (P1 e P2).

No 6º mês após a cirurgia os pacientes de ambos os grupos (FBM e Placebo) apresentaram resultados menos favoráveis do score em relação aos próprios demonstrados na avaliação de 3 meses pós cirúrgicos.

Tabela 3: Scores das avaliações dos pacientes de acordo com classificação de satisfação pelo Questionário de Avaliação da Cicatriz pelo Paciente (PSAQ-BR)

	Aparência (9 itens)	Sintomas (5 itens)
Avaliação inicial		
P1 FBM	3,67	4
P2 FBM	4	3,67
P1 Placebo	3,78	4
P2 Placebo	3	2,33
Dia da cirurgia		
P1 FBM	2,78	1,5
P2 FBM	2,89	2
P1 Placebo	3,44	3
P2 Placebo	3	2
1º mês após a cirurgia		
P1 FBM	1,44	2,33
P2 FBM	1	1
P1 Placebo	1	1
P2 Placebo	1,44	2
3º mês após a cirurgia		
P1 FBM	1,89	2,16
P2 FBM	2	2,16
P1 Placebo	1,11	1
P2 Placebo	1,67	1,17
6º mês após a cirurgia		
P1 FBM	2,22	2,33
P2 FBM	2	1
P1 Placebo	1,33	1
P2 Placebo	2,11	2,33

9.2.14.3. ANÁLISE DAS MEDIDAS DO QUELOIDE

As dimensões dos queloides foram mensuradas em seu comprimento, largura e altura, e realizado um cálculo aproximado do volume ($v=CxAxL$), na avaliação inicial e com 30 dias antes da exérese do queleide. Os resultados destas medidas em centímetros estão demonstrados no quadro 7. Na figura 22 e Gráficos de A a D ilustram a comparação.

Quadro 7: Avaliação na consulta inicial e com 30 dias após o início do tratamento. Comparativo entre o comprimento, largura e altura e os volumes.

PARTICIPANTE	COMPRIMENTO INICIAL (cm)	COMPRIMENTO PÓS 30 DIAS (cm)	ALTURA INICIAL (cm)	ALTURA PÓS 30 DIAS (cm)	LARGURA INICIAL (cm)	LARGURA PÓS 30 DIAS (cm)	VOLUME INICIAL (Cm³)	VOLUME PÓS 30 DIAS (cm³)
P1 FBM	10	10	1,5	1,3	2	1,5	30	19,5
P2 FBM	8	7,6	0,5	0,3	1,2	1	4,8	2,28
P1 PLACEBO	1,2	1	1	0,7	1,5	1,5	1,8	1,05
P2 PLACEBO	1,4	1,3	0,5	0,3	0,5	0,3	0,56	0,273

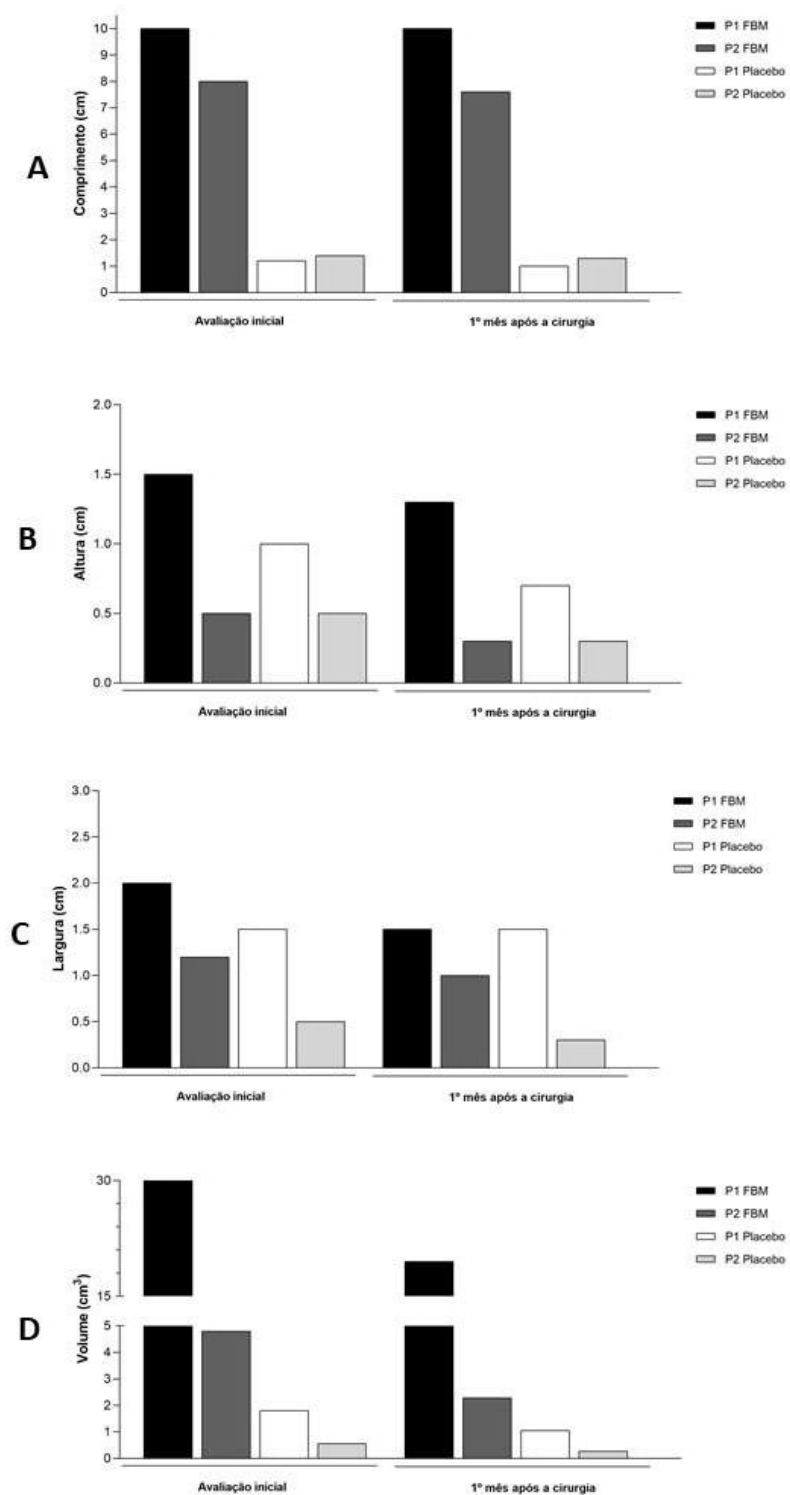


Figura 22: Resultados das dimensões das cicatrizes avaliadas na consulta inicial e 1 mês após o início do tratamento. A: Comprimento (cm); B: Altura (cm); C: Largura (cm) e D: Volume (cm³).

9.2.14.4. ANÁLISES HISTOPATOLÓGICAS - NÚMERO DE FIBROBLASTOS

O número de fibroblastos por mm² foi obtido nas amostras analisadas sendo calculada uma média referente a 10 campos fotografados por paciente utilizando um aumento de 400X. Os resultados encontram-se no quadro 8.

Quadro 8: Média do número de fibroblastos/mm³.

PACIENTE	Número de fibroblastos/mm ³ (média)
P1 FBM	208
P2 FBM	272
P1 PLACEBO	197
P2 PLACEBO	233

9.2.14.5. REGISTROS FOTOGRÁFICOS

Os resultados da avaliação por fotografia obtidos durante a análise inicial, um mês após o início do tratamento e nos seguimentos pós-operatórios de 1, 3 e 6 meses estão demonstrados na figura 23.

No P1-FBM observou-se recidiva do queleide no 6º mês após avaliação por fotografia. A avaliação por fotografia do paciente P2 FBM revelou recidiva apenas na cicatriz horizontal que não fazia parte do protocolo experimental e não foi irradiada durante o período analisado. Não foram observadas recidivas nos pacientes P1-placebo e P2-placebo nos períodos avaliados.

Esses resultados indicam variações na recidiva do queleide entre os pacientes submetidos ao tratamento ativo (FBM) e aqueles no grupo placebo. O paciente P2 FBM não apresentou recidiva na área da cicatriz irradiada e sim apenas em uma área específica não irradiada, destacando a relevância da intervenção com luz na prevenção da recorrência.



Figura 23: Avaliação por meio de registros fotográficos dos pacientes submetidos a FBM ou ao seu respectivo placebo ao longo do seguimento do protocolo.

9.2.14.6. AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES

Foram conduzidas avaliações clínicas dos pacientes, incluindo análises realizadas pelo pesquisador e a solicitação do “feedback” dos participantes em relação ao protocolo. Além disso, foram consideradas as impressões dos participantes sobre os resultados, juntamente com os demais instrumentos de análise descritos na metodologia. Todas essas informações foram compiladas e registradas no Quadro 9, que resume a satisfação e observações coletadas.

Quadro 9: Avaliação clínica e relatos dos pacientes quanto ao resultado e satisfação.

PACIENTE	AValiação INICIAL	30 DIAS DE TRATAMENTO	1º MÊS PÓS-OPERATÓRIO	3º MÊS PÓS-OPERATÓRIO	6º MÊS PÓS-OPERATÓRIO
P1 FBM	RELATO DE DOR, PRURIDO, LIMITAÇÃO DE MOVIMENTO E VERGONHA	REFERE MELHORA DOS SINTOMAS E MELHORA DA MOBILIZAÇÃO	PACIENTE RELATA EXTREMA SATISFAÇÃO COM RESULTADO, PROFERINDO FRASES COMO "AGORA POSSO IR A IGREJA SE TER VERGONHA"	PACIENTE SEGUE COM MUITA SATISFAÇÃO, MANDOU MENSAGEM DE AGRADECIMENTO "Olá doutor, essa semana foi meu batizado e eu queria agradecer, pois estou muito feliz pelo resultado, obrigado de coração"	Paciente apresenta redidiva em algumas partes (VSS altura >5mm). Contudo sem sintomas e relata maior maleabilidade e menos agressividade comparado a antes.
P2 FBM	Relato de muita dor e prurido, vergonha com a situação, inclusive com prejuízo na saúde sexual.	Relata desaparecimento dos sintomas, apesar de ainda insatisfeita com a cicatriz	Relata extrema satisfação com o resultado após a cirurgia. Agradecendo imensamente.	Paciente segue com muita satisfação, única queixa relato de hipercromia.	Paciente extremamente satisfeita, relata que já melhorou mas ainda tem um pouco de hipercromia, relata que já está usando biquini para ir a piscina.
P1 PLACEBO	Relato de moderado prurido e dor local	Melhora dos sintomas, relata que achou que diminui bastante o volume.	Queixou-se de um pouco de dor pós-operatória, mas relata extrema satisfação com o resultado	Paciente segue satisfeita, sem novas observações	Paciente muito satisfeita com o resultado, agradecendo e proferindo que gostou e achou muito bom o protocolo
P2 PLACEBO	Relato de prurido e desconforto local	Relata bastante melhora do prurido e diminuição do volume.	Paciente muito satisfeita com o resultado.	Paciente segue satisfeita, agradecida e sem queixas.	Paciente relata que foi tudo muito bom durante o protocolo e que está satisfeita com o resultado.

9.2.14.7. ANÁLISE DA ÁREA DE COLÁGENO NOS QUELOIDES REMOVIDOS

Com relação a análise da área total de colágeno nos queloides dos pacientes removidos no momento da exérese, foi possível verificar que não houve diferença entre os pacientes que fizeram parte do grupo FBM ativo em comparação a FBM inativa (Figuras 24 e 25).

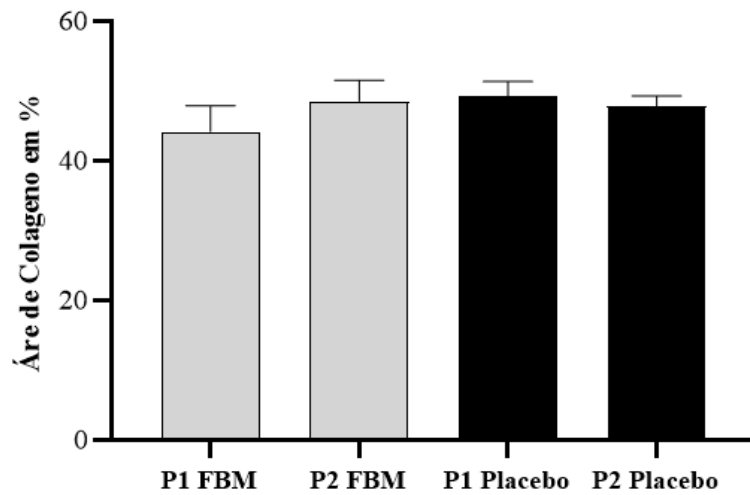


Figura 24: Valores médios \pm desvio padrão da área de colágeno nas amostras de quelóide, removidas durante o procedimento de exérese, dos pacientes submetidos a FBM ou não (placebo).

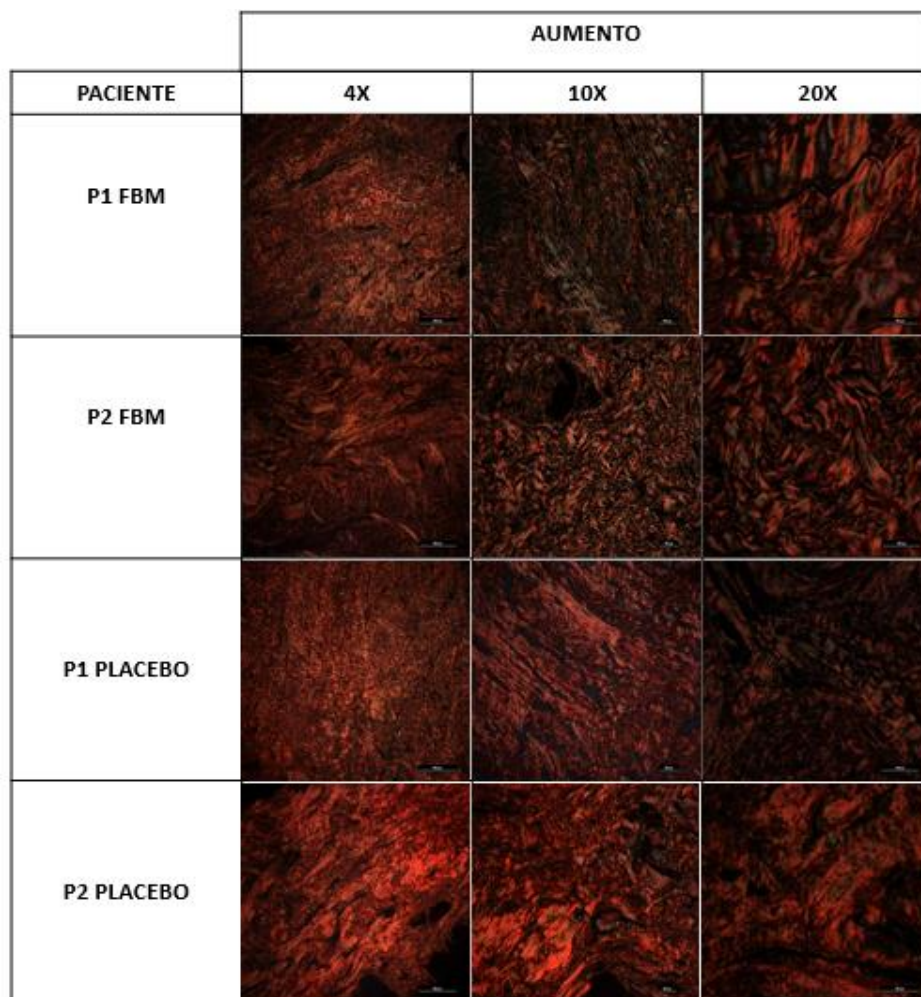


Figura 25: Imagens demonstrativas de cortes histológicos de quelóide corados com Picrosirius red e submetidas a microscopia de polarização. Aumento de 4, 10 e 20 vezes.

9.2.14.8. RESULTADOS AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE DE FIBROBLASTOS IRRADIADOS COM LED AZUL

Os resultados de viabilidade celular evidenciaram que a irradiação com LED azul não alterou a viabilidade de fibroblastos L929 após 24 e 48h considerando as diferentes energias totais avaliadas (Figura 26).

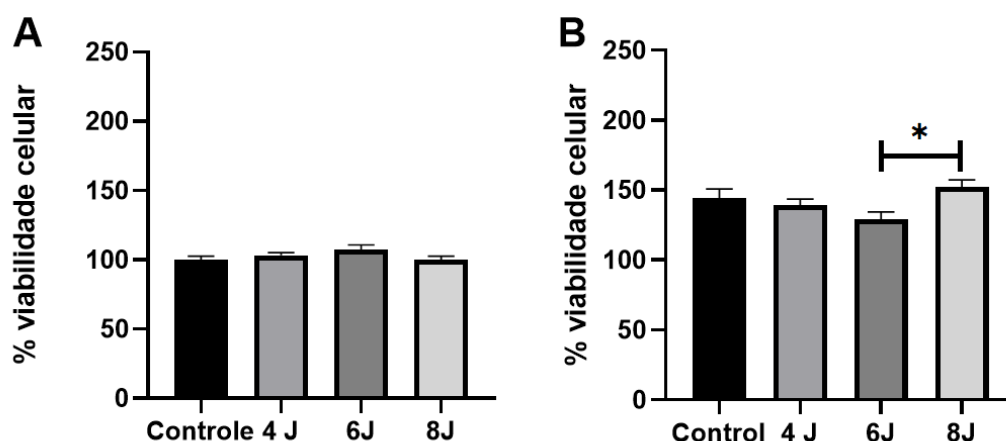


Figura 26: Avaliação da viabilidade celular de fibroblastos L929 submetidos a FBM com LED azul avaliada pelo método de MTT após 24h (A) e 48h (B). Os dados são expressos como média e erro padrão da média (ANOVA/Tukey).

9.2.15. DISCUSSÃO

O tratamento das cicatrizes patológicas do tipo quelóide ainda são um grande desafio na área de cirurgia plástica (49). Neste estudo, procuramos uma alternativa acessível, de baixo custo, bem tolerada pelos pacientes, isenta de efeitos colaterais e viável para implementação no serviço público de saúde. Nesse contexto, identificamos na fotobiomodulação uma excelente opção como componente potencial de um tratamento eficaz.

Conduzimos este estudo pioneiro utilizando a aplicação do LED azul no tratamento de quelóides, utilizando a metodologia delineada em um protocolo previamente registrado e publicado (44) e embasado nas evidências de estudos *in vitro* promissoras que sustentavam a eficácia desse tratamento (8, 36-43). As investigações prévias destacaram comprimentos de onda do LED azul na faixa de 410 a 480 nm). Especificamente, optamos por um comprimento de onda de

470 nm, dentro dessa faixa estudada, aplicando parâmetros seguros para os pacientes. Além disso, selecionamos um dispositivo acessível e de baixo custo, garantindo a praticidade e a potencial implementação generalizada desse tratamento.

Adicionalmente, a fim de avaliar a segurança dos parâmetros empregados na irradiação dos pacientes, conduzimos um estudo *in vitro* paralelo para analisar a viabilidade de fibroblastos irradiados com esses mesmos parâmetros. Os resultados desse estudo paralelo permitiram concluir que o procedimento é seguro, não causando redução da viabilidade celular.

A pandemia de COVID-19 impôs várias limitações ao nosso estudo, resultando na desistência de muitos pacientes devido à necessidade frequente de comparecer à unidade hospitalar. Durante a triagem inicial, alguns participantes estavam disponíveis para tratamento no ambulatório, mas à medida que as restrições de isolamento diminuíram, muitos retornaram ao trabalho ou encontraram novas oportunidades, optando por não participar devido a restrições de tempo. Devido a essas perdas e desistências, tivemos quatro participantes randomizados, levando-nos a optar por realizar a descrição de caso individual para cada um deles.

Outra limitação do estudo foram os critérios de inclusão e exclusão, uma vez que era necessário que o quelóide tivesse a possibilidade de fechamento primário para padronizar a irradiação e parâmetros, bem como não ultrapassasse a energia total que era 240J, ou seja 10cm de extensão linear, o que excluiu muitos pacientes com grandes quelóides ou com impossibilidade de fechar primariamente.

Como instrumento para avaliar a qualidade da cicatriz, escolhemos a Escala de Avaliação da Severidade de Cicatrizes (VSS) (48). Um artigo conduzido por HEWEDY et al. (50) utilizou a VSS em seu estudo para avaliar a melhoria na cicatrização de quelóides, comparando a aplicação de corticoide e plasma rico em plaquetas. Contudo, esse artigo não fez menção a quaisquer limitações associadas a essa escala.

Em nosso estudo, observamos que a VSS apresenta algumas limitações ao abordar a avaliação da qualidade da cicatriz, especialmente ao considerar as análises individuais dos diversos aspectos que abrange. Especificamente, ao avaliar a altura da cicatriz, notamos que essa medida não é precisa, consistindo

em uma faixa de medidas. Além disso, essa avaliação não fornece dados precisos para determinar se houve ou não recidiva do queloide. Portanto, devido à ausência de um critério claramente definido para caracterizar a recidiva da cicatriz patológica, adotamos a consideração de recidiva para qualquer lesão que apresentasse uma altura superior a 5 mm no pós-operatório, ultrapassando, assim, os limites da cicatriz.

A avaliação pela Escala de Vancouver é restrita ao fornecer uma pontuação global (0-13) para a qualidade da cicatriz, em que uma pontuação menor indica uma cicatriz de melhor qualidade. Contudo, essa abordagem não oferece precisão exata e a análise pode variar conforme o avaliador. Para mitigar esse aspecto, todos os cirurgiões plásticos participantes foram submetidos a uma calibração com o instrumento utilizado, buscando garantir uma avaliação mais consistente e confiável. A calibração foi feita de maneira simples mostrando aos avaliadores o padrão de pigmentação, vascularização, flexibilidade e altura.

Por meio da análise dos questionários Qualifibro e PSAQ (46,48), conseguimos traduzir a percepção do paciente sobre a qualidade de vida e sua satisfação com a cicatriz em dados objetivos. No entanto, ao contrastar esses resultados com a avaliação clínica realizada e a satisfação expressa pelo paciente durante a consulta, é possível que tenha ocorrido alguma confusão, pois o paciente pode ter encontrado dificuldades para compreender as perguntas nos questionários, apesar das explicações fornecidas pela equipe do projeto uma vez que ficou evidente, nesta ocasião, que todos relataram aspectos de melhora superiores aqueles verificados pelos instrumentos de análise utilizados.

Quanto aos resultados obtidos nas análises histopatológicas, comparando os pacientes do que receberam o LED azul com efeito (FBM) e os que não receberam (placebo), não observamos diferença significativa na contagem de fibroblastos e na área de colágeno nas lâminas analisadas, indo de encontro ao que se observou nos estudos *in vitro* já citados. Com isso percebemos que pode haver a necessidade de estudar outros equipamentos com comprimentos de onda e com energias diferentes.

Em paralelo realizamos um estudo *in vitro* utilizando os mesmos parâmetros dos equipamentos usados no protocolo para irradiar e avaliar a viabilidade de fibroblastos L929, e observamos que não houve dano celular com

a fonte de LED utilizada, mostrando a segurança do uso da mesma nos pacientes do estudo corroborando com estudos já produzidos *in vitro* (43).

Quanto a recidiva dos queloides, observamos que aconteceu em apenas um paciente (P1 FBM), contudo pela avaliação clínica do mesmo, observamos que a o queleide era maleável e que o paciente não referia sintomatologia nenhuma e o mesmo estava relatando satisfação e que no mesmo período após a cirurgia no outro tratamento que fez, a lesão tinha retornado e muito agressiva, relatando que era bem diferente em comparação aos tratamentos prévios que havia feito.

Ressalta-se também que essa recidiva se deu em área de muito movimento e maior tensão no pescoço. Nas áreas com a pele mais flexível na cicatriz não houve recidiva. Acreditamos também que a profissão exercida pelo participante, onde o levante de peso e força, mesmo com o paciente afastado no período de atestado, pode ter ajudado na recidiva.

Outro aspecto interessante foi analisando a P2 FBM, a qual possuía uma cicatriz vertical em região infraumbilicar e uma decomposição horizontal da abdominoplastia ("T" invertido), pela padronização e tamanho somente irradiamos a parte vertical, e não houve recidiva, já a cicatriz horizontal onde não foi irradiada, apresentou uma pequena recidiva.

Quanto à avaliação de qualidade de vida feita do questionário Qualifibro, mostrou que houve melhora em todos os pacientes nos períodos de pós-operatório, bem como uma satisfação maior com 1 mês de tratamento nos pacientes P1 e P2 do FBM, corroborando com os achados na avaliação clínica.

Quanto a satisfação da cicatriz, os pacientes apresentaram melhores resultados no questionário PSAQ-BR, no 1º mês após a cirurgia. Acreditamos que isso possa ter relação com a melhor aparência da cicatriz inicial que é mais plana e possui menos fibrose, comparada a evolução cicatricial normal que tenda a espessar com o tempo. Os achados da satisfação contradizem os achados da avaliação clínica na qual nenhum paciente relatou insatisfação.

O uso do LED azul em consonância com os resultados analisados e as avaliações clínicas dos pacientes revela-se notável, como evidenciado na P2 FBM, onde a área irradiada demonstrou ausência de recidiva, e na região não

irradiada da cicatriz (horizontal no abdômen) a recidiva aconteceu, destacando ainda uma menor vascularização na VSS nos pacientes P1 e P2 FBM avaliados. Esses indícios sugerem um potencial efeito inibitório desta luz, alinhando-se de forma consistente com descobertas prévias em estudos in vitro (39,51).

9.2.16. CONCLUSÃO

Concluimos que o protocolo de FBM utilizado induziu melhorias significativas na qualidade de vida dos participantes, além de uma redução notável nos queloides durante o período inicial de tratamento. O LED azul utilizado mostrou-se seguro e promissor, como evidenciado pelo relato positivo do paciente P1 do FBM, que, apesar da recidiva, expressou grande satisfação com os resultados obtidos. Da mesma forma, a paciente P2 do FBM experimentou uma mudança significativa na qualidade de vida e satisfação. Diante disso, a aplicação da fotobiomodulação nessa área se revela promissora, sugerindo a continuidade de estudos que explorem diferentes comprimentos de onda e potências, bem como a avaliação de novos dispositivos para uso domiciliar.

9.2.17. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA O ARTIGO

1. Ferreira LM. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP/EPM: Cirurgia Plástica. 1ªed. Barueri: Manole; 2007.
2. 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 feb;35(2):171-81.
3. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. The Keloid Disorder: Heterogeneity, Histopathology, Mechanisms and Models. *Front Cell Dev Biol.* 2020 May 26;8:360.
4. Nangole FW, Agak GW. Keloid pathophysiology: fibroblast or inflammatory disorders? *JPRAS Open.* 2019 Dec;22:44-54.
5. Motoki THC, Isoldi FC, Brito MJA, Filho AG, Ferreira LM. Keloid negatively affects body image. *Burns.* 2019;45(3):610-614.
6. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns.* 2014;40(7):1255-66.

7. Neligam PC, Gurtner GC. Cirurgia Plástica: Princípios. Tradução: Facina T et al. 3ªed, Vol 1. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
8. Lee HS, Jung SE, Kim SK, Kim YS, Sohn S, Kim YC. Low-Level Light Therapy with 410 nm Light Emitting Diode Suppresses Collagen Synthesis in Human Keloid Fibroblasts: An In Vitro Study. *Ann Dermatol*. 2017;29(2):149-155.
9. Han B, Fan J, Liu L, Tian J, Gan C, Yang Z, et al. Adipose-derived esenchymal stem cells treatments for fibroblasts of fibrotic scar via downregulating TGF- β 1 and Notch-1 expression enhanced by photobiomodulation therapy. *Lasers Med Sci*. 2019 Feb;34(1):1-10.
10. Jagadeesan J, Bayat A. Transforming growth factor beta (TGFbeta) and keloid disease. *Int J Surg* 2007; 5:278-285.
11. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Waibel J, Murcia C; International Advisory Panel on Scar Management. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014 Aug;40(8):825-31.
12. Chen B, Ding J, Jin J, Song N, Liu Y. Continuous tension reduction to prevent keloid recurrence after surgical excision: preliminary experience in Asian patients [published online ahead of print, 2020 May 10]. *Dermatol Ther*. 2020; e13553.
13. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology*. 2002;204(2):130-132.
14. Davison SP, Dayan JH, Clemens MW, Sonni S, Wang A, Crane A. Efficacy of intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone in the treatment of keloids. *Aesthet Surg J*. 2009 Jan-Feb;29(1):40-6.
15. Van Leeuwen MC, Bulstra AE, Van Leeuwen PA, Niessen FB. A new argon gas-based device for the treatment of keloid scars with the use of intralesional cryotherapy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; 67:1703.
16. Van Leeuwen MC, Van Der Wal MB, Bulstra AE, Galindo-Garre F, Molier J, van Zuijlen PP, Van Leeuwen PA, Niessen FB. Intralesional cryotherapy for treatment of keloid scars: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135:580.
17. Har-Shai Y, Dujovny E, Rohde E, Zouboulis CC. Effect of skin surface temperature on skin pigmentation during contact and intralesional cryosurgery of keloids. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:191.

18. Jin R, Huang X, Li H, Yuan Y, Li B, Cheng C, Li Q. Laser therapy for prevention and treatment of pathologic excessive scars. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Dec;132(6):1747-58.
19. Vrijman C, van Drooge AM, Limpens J, Bos JD, van der Veen JP, Spuls PI, Wolkerstorfer A. Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2011 Nov;165(5):934-42.
20. Van Drooge AM, Vrijman C, Van Der Veen W, Wolkerstorfer A. A randomized controlled pilot study on ablative fractional CO2 laser for consecutive patients presenting with various scar types. *Dermatol Surg* 2015; 41:371.
21. Erol OO, Gurlek A, Agaoglu G, Topcuoglu E, Oz H. Treatment of hypertrophic scars and keloids using intense pulsed light (IPL). *Aesthetic Plast Surg*. 2008 Nov;32(6):902-9.
22. Betarbet U, Blalock TW. Keloids: A Review of Etiology, Prevention, and Treatment. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(2):33-43.
23. Lee HS, Jung SE, Kim SK, Kim YS, Sohn S, Kim YC. Low-Level Light Therapy with 410 nm Light Emitting Diode Suppresses Collagen Synthesis in Human Keloid Fibroblasts: An In Vitro Study. *Ann Dermatol*. 2017;29(2):149-155.
24. Shin JY, Lee JW, Roh SG, Lee NH, Yang KM. A Comparison of the Effectiveness of Triamcinolone and Radiation Therapy for Ear Keloids after Surgical Excision: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):1718-25.
25. Huu ND, Huu SN, Thi XL, Van TN, Minh PPT, Minh TT, Van TH, Cam VT, Huyen ML, Hau KT, Gandolfi M, Satolli F, Feliciani C, Tirant M, Vojvodic A, Lotti T. Successful Treatment of Intralesional Triamcilonon Acetonide Injection in Keloid Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jan 28;7(2):275-278.
26. Chen AD, Chen RF, Li YT, Huang YT, Lin SD, Lai CS, Kuo YR. Triamcinolone Acetonide Suppresses Keloid Formation Through Enhancing Apoptosis in a Nude Mouse Model. *Ann Plast Surg*. 2019 83(4S Suppl 1):S50-S54.
27. Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review. *Dermatol Surg*. 2013 Dec;39(12):1745-57.
28. Sclafani AP, Gordon L, Chadha M, Romo T. Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy:

a randomized, prospective study and review of the literature. *Dermatol Surg* 1996; 22:569.

29. Hamrick M, Boswell W, Carney D. Successful treatment of earlobe keloids in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2009; 44:286.

30. Shons AR, Press BH. The treatment of earlobe keloids by surgical excision and postoperative triamcinolone injection. *Ann Plast Surg* 1983; 10:480.

31. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Nov;37(5 Pt 1):755-7.

32. Kiil J. Keloids treated with topical injections of triamcinolone acetonide (kenalog). Immediate and long-term results. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11:169.

33. Jung JY, Roh MR, Kwon YS, Chung KY. Surgery and perioperative intralesional corticosteroid injection for treating earlobe keloids: a korean experience. *Ann Dermatol* 2009; 21:221.

34. Fernandes KPS, Ferrari RAM, França CM. Biofotônica: Conceitos e Aplicações. São Paulo: Universidade Nove de Julho; 2017.

35. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016;22(3):7000417. doi:10.1109/JSTQE.2016.2561201

36. Han B, Fan J, Liu L, Tian J, Gan C, Yang Z, Jiao H, Zhang T, Liu Z, Zhang H. Adipose-derived mesenchymal stem cells treatments for fibroblasts of fibrotic scar via downregulating TGF- β 1 and Notch-1 expression enhanced by photobiomodulation therapy. *Lasers Med Sci*. 2019 Feb;34(1):1-10.

37. Mamalis A, Koo E, Garcha M, Murphy WJ, Isseroff RR, Jagdeo J. High fluence light emitting diode-generated red light modulates characteristics associated with skin fibrosis. *J Biophotonics*. 2016 Dec;9(11-12):1167-1179.

38. Mignon C, Uzunbajakava NE, Castellano-Pellicena I, Botchkareva NV, Tobin DJ. Differential response of human dermal fibroblast subpopulations to visible and near-infrared light: Potential of photobiomodulation for addressing cutaneous conditions. *Lasers Surg Med*. 2018 Oct;50(8):859-882.

39. Opländer C, Hidding S, Werners FB, Born M, Pallua N, Suschek CV. Effects of blue light irradiation on human dermal fibroblasts. *J Photochem Photobiol B*. 2011 May 3;103(2):118-25.

40. Hawkins D, Abrahamse H. Effect of multiple exposures of low-level laser therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts. *Photomed Laser Surg.* 2006 Dec;24(6):705-14.
41. Lev-Tov H, Brody N, Siegel D, Jagdeo J. Inhibition of fibroblast proliferation in vitro using low-level infrared light-emitting diodes. *Dermatol Surg.* 2013 Mar;39(3 Pt 1):422-5.
42. Frigo L, Fávero GM, Lima HJ, Maria DA, Bjordal JM, Joensen J, Iversen VV, Marcos RL, Parizzoto NA, Lopes-Martins RA. Low-level laser irradiation (InGaAlP-660 nm) increases fibroblast cell proliferation and reduces cell death in a dose-dependent manner. *Photomed Laser Surg.* 2010 Aug;28 Suppl 1:S151-6
43. Bonatti S, Hochman B, Tucci-Viegas VM, Furtado F, Pinfildi CE, Pedro AC, Ferreira LM. In vitro effect of 470 nm LED (Light Emitting Diode) in keloid fibroblasts. *Acta Cir Bras.* 2011 Feb;26(1):25-30.
44. Pires JA, Bragato EF, Momolli M, Guerra MB, Neves LM, de Oliveira Bruscagnin MA, Ratto Tempestini Horliana AC, Porta Santos Fernandes K, Kalil Bussadori S, Agnelli Mesquita Ferrari R. Effect of the combination of photobiomodulation therapy and the intralesional administration of corticoid in the preoperative and postoperative periods of keloid surgery: A randomized, controlled, double-blind trial protocol study. *PLoS One.* 2022 Feb 15;17(2):e0263453. doi: 10.1371/journal.pone.0263453. PMID: 35167583; PMCID: PMC8846523.
45. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988 Jun;124(6):869-71.
46. Furtado FMP. Tradução para o idioma português, adaptação cultural e confiabilidade do Questionnaire of Quality of Life for Patients with Keloid and Hypertrophic Scarring [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2008.
47. Ota AS. Tradução para a língua portuguesa, adaptação cultural para o Brasil e validação do patient scar assessment questionnaire. 2016. 155f. Dissertação (mestrado)- Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, 2016.
48. Santos MC, Tibola J, Marques CMG. Tradução, revalidação e confiabilidade de Cicatrização de Vancouver para língua portuguesa – Brasil. *Rev Bras Queimaduras.* 2014; 13:26-30.

49. Walsh LA, Wu E, Pontes D, Kwan KR, Poondru S, Miller CH, Kundu RV. Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances. *Syst Rev*. 2023 Mar 14;12(1):42. doi: 10.1186/s13643-023-02192-7. PMID: 36918908; PMCID: PMC10012475.
50. Hewedy ES, Sabaa BEI, Mohamed WS, Hegab DS. Combined intralesional triamcinolone acetonide and platelet rich plasma versus intralesional triamcinolone acetonide alone in treatment of keloids. *J Dermatolog Treat*. 2020; 4: 1–7.
- 51- Magni G, Banchelli M, Cherchi F, Coppi E, Fraccalvieri M, Rossi M, Tatini F, Pugliese AM, Rossi Degl'Innocenti D, Alfieri D, Matteini P, Pini R, Pavone FS, Rossi F. Experimental Study on Blue Light Interaction with Human Keloid-Derived Fibroblasts. *Biomedicines*. 2020 Dec 6;8(12):573. doi: 10.3390/biomedicines8120573. PMID: 33291338; PMCID: PMC7762279.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE

- 1 - ACKERMAN, B et al. Fibrosing dermatites In: Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: na algorithmic method based on patern analysis. 2ed Baltimore, williams e Wilkins. P.727-33, 1997.
- 2 - ANDREO L, MESQUITA-FERRARI RA, RIBEIRO ÂBG, BENITTE A. Effects of Myogenic Precursor Cells (C2C12) Transplantation and Low-Level Laser Therapy on Muscle Repair. *Lasers Surg Med*. 2018; 50(7):781–91.
- 3 - ALSHARNOUBI et al. Evaluation of scars in children after treatment with low-level laser. *Lasers Med Sci*. 2018. 33, 1991–1995.
- 4 - ARNO AI, GAUGLITZ GG, BARRET JP, JESCHKE MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns*. 2014;40(7):1255-66.
- 5 - BAROLET D, BOUCHER A. Prophylactic low-level light therapy for the treatment of hypertrophic scars and keloids: a case series. *Lasers Surg Med* 2010; 42:597-601.
- 6 - BEER TW, LAM MH, HEENAN PJ. Tumors of fibrous tissue involving the skin. In: Lever's Histopathogy of the Skin, 10th ed, Elder DE (Ed), Wolters-Kluwer, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia 2008. p.969.
- 7 - BERMAN B, FLORES F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Nov;37(5 Pt 1):755-7.
- 8 - BERMAN B, MADERAL A, RAPHAEL B. Keloids and hypertrophic Scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;43(Suppl 1):S3–S18.
- 9 - BETARBET U, BLALOCK TW. Keloids: A Review of Etiology, Prevention, and Treatment. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(2):33-43.
- 10 - BOCK O, SCHMID-OTT G, MALEWSKI P, MROWIETZ U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res* 2006;297:433–438.
- 11 - BROWN JJ, BAYAT A. Genetic susceptibility to raised dermal scarring. *Br J Dermatol* 2009; 161:8.
- 12 - BONATTI S, HOCHMAN B, TUCCI-VIEGAS VM, et al. In vitro effect of 470 nm LED (Light Emitting Diode) in keloid fibroblasts. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2011 Feb;26(1):25-30.
- 13 - CAMPOS, ACL, BORGES-BRANCO, A, GROTH, AK. Cicatrização de feridas. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 51-58, Mar. 2007.

- 14 - CARVALHO, ALCÂNTARA, KAMAMOTO, CRESSONI E CASAROTTO. Effects of low-level laser therapy on pain and scar formation after inguinal herniation surgery: a randomized controlled single-blind study. *Photomed Laser Surg.* 2010 Jun;28(3):417-22.
- 15 - CHEN AD, CHEN RF, LI YT, HUANG YT, LIN SD, LAI CS, KUO YR. Triamcinolone Acetonide Suppresses Keloid Formation Through Enhancing Apoptosis in a Nude Mouse Model. *Ann Plast Surg.* 2019 83(4S Suppl 1):S50-S54.
- 16 - CHEN B, DING J, JIN J, SONG N, LIU Y. Continuous tension reduction to prevent keloid recurrence after surgical excision: preliminary experience in Asian patients [published online ahead of print, 2020 May 10]. *Dermatol Ther.* 2020; e13553. doi:10.1111/dth.13553.
- 17 - CHEN Y, GAO JH, LIU XJ, et al. Characteristics of occurrence for Han Chinese familial keloids. *Burns* 2006; 32:1052.
- 18 - CHIN GS, LIU W, PELED Z, LEE TY, STEINBRECH DS, HSU M, et al. Differential expression of transforming growth factor- beta receptors I and II and activation of Smad 3 in keloid fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108:423-429.
- 19 - CLARK RAF: Wound repair. In: Kumar, Robbins, Cotran: Pathologic Basis of Disease, 7th ed., Ed. Saunders, p.112, 2005.
- 20 - CLARK JA, TURNER ML, HOWARD L, et al. Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity. *BMC Dermatol* 2009; 9:8.
- 21 - COLWELL AS, PHAN TT, KONG W, et al. Hypertrophic scar fibroblasts have increased connective tissue growth factor expression after transforming growth factor-beta stimulation. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116:1387.
- 22 - DAVISON SP, DAYAN JH, CLEMENS MW, et al. Efficacy of intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone in the treatment of keloids. *Aesthet Surg J* 2009; 29:40.
- 23 - DE CICCIO L, VISCHIONI B, VAVASSORI A, GHERADI F, JERECZEK BA, LAZZARI R, et al. Postoperative management of Keloids: low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2014; 13(5): 508.
- 24 - DE FREITAS LF, HAMBLIN MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016;22(3):7000417. doi:10.1109/JSTQE.2016.2561201
- 25 - DURANI P, MCGROUTHER DA, FERGUSON MW. The Patient Scar Assessment Questionnaire: a reliable and valid patient-reported outcomes measure for linear scars. *Plast Reconstr Surg.* 2009 May;123(5):1481-9.

- 26 - EPSTEIN et al. Photobiomodulation Therapy Alleviates Tissue Fibroses Associated with Chronic Graft-Versus-Host Disease: Two Case Reports and Putative Anti-Fibrotic Roles of TGF- β . *Photomed Laser Surg*. 2018 Feb;36(2):92-99.
- 27 - EROL OO, GURLEK A, AGAOGLU G, et al. Treatment of hypertrophic scars and keloids using intense pulsed light (IPL). *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32:902.
- 28 - FERNANDES KPS, FERRARI RAM, FRANÇA CM. *Biofotônica: Conceitos e Aplicações*. São Paulo: Universidade Nove de Julho; 2017.
- 29 - FERREIRA LM. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP/EPM: Cirurgia Plástica*. Barueri: Manole; 2007.
- 30 - FITZPATRICK TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988 Jun;124(6):869-71.
- 31 - FREITAS, MELO, ALEXANDRINO E NOITES. Efficacy of low-level laser therapy on scar tissue, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2013 15:3, 171-176.
- 32 - FRIGO L, FÁVERO GM, LIMA HJ, et al. Low-level laser irradiation (InGaAlP-660 nm) increases fibroblast cell proliferation and reduces cell death in a dose-dependent manner. *Photomed Laser Surg*. 2010 Aug;28 Suppl 1:S151-6.
- 33 - FUJII et al., low reactive level laser therapy (lllt) for the treatment of hypertrophic scars and keloids. A re-introduction. *Laser Therapy*. 2008, 17(1): 35-43.
- 34 - FUJIWARA M, MURAGAKI Y, OOSHIMA A. Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration. *Br J Dermatol* 2005; 153:295.
- 35 - FURTADO FMP. Tradução para o idioma português, adaptação cultural e confiabilidade do Questionnaire of Quality of Life for Patients with Keloid and Hypertrophic Scarring [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2008.
- 36 - FURTADO F, HOCHMAN, B, FERRARA SF, et al. (2009). What factors affect the quality of life of patients with keloids? *Revista Da Associação Médica Brasileira*. Vol. 55, n.4 (2009) p. 700–704.
- 37 - GOLD MH, MCGUIRE M, MUSTOE TA et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2—algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):825–831.
- 38 - GUIMARÃES, LSP; HIRAKATA, VN. Use of the generalized estimating equation model in longitudinal data analysis. *Revista HCPA*. Porto Alegre. Vol. 32, n. 4 (2012), p. 503-511.

- 39 - GUPTA S, KALRA A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology*. 2002;204(2):130-132.
- 40 - HAHN JM et al. Partial epithelial-mesenchymal transition in keloid scars: regulation of keloid keratinocyte gene expression by transforming growth factor- β 1. *Burns Trauma* 4(1):30. 2016
- 41 - HAMBLIN MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem Photobiol*. 2018;94(2):199-212.
- 42 - HAMRICK M, BOSWELL W, CARNEY D. Successful treatment of earlobe keloids in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2009; 44:286.
- 43 - HAN B, FAN J, LIU L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells treatments for fibroblasts of fibrotic scar via downregulating TGF- β 1 and Notch-1 expression enhanced by photobiomodulation therapy. *Lasers Med Sci*. 2019;34(1):1-10.
- 44 - HAISA M, OKOCHI H, GROTENDORST GR. Elevated levels of PDGF alpha receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF. *J Invest Dermatol* 1994; 103:560.
- 45 - HAR-SHAI Y, DUJOVNY E, ROHDE E, ZOUBOULIS CC. Effect of skin surface temperature on skin pigmentation during contact and intralesional cryosurgery of keloids. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:191.
- 46 - HAWKINS D, ABRAHAMSE H. Effect of multiple exposures of low-level laser therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts. *Photomed Laser Surg*. 2006 Dec;24(6):705-14.
- 47 - HERASCU, VELCIU, CALIN, SAVASTRU E TALIANU. Low-level laser therapy (LLLT) efficacy in post-operative wounds. *Photomed Laser Surg*. 2005 Feb;23(1):70-3.
- 48 - HEWEDY ES, SABAA BEI, MOHAMED WS, HEGAB DS. Combined intralesional triamcinolone acetonide and platelet rich plasma versus intralesional triamcinolone acetonide alone in treatment of keloids [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *J Dermatolog Treat*. 2020;1-7.
- 49 - HOCHMAN B, ISHIZUKA CK, FERREIA LM, OLIVEIRA LQR, LOCALI RF. Revisão. Estima – Brazilian Journal of Enterostomal Therapy, [S. l.], v. 2, n. 3, 2004. Disponível em: <https://www.revistaestima.com.br/estima/article/view/154>. Acesso em: 15 nov. 2020.
- 50 - HU Y, ZHANG C, LI S, JIAO Y, QI T, WEI G, HAN G. Effects of Photodynamic Therapy Using Yellow LED-light with Concomitant Hypocrellin B on Apoptotic Signaling in Keloid Fibroblasts. *Int J Biol Sci*. 2017;13(3):319-326.
- 51 - HUU ND, HUU SN, THI XL, VAN TN, MINH PPT, MINH TT, et. al. Successful Treatment of Intralesional Triamcilonon Acetonide Injection in Keloid Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 28;7(2): 275-278.

- 52 - JAGADEESAN J, BAYAT A. Transforming growth factor beta (TGFbeta) and keloid disease. *Int J Surg* 2007; 5:278-285.
- 53 - JIN R, HUANG X, LI H, et al. Laser therapy for prevention and treatment of pathologic excessive scars. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132:1747.
- 54 - JUNG JY, ROH MR, KWON YS, CHUNG KY. Surgery and perioperative intralesional corticosteroid injection for treating earlobe keloids: a korean experience. *Ann Dermatol* 2009; 21:221.
- 55 - JUNQUEIRA LCU, MONTES GS, SANCHEZ EM. The influence of tissue section thickness on the study of collagen by the Picrosirius-polarization method. *Histochemistry*. 1982; 74(1):153–6.
- 56 - KARU TI, KOLYAKOV SF. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg*. 2005;23(4):355-61.
- 57 - KIIL J. Keloids treated with topical injections of triamcinolone acetonide (kenalog). Immediate and long-term results. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11:169.
- 58 - KIKUCHI K, KADONO T. TAKEHARA K. effects of various growth factors and histamine on cultured keloid fibroblasts. *Dermatology*, 190: 4-8, 1995.
- 59 - LIANG K-Y, ZEGER SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73(1):13-22.
- 60 - LEE HS, JUNG SE, KIM SK, KIM YS, SOHN S, KIM YC. Low-Level Light Therapy with 410 nm Light Emitting Diode Suppresses Collagen Synthesis in Human Keloid Fibroblasts: An In Vitro Study. *Ann Dermatol*. 2017;29(2):149-155.
- 61 - LEE PENG G, KEROLUS JL. Management of Surgical Scars. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019 Nov;27(4):513-517
- 66 - LEE YI, KIM J, YANG CE, HONG JW, LEE WJ, LEE JH. Combined Therapeutic Strategies for Keloid Treatment. *Dermatol Surg*. 2019 Jun;45(6):802-810.
- 67 - LEDON JA, SAVAS J, FRANCA K et al. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review. *Dermatol Surg*. 2013;39(12):1745–1757.
- 68 - LEV-TOV H, BRODY N, SIEGEL D, JAGDEO J. Inhibition of fibroblast proliferation in vitro using low-level infrared light-emitting diodes. *Dermatol Surg*. 2013 Mar;39(3 Pt 1):422-5.
- 69 - LIMANDJAJA GC, NIESSEN FB, SCHEPER RJ, GIBBS S. The Keloid Disorder: Heterogeneity, Histopathology, Mechanisms and Models. *Front Cell Dev Biol*. 2020 May 26;8:360.
- 70 - LIVAK KJ, SCHMITTGEN TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods*. 2001;

25(4):402–8.

71 - MAGNI G, BANCHELLI M, CHERCHI F, et al. Experimental Study on Blue Light Interaction with Human Keloid-Derived Fibroblasts. *Biomedicines*. 2020 Dec 6;8(12):573.

72 - MAHDAVIAN DELAVARY B, VAN DER VEER WM, FERREIRA JA, NIESSEN FB. Formation of hypertrophic scars: evolution and susceptibility. *J Plast Surg Hand Surg* 2012; 46:95.

73 - MANKOWSKI P, KANEVSKY J, TOMLINSON J, et al. Optimizing Radiotherapy for Keloids: A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities. *Ann Plast Surg* 2017; 78:403.

74 - MAMALIS, A., KOO, E., GARCHA, M., MURPHY, W. J., ISSEROFF, R. R., & JAGDEO, J. (2016). High fluence light emitting diode-generated red light modulates characteristics associated with skin fibrosis. *Journal of Biophotonics*, 9(11-12), 1167–1179.

75 - MAMALIS AD, LEV-TOV H, NGUYEN DH, JAGDEO JR. Laser and light-based treatment of Keloids--a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:689-699.

76 - MARNEROS AG, KRIEG T. Keloids--clinical diagnosis, pathogenesis, and treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2:905.

77 - MARNEROS AG, NORRIS JE, OLSEN BR, REICHENBERGER E. Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol* 2001; 137:1429.

78 - MENEZES PFC, EQUENA MB, IZARELLI RFZ, BAGNATO VS. "Blue LED irradiation to hydration of skin", *Proc. SPIE 9531, Biophotonics South America*, 95311W (19 June 2015). <https://doi.org/10.1117/12.2181196>.

79 - MIGNON C, UZUNBAJAKAVA NE, CASTELLANO-PELLICENA I, BOTCHKAREVA NV, TOBIN DJ. Differential response of human dermal fibroblast subpopulations to visible and near-infrared light: Potential of photobiomodulation for addressing cutaneous conditions. *Lasers Surg Med*. 2018 Oct;50(8):859-882.

80 - MOHAMMADI AA, KARDEH S, MOTAZEDIAN GR, SOHEIL S. Management of Ear Keloids Using Surgical Excision Combined with Postoperative Steroid Injections. *World J Plast Surg*. 2019;8(3):338-344.

81 - MOTOKI THC, ISOLDI FC, BRITO MJA, FILHO AG, FERREIRA LM. Keloid negatively affects body image. *Burns*. 2019;45(3):610-614.

82 - NAKASHIMA M, CHUNG S, TAKAHASHI A, et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nat Genet* 2010; 42:768.

- 83 - NANGOLE FW, AGAK GW. Keloid pathophysiology: fibroblast or inflammatory disorders? *JPRAS Open*. 2019 Dec;22:44-54.
- 84 - NELIGAM PC, GURTNER GC. Cirurgia Plástica: Princípios. Tradução: Facina T et al. 3ªed, Vol 1. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
- 85 - NOISHIKI C, HAYASAKA Y, OGAWA R. Sex Differences in Keloidogenesis: An Analysis of 1659 Keloid Patients in Japan. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Dec;9(4):747-754.
- 86 - OGAWA R, YOSHITATSU S, YOSHIDA K, MIYASHITA T. Is radiation therapy for keloids acceptable? The risk of radiation-induced carcinogenesis. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124:1196.
- 87 - OJEA AR, MADI O, NETO RM et al. Beneficial Effects of Applying Low-Level Laser Therapy to Surgical Wounds After Bariatric Surgery. *Photomed Laser Surg*. 2016 Nov;34(11):580-584.
- 88 - OPLÄNDER C, HIDDING S, WERNERS FB, BORN M, PALLUA N, SUSCHEK CV. Effects of blue light irradiation on human dermal fibroblasts. *J Photochem Photobiol B*. 2011 May 3;103(2):118-25.
- 89 - OTA AS. Tradução para a língua portuguesa, adaptação cultural para o Brasil e validação do patient scar assessment questionnaire. 2016. 155f. Dissertação (mestrado)- Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, 2016.
- 90 - PARK et al. Prevention of Thyroidectomy Scars in Asian Adults With Low-Level Light Therapy. *Dermatol Surg*. 2016 Apr;42(4):526-34.
- 91 - PLACIK, OJ, LEWIS, VL. Immunologic associations of keloids. *Surg. Gynecol.obstet*. 175: 186-93, 1992.
- 92 - PIRES JA, BRAGATO EF, MOMOLLI M, et al. Effect of the combination of photobiomodulation therapy and the intralesional administration of corticoid in the preoperative and postoperative periods of keloid surgery: A randomized, controlled, double-blind trial protocol study. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263453. Published 2022 Feb 15. doi:10.1371/journal.pone.0263453
- 92 - POTTER DA, VEITCH D, JOHNSTON GA. Scarring and wound healing. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019 Nov 2;80(11):C166-C171
- 93 - QU L, LIU A, ZHOU L, et al. Clinical and molecular effects on mature burn scars after treatment with a fractional CO(2) laser. *Lasers Surg Med* 2012; 44:517.
- 94 - RAMOS et al. Photobiomodulation Improved the First Stages of Wound Healing Process After Abdominoplasty: An Experimental, Double-Blinded, Non-randomized Clinical Trial. *Aesthetic Plast Surg*. 2019 Feb;43(1):147-154.

- 95 - REIS, ALN. Principais características das cicatrizes quelóideanas. Na bras dermatol 69 (6) 495-7, 1994.
- 96 - SANTOS MC, TIBOLA J, MARQUES CMG. Tradução, revalidação e confiabilidade de Cicatrização de Vancouver para língua portuguesa – Brasil. Rev Bras Queimaduras. 2014; 13:26-30.
- 97 - SARRAZY V, BILLET F, MICALLEF L, et al. Mechanisms of pathological scarring: role of myofibroblasts and current developments. Wound Repair Regen 2011; 19 Suppl 1:s10.
- 98 - SAYAH DN, SOO C, SHAW WW, et al. Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissues. J Surg Res 1999; 87:209.
- 99 - SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010 Mar 23;340:c332. doi: 10.1136/bmj.c332.
- 100 - SCLAFANI AP, GORDON L, CHADHA M, ROMO T 3º. Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: a randomized, prospective study and review of the literature. Dermatol Surg 1996; 22:569.
- 101 - SCOTT AM, STEHLIK P, CLARK J, ZHANG D, YANG Z, HOFFMANN T, MAR CD, GLASZIOU P. Blue-Light Therapy for Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Fam Med. 2019 Nov;17(6):545-553.
- 102 - SHIH B, BAYAT A. Genetics of keloid scarring. Arch Dermatol Res 2010; 302:319.
- 103 - SHIN J, CHO JT, PARK SI, JUNG SN. Combination therapy using non-ablative fractional laser and intralesional triamcinolone injection for hypertrophic scars and keloids treatment. Int Wound J. 2019; 1-7.
- 104 - SHIN JU, KIM SH, KIM H, et al. TSLP Is a Potential Initiator of Collagen Synthesis and an Activator of CXCR4/SDF-1 Axis in Keloid Pathogenesis. J Invest Dermatol 2016; 136:507.
- 105 - SHIN JY, LEE JW, ROH SG, LEE NH, YANG KM. A Comparison of the Effectiveness of Triamcinolone and Radiation Therapy for Ear Keloids after Surgical Excision: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2016;137(6):1718-25.
- 106 - SHONS AR, PRESS BH. The treatment of earlobe keloids by surgical excision and postoperative triamcinolone injection. Ann Plast Surg 1983; 10:480.
- 107 - SILVA JP, DA SILVA MA, ALMEIDA AP, LOMBARDI JUNIOR I, MATOS AP. Laser therapy in the tissue repair process: a literature review. Photomed Laser Surg 2010;28:17-21.

- 108 - SULLIVAN T, SMITH J, KERMODE J, MCLVER E, COURTEMANCHE DJ. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil.* 1990 May-Jun;11(3):256-60.
- 109 - SYED F, AHMADI E, IQBAL SA et al. Fibroblasts from the growing margin of keloid scars produce higher levels of collagen I and III compared with intralesional and extralesional sites: clinical implications for lesional site-directed therapy. *Br J Dermatol.* 2011;164(1):83–96.
- 110 - TAN KT, SHAH N, PRITCHARD SA et al. The influence of surgical excision margins on keloid prognosis. *Ann Plast Surg.* 2010;64(1):55–58.
- 111 - TRICARICO PM, ZUPIN L, OTTAVIANI G, PACOR S, JEAN-LOUIS F, BONIOTTO M, et al. Photobiomodulation therapy promotes in vitro wound healing in nicastrin KO HaCaT cells. *J Biophotonics.* 2018;11(12): 1-10.
- 112 - VAN DROOGE AM, VRIJMAN C, VAN DER VEEN W, WOLKERSTORFER A. A randomized controlled pilot study on ablative fractional CO2 laser for consecutive patients presenting with various scar types. *Dermatol Surg* 2015; 41:371.
- 113 - VAN LEEUWEN MC, BULSTRA AE, VAN LEEUWEN PA, NIESSEN FB. A new argon gas-based device for the treatment of keloid scars with the use of intralesional cryotherapy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; 67:1703.
- 114 - VAN LEEUWEN MC, VAN DER WAL MB, BULSTRA AE, et al. Intralesional cryotherapy for treatment of keloid scars: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135:580.
- 115 - VRIJMAN C, VAN DROOGE AM, LIMPENS J, et al. Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review. *Br J Dermatol* 2011; 165:934.
- 116 - Walsh LA, Wu E, Pontes D, Kwan KR, Poondru S, Miller CH, Kundu RV. Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances. *Syst Rev.* 2023 Mar 14;12(1):42. doi: 10.1186/s13643-023-02192-7
- 117 - WOLFRAM D, TZANKOV A, PÜLZL P, PIZA-KATZER H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg.* 2009 Feb;35(2):171-81.
- 118 - ZEGER SL, LIANG KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics.* 1986;42(1):121-30.
- 119 - ZHENG-CAI W, WAN-YI Z, YANGYANG C, et al. The Roles of Inflammation in Keloid and Hypertrophic Scars. *Frontiers in Immunology.* 2020; 11: 3185.

11. APÊNDICES

11.1. APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Página 1 de 3

TCLE - Termo de Consentimento livre e esclarecido para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do participante: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____ Cidade: _____ CEP: _____

E-mail: _____ RG: _____

1.Título do Trabalho Experimental: Estudo do feito da associação da terapia de fotobiomodulação e a aplicação intralesional de corticoide no pré e pós-operatório da exérese de queloides: um estudo controlado, randomizado e duplo-cego.

2.Objetivo: O objetivo principal desse estudo é analisar o efeito da fotobiomodulação (uso de luz) como método de tratamento para evitar que o quelóide volte depois de ter sido retirado por cirurgia. Como objetivos secundários verificar se a cicatriz após o uso desse tratamento tem melhor aparência.

3.Justificativa: Os erros de cicatrização como os queloides são de difícil tratamento, não existe hoje na área médica nenhum tratamento que diga que será curado em 100% dos casos. Dentre os melhores tratamentos temos a retirada por cirurgia e juntamente utilizar outros métodos para ajudar que os queloides não voltem. Esses procedimentos usados junto com a cirurgia além de não darem certeza de que os queloides não irão voltar é muitas vezes doloroso e podem trazer efeitos não muito bons. A fotobiomodulação (uso de aparelhos com luz) tem demonstrado ser uma ferramenta boa para ser usada como tratamento dessas cicatrizes, então com base em outros estudos o uso dela junto com a cirurgia pode ajudar que os queloides não voltem, além de ser um procedimento que não dói e não traz efeitos colaterais ruins como os outros tratamentos que também são usados.

4. Procedimentos da Fase Experimental: O Senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo no qual será realizado a retirada através de cirurgia a cicatriz do tipo quelóide. O procedimento de cirurgia será realizado em uma sala cirúrgica, podendo ser usado anestesia local, com ou sem sedação-para não sentir dor e desconforto, dependendo do tamanho da cicatriz (cicatrizes pequenas e médias só com anestesia local e grandes se necessário a sedação). Antes do dia da realização da cirurgia durante 30 dias uma vez por semana terá que comparecer a unidade ambulatorial para realização do uso da terapia com luz e aplicação na lesão de corticoide, por aproximadamente 15 min em cada semana, na primeira consulta será realizado também a modelagem com silicone do quelóide para analisar suas medidas (procedimento indolor e sem riscos) e repetido no dia da cirurgia antes da retirada do quelóide. Após a cirurgia também durante os primeiros 30 dias terá que comparecer semanalmente por aproximadamente 30 min em cada semana para a realização do tratamento com a luz e aplicação de corticoide na cicatriz que ficou, e revisões da cirurgia. Também terá que retornar ao completar 3 meses do procedimento, 6 meses do procedimento e 1 ano do procedimento, sendo que em cada vez terá que disponibilizar cerca de 30 min para consulta. Em todas as consultas serão retiradas fotografias do local operado e fornecidos questionários para responder sobre a qualidade da cicatriz (questionário PSAQ) e da qualidade de vida (Qualifibro-UNIFESP). Ressalta-se que o estudo é formado por 2 grupos, sendo que os participantes de cada um deles serão escolhidos por sorteio. Um dos grupos será o experimental no qual será realizado a mesma terapia acima citada sendo a luz com potência para efeito biológico e outro grupo, denominado controle, onde será usado a terapia idêntica contudo a luz apenas terá a mesma cor sem efeito algum para simular o procedimento. Ressalta-se também que todos os queloides retirados irão para laboratório para análise e após serão descartados.

Rubrica: _____

5. Desconforto ou Riscos Esperados: Os riscos e desconfortos que o participante poderá ter são: Manchas roxas no local da cirurgia e no local onde seja necessário aplicar alguma medicação; desconforto na aplicação do anestésico local; sangramentos após a cirurgia, abertura da cicatriz antes mesmo de retirar os pontos; infecções no local operado; reaparecimento do quelóide e alterações na coloração da pele, podem ocorrer reações de hipersensibilidade ao corticoide aplicado, bem como a todas as medicações que serão usadas.

6. Medidas protetivas aos riscos: As medidas protetivas relacionadas aos riscos e desconfortos acima citados são: Em qualquer momento em que surgir uma das alterações citadas no item 5, o participante poderá ir diretamente ao Pronto Socorro do Hospital do Mandaqui a qualquer momento, onde um membro da equipe de pesquisa ficará em contato com o médico avaliador do pronto socorro, e se necessário fornecerá presencialmente assistência. Serão realizados todos os procedimentos necessários para reparar e tratar qualquer intercorrência que ocorra.

7. Benefícios da Pesquisa: Como benefício direto o paciente realizará a retirada da cicatriz do tipo quelóide e todo o acompanhamento e tratamento.

8. Métodos Alternativos Existentes: Existem descritos diversos métodos alternativos ao tratamento, sendo que nenhum garante 100% da cura. Dentre os principais destacam-se: Uso de radioterapia (uso de aparelhos que aplicam raios), injeção de corticoides, adesivos de silicone, adesivos de corticoides e uso de lasers de alta potência.

9. Retirada do Consentimento: Em caso de desistência em qualquer momento da pesquisa, este consentimento poderá ser retirado pelo participante a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao mesmo.

10. Garantia do Sigilo: Todos os dados desta pesquisa serão mantidos em sigilo, os computadores utilizados, bem como as fotografias, fichas, questionários só serão acessados pelos analistas e membros do estudo, nenhum dado será fornecido a outras instituições ou terceiros. Não é possível oferecer garantias plenas de que terceiros não terão acesso aos dados dos participantes através, por exemplo, de atividades ilícitas. Há possibilidade de vazamento de dados sigilosos.

11. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa: Não serão fornecidos recursos adicionais em dinheiro aos participantes. No hospital será fornecido lanche padrão no pós-operatório.

12. Local da Pesquisa: A pesquisa será realizada no Conjunto Hospitalar do Mandaqui, sendo as cirurgias dentro do prédio principal, no 6º andar, a aplicação da luz no departamento de biofotônica no 1º andar e as revisões e avaliações no ambulatório de especialidades, de segunda a sexta-feira das 07h às 19h. Endereço: Rua Voluntários da Pátria, 4301, Mandaqui, São Paulo-SP. Telefone de contato: (11) 2281-5000.

13. Serão necessárias consultas aos dados de registro médico contidos em seu prontuário hospitalar, como dados clínicos e laboratoriais. Nenhum dado pessoal e médico será utilizado de maneira imprópria nem repassado a terceiros, ao assinar esse termo estará autorizando o pesquisador a acessar essas informações. Não é possível oferecer garantias plenas de que terceiros não terão acesso aos dados dos participantes através, por exemplo, de atividades ilícitas. Há possibilidade de vazamento de dados sigilosos.

Rubrica: _____

14. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12 e Res. CNS 510/2016). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos. Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Complexo Hospitalar do Mandaqui: Rua Voluntários da Pátria, número 4301, prédio 04, casa azul, Santana, São Paulo-SP, CEP 02401-400, telefone (11) 2281-5147 ou (11) 2281-5179, e-mail: cepchm@gmail.com, Horários de atendimento: segunda-feira a sexta-feira – das 08h00 às 17h00.

Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 12º andar – Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001. Telefone: 3385-9010. E-mail: comitedeetica@uninove.br
Horários de atendimento do Comitê de Ética: segunda-feira a sexta-feira – Das 11h30 às 13h00 e Das 15h30 às 19h00.

15. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato: Prof. Dr. Raquel Agnelli Mesquita Ferrari - (011) 99919-2988, Dr. Jefferson André Pires- (11) 98181-4120. O participante em caso de dúvidas ou intercorrências poderá ligar a qualquer momento nestes telefones.

16. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios. Se for observado prejuízos ou malefícios no decorrer da pesquisa a mesma será interrompida e toda assistência será fornecida ao participante. O participante poderá ir diretamente ao Pronto Socorro do Hospital do Mandaqui a qualquer momento se urgências, onde um membro da equipe de pesquisa ficará em contato com o médico avaliador do pronto socorro, e se necessário fornecerá presencialmente assistência.

17. Consentimento Pós-Infomação:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico.

Assinatura do Participante

18. Eu, _____ (Pesquisador do responsável desta pesquisa), certifico que:

- a) Esta pesquisa só terá início após a aprovação do(s) referido(s) Comitê(s) de Ética em Pesquisa o qual o projeto foi submetido.
- b) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;
- c) Este estudo tem mérito científico e a equipe de profissionais devidamente citados neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;

Assinatura do Pesquisador Responsável

São Paulo, _____ de _____ de _____

Rubrica: _____

11.2. APÊNDICE 2 - DOCUMENTO PARA PADRONIZAÇÃO DA CIRURGIA

AOS CIRURGIÕES PLÁSTICOS DO CONJUNTO HOSPITALAR DO MANDAQUI

PADRONIZAÇÃO PARA O PROCEDIMENTO CIRÚRGICO DO PROJETO DE PESQUISA

TÍTULO: Estudo do Efeito da associação da terapia de fotobiomodulação e a aplicação intralesional de corticoide no pré e pós-operatório da exérese de queloides: um estudo controlado, randomizado e duplo-cego.

PESQUISADOR: Jefferson André Pires

ORIENTADORA: Prof. Dra. Raquel Agnelli Mesquita Ferrari

1) Aplicação da anestesia local

Solução: anestésico local na concentração de 1:100.000, contendo 20 ml de lidocaína a 2% (20mg/ml) sem vasoconstritor, 20 ml de cloridrato de bupivacaína 0,5% (5ml/ml), 1ml de epinefrina (1mg/ml) e 80ml de soro fisiológico (0,9%). A solução poderá sofrer alterações se for necessário adequação para o peso do paciente, obedecendo o uso de 5mg/kg de lidocaína e 3mg/kg de bupivacaína.

Aplicação: Usar seringa estéril e descartável de 10ml com agulhas de 13x45mm para superfície e agulhas de 25x7mm para a profundidade. A quantidade de anestésico será dividida proporcionalmente em toda extensão da cicatriz, sendo injetado quantidades iguais em áreas de 1cm².

2) Procedimento de exérese

Utilizar lâminas de bisturi de nº15, sendo ressecados em forma de fuso ou elipse com margens de 5mm, de pele saudável, medida após o término da cicatriz. Quanto a profundidade, deverá ser ressecado toda a cicatriz até obtenção de tecido saudável, livre de fibrose.

3) Procedimento de hemostasia

Realizar a hemostasia com eletrocautério monopolar ou bipolar em intensidades baixas (até 30). Deverá ser realizada de maneira judiciosa somente onde há sangramento e se necessário para evitar lesão tecidual desnecessária.

4) Procedimento de síntese da pele

Fios: Para o tecido celular subcutâneo, quando necessário utilizar o fio de poliglecaprone 25 (caprofil®), com diâmetro 4-0 e agulha circular. Os pontos subdérmicos se necessário deverá utilizar fios de nylon com diâmetro de 4-0 a 6-0, onde os diâmetros mais finos (5-0 e 6-0) serão utilizados em sítios anatômicos com menos tensão e pele mais fina e o de maior diâmetro (4-0) em sítios com maior tensão e pele mais espessa.

Para a síntese da pele utilizar sutura do tipo intradérmica com fio de nylon de diâmetros de 4-0 e 5-0, sendo o primeiro em áreas com maior tensão e derme mais espessa e o segundo em sítios anatômicos sem tensão e com derme mais fina.

5) Curativo

Após o procedimento de síntese, limpar a cicatriz com solução de soro fisiológico 0,9%. Após realizar microporagem em "X".

Agradecemos a participação. Atenciosamente,



Pesquisador Responsável

11.3. APÊNDICE 3 - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Título do projeto: *Estudo do efeito da associação da terapia de fotobiomodulação e a aplicação intralesional de corticoide no pré e pós-operatório da exérese de queloides: um estudo controlado, randomizado e duplo-cego.*

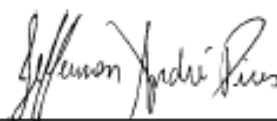
Instituição/Departamento: Conjunto Hospitalar do Mandaqui e Universidade Nove de Julho – UNINOVE. Departamento de Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde.

Local da coleta de dados: Ambulatório do Serviço de Cirurgia Plástica, enfermaria e centro cirúrgico do Conjunto Hospitalar do Mandaqui. Laboratórios da Universidade Nove de Julho.

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados no ambulatório do serviço de cirurgia plástica, enfermaria e centro cirúrgico do Grupo Hospitalar do Mandaqui. Também haverá dados coletados nos laboratórios da Universidade Nove de Julho. Concordam, igualmente, que essas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto.

As informações somente serão divulgadas de forma anônima e mantidas no Departamento de Biofotônica da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) por um período de cinco anos. Após este período, os dados serão destruídos. Quanto às amostras biológicas, essas serão descartadas segundo as normas de controle de descarte para materiais biológicos existentes no departamento.

Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Conjunto Hospitalar do Mandaqui e da UNINOVE.



Pesquisador Responsável

11.4. APÊNDICE 4 - CARTA DE ANUÊNCIA

CARTA DE AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE

São Paulo, 17 de Novembro de 2020.

Ao
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

Prezados,

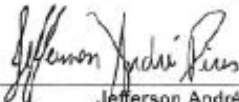
Eu, Jefferson André Pires, aluno regularmente matriculado no Programa de Doutorado em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde da Universidade Nove de Julho, venho solicitar seu registro de ciência quanto à submissão ao Comitê de Ética da Universidade Nove de Julho, do Projeto "Estudo do efeito da associação da terapia de fotobiomodulação e a aplicação intralesional de corticoide no pré e pós-operatório da exérese de queloides: um estudo controlado, randomizado e duplo-cego" registrado na Plataforma Brasil que conta com a possibilidade de desenvolvimento da pesquisa nessa instituição, a depender da aprovação do Comitê de Ética da instituição proponente.

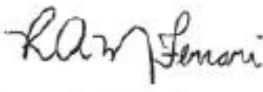
Agradecendo desde já a sua atenção e colaboração, uma vez que sem ela a deflagração do processo estaria prejudicada, coloco-me à disposição para esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

Jefferson André Pires.


Profa. Kristianne Porta Santos Fernandes
Diretora
Programa de Pós Graduação em
Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde
Kristianne Porta Santos Fernandes
(Responsável da instituição Co-Participante)


Jefferson André Pires


Raquel Agnelli Mesquita Ferrari
Orientadora do projeto de pesquisa

12. ANEXOS

12.1. ANEXO 1 - CLASSIFICAÇÃO DO FOTOTIPO DE PELE (FITZPATRICK, 1988)

Questionário de Fitzpatrick para Avaliação do Fototipo de Pele

Nome do avaliador: _____.

Identificação do paciente: _____.

Localização da cicatriz: _____.

Data: __/__/____.

I-COMPOSIÇÃO FÍSICA	0	1	2	3	4
1-Qual a cor de seus olhos?	Azul, verde ou cinza claro	Azul, verde ou cinza	Azul escuro ou verde, castanho claro (avelã)	Marrom escuro	Preto acastanhado
2- Qual a cor natural de seu cabelo?	Vermelho	Loiro	Castanho ou loiro escuro	Marrom escuro	Preto
3-Qual a cor da pele em áreas não expostas?	Rosa	Muito pálido	Castanho claro	Castanho	Castanho escuro
4- Você tem sardas em áreas não expostas?	Muitas	Várias	Poucas	Raras	Nenhuma
II-REAÇÃO A EXPOSIÇÃO SOLAR	0	1	2	3	4
1-O que acontece na pele se você ficar no sol por um período prolongado?	Queima muito, forma bolhas e descama	Queima moderadamente, formam bolhas e descama	Queima as vezes e descama	Raramente queima	Não queima
2-Você fica bronzeado depois de se expor ao sol?	Nunca	Raramente	As vezes	Frequentemente	Sempre
3-Fica bronzeado quanto?	Não bronzeia	Bronzeamento leve	Bronzeamento Médio	Bronzeamento Escuro	Muito escuro
4-Seu rosto é sensível ao sol?	Muito sensível	Sensível	Levemente sensível	Resistente	Muito resistente
II-REAÇÃO A EXPOSIÇÃO INTENCIONAL AO SOL	0	1	2	3	4
1-Com que frequência você se bronzeia?	Nunca	Raramente	As vezes	Frequentemente	Sempre
2-Quanto tempo dura o bronzeamento?	>3 meses	2-3 meses	1-2 meses	< 1 mês	< 2 semanas

ESCORE	TIPO
0-7	I
8-16	II
17-25	III
25-30	IV
31-34	V
35 OU MAIS	VI

FOTOTIPO DO PACIENTE: ____.

12.2. ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO QUALIFIBRO-UNIFESP (FURTADO, 2008)

QUESTIONÁRIO QUALIFIBRO/CIRURGIA PLÁSTICA-UNIFESP

Nome do avaliador: _____.

Identificação do paciente: _____.

Localização da cicatriz: _____.

Data: __/__/__.

	Completamente falso	Falso	Até certo ponto verdadeiro	Quase verdadeiro	Verdadeiro	Completamente verdadeiro
1. Mudanças do clima afetam muito minhas cicatrizes (dor, sensação de tensão).						
2. Minhas cicatrizes restringem (dificultam) meus movimentos.						
3. Consigo ignorar o jeito com que as pessoas me olham por causa das minhas cicatrizes.						
4. A coceira em minhas cicatrizes me incomoda freqüentemente.						
5. Devido as minhas cicatrizes, às vezes, tenho vergonha de ser sexualmente ativo.						
6. Acho difícil agüentar a coceira em minhas cicatrizes.						
7. Faço o possível para evitar que pessoas próximas a mim saibam que tenho cicatrizes.						
8. Quando minhas cicatrizes coçam, não consigo ficar sem coçá-las.						
9. Não me sinto fisicamente atraente ou sexualmente desejável quando penso em minhas cicatrizes.						
10. Acho difícil aceitar minhas cicatrizes.						
11. Não vou à piscina ou à praia porque outras pessoas podem sentir nojo das minhas cicatrizes.						
12. Nunca me sinto embaraçado(a) ou envergonhado(a) por causa das minhas cicatrizes.						
13. Tenho menos autoconfiança por causa das minhas cicatrizes.						
14. Não me sinto bem quando me perguntam sobre minhas cicatrizes.						
15. Já pensei em cometer suicídio por causa de minhas cicatrizes.						

12.3. ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO PSAQ (OTA, 2016)

Questionário de Avaliação da Cicatriz pelo Paciente (PSAQ)

Parte II- Classificação da satisfação

Nome do avaliador: _____.

Identificação do paciente: _____.

Localização da cicatriz: _____.

Data: __/__/____.

I-SATISFAÇÃO COM A APARÊNCIA	Muito satisfeito	Satisfeito	Insatisfeito	Muito Insatisfeito
1. Você está satisfeito com a cor de sua cicatriz comparada à pele ao redor dela?				
2. Você está satisfeito com a vermelhidão de sua cicatriz?				
3. Você está satisfeito com o comprimento de sua cicatriz?				
4. Você está satisfeito com a largura de sua cicatriz?				
5. Você está satisfeito com a altura de sua cicatriz comparada à pele ao redor dela?				
6. Você está satisfeito com a textura de sua cicatriz (sensação ao Toque)?				
7. Você está satisfeito com os 'caroços' de sua cicatriz?				
8. Você está satisfeito com o 'brilho' de sua cicatriz?				
9. No geral, você está satisfeito com a aparência de sua cicatriz?				
II-SATISFAÇÃO COM OS SINTOMAS	Muito satisfeito	Satisfeito	Insatisfeito	Muito Insatisfeito
1. Você está satisfeito com a coceira causada pela sua cicatriz?				
2. Você está satisfeito com a dor causada pela sua cicatriz?				
3. Você está satisfeito com o desconforto causado pela sua cicatriz?				
4. Você está satisfeito com a dormência causada pela sua cicatriz?				
5. Você está satisfeito com as sensações estranhas causadas pela sua cicatriz?				
6. No geral, você está satisfeito com os problemas causados pela sua cicatriz?				

12.4. ANEXO 4 - QUESTIONÁRIO ESCALA DE CICATRIZ DE VANCOUVER (SANTOS, 2014)

ESCALA DE CICATRIZAÇÃO DE VANCOUVER

Nome do avaliador: _____.

Identificação do paciente: _____.

Localização da cicatriz: _____.

Data: __/__/____.

<p>PIGMENTAÇÃO</p> <p><input type="checkbox"/> 0. NORMAL</p> <p><input type="checkbox"/> 1. HIPOPIGMENTAÇÃO</p> <p><input type="checkbox"/> 2. HIPERPIGMENTAÇÃO</p>	<p>VASCULARIZAÇÃO</p> <p><input type="checkbox"/> 0. NORMAL -Similar ao restante do corpo</p> <p><input type="checkbox"/> 1. ROSADA</p> <p><input type="checkbox"/> 2. AVERMELHADA</p> <p><input type="checkbox"/> 3. PÚRPURA</p>
<p>FLEXIBILIDADE</p> <p><input type="checkbox"/> 0. NORMAL</p> <p><input type="checkbox"/> 1. MALEÁVEL- Flexível a mínima resistência.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. DEFORMAÇÃO- Cede sob pressão.</p> <p><input type="checkbox"/> 3. FIRME- Inflexível, não move facilmente resistente a pressão manual.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. BANDAS- Forma de corda esbranquiçada em sua extensão.</p> <p><input type="checkbox"/> 5. CONTRATURA- Encurtamento da cicatriz, produzindo deformidade ou distorção.</p>	<p>ALTURA</p> <p><input type="checkbox"/> 0. NORMAL - Plana</p> <p><input type="checkbox"/> 1. < 2mm</p> <p><input type="checkbox"/> 2. < 5mm</p> <p><input type="checkbox"/> 3. > 5mm</p>