ALESSANDRA GRASSI SALLES

**Efeito do tratamento combinado com
tretinoína e ácido glicólico na abertura bucal
de pacientes com seqüela de queimadura**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Medicina.

Área de concentração: Cirurgia Plástica

Orientador: Prof. Dr. Rolf Gemperli

SÃO PAULO

2002

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Salles, Alessandra Grassi

Efeito do tratamento combinado com tretinoína e ácido glicólico na abertura bucal de pacientes com seqüela de queimadura / Alessandra Grassi Salles. -- São Paulo, 2002.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Cirurgia Plástica.

Orientador: Rolf Gemperli.

Descritores: 1.QUEIMADURAS/terapia 2.CICATRIZ HIPERTRÓFICA/terapia 3.ANORMALIDADES DA BOCA/terapia 4.PELE/fisiopatologia 5.ADMINISTRAÇÃO TÓPICA 6.TRETINOÍNA/uso terapêutico 7.HIDROXIÁCIDOS/uso terapêutico 8.ESTUDOS DE CASOS E CONTROLES 9.SEGUIMENTOS

USP/FM/SBD-380/02

"A mente que se abre a
uma nova idéia jamais voltará
ao seu tamanho original."

Albert Einstein (1879-1955)

Dedicatória

À minha mãe, Sonia, luz sempre presente em meu caminho. Agradeço a companhia durante as longas horas de elaboração deste manuscrito.

Ao meu pai, Prof. Salles, que com seu exemplo de caráter e integridade foi meu primeiro e mais importante professor.

Às minhas irmãs, meus sobrinhos e toda
minha família, pelo amor que nos une.

Aos pacientes vítimas de queimaduras e
seqüelas cicatriciais, que este trabalho traga algum
benefício.

Ao Instituto Pró-Queimados, por
acreditar e investir na capacidade do ser humano de
superar dificuldades.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que colaboraram neste estudo.

Ao Prof. Dr. Marcus Castro Ferreira, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, homem de visão sempre à frente do seu tempo, agradeço as oportunidades, orientações, incentivo, e a confiança em mim depositada.

Ao Prof. Dr. Rolf Gemperli, modelo de sucesso acadêmico e profissional, meu respeito, admiração e gratidão pela orientação desta jornada.

Ao Dr. Carlos Fontana, pessoa fundamental no meu interesse pelo paciente com queimaduras, agradeço a confiança profissional, os ensinamentos, e a mão amiga estendida espontaneamente em momentos difíceis da minha vida.

Ao Dr. Maurício de Maio, responsável pela criação do Grupo de Medicina Estética do HC-FMUSP e pelo meu interesse nesta área, pelo incentivo, amizade e parceria artística em vários momentos felizes.

Aos Drs. César Isac e Rogério Ruiz, à Dra. Vera Kogler, à Fna. Paula Nunes Toledo, à psicóloga Ana Lúcia Barbieri, e à acadêmica Viviane de Carvalho, pela colaboração no atendimento aos pacientes do presente estudo, auxílio na coleta dos dados, e pela amizade e estímulo de todos.

À Profa. Dra. Yara Gonzales pela presente análise estatística, além do apoio e amizade.

Ao acadêmico Constante Saliba Valler, pelo auxílio bibliográfico nesta dissertação.

À Sra. Inês do Carmo Braga, exemplo de dedicação, pelo amor, carinho, presença constante e organização dos prontuários.

Aos amigos da RC Farmácia Dermatológica, especialmente à farmacêutica Cláudia R. C. Garcia, sempre comprometida com a ética e a pesquisa.

À Dra. Marisa Roma Herson, exemplo seguido em rigor científico e iniciativa, pela amizade, conselhos e auxílio na obtenção de conhecimentos sobre Bancos de Tecidos.

A todos os professores que durante minha vida dedicaram seu tempo, boa vontade e amor à minha formação. Em especial, aos Assistentes e Colegas da Disciplina de Cirurgia Plástica da FMUSP, aos residentes mais velhos e mais novos, e aos acadêmicos, pela troca de conhecimentos, convívio, amizade, e colaboração profissional, em diversos níveis.

Ao Dr. José Yoshikazu Tariki, pela confiança e ensinamentos preciosos. E à Dra. Ana Paula Quagliano, destacando-se neste momento entre tantos amigos, pelo incentivo na elaboração deste estudo.

À Profa. Dra. Maria Inês Harris, pelo estímulo e ensinamentos sobre método científico.

A todos os funcionários do Ambulatório, das Enfermarias e da Secretaria da Disciplina de Cirurgia Plástica e Queimaduras, pelo agradável convívio em todos estes anos.

Aos funcionários do Laboratório de Microcirurgia Experimental e Cirurgia Plástica da FMUSP, em especial à Edna Maria Rodrigues dos Santos, Silvana Aparecida Biagioni, ao Marcelo Ferreira de Araújo e ao Ricardo, pelo auxílio em diversas etapas da graduação e pós-graduação.

Ao Sr. Jefferson Cortez, pela revisão dos textos em inglês.

À Maria Helena Vargas, pela editoração desta dissertação.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	001
2 REVISÃO DA LITERATURA	008
2.1 Propriedades físicas da pele	009
2.2 Reparação tecidual	017
2.3 Tratamento não-cirúrgico do tegumento pós-queimadura	028
2.4 Agentes de tratamento tópico	036
2.4.1 Tretinoína	036
2.4.2 Ácido glicólico	056
2.4.3 Associação tretinoína/Ácido glicólico	060
2.5 Métodos de avaliação	062
2.5.1 Das propriedades físicas da pele	062
2.5.2 Da medida da abertura bucal	067
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	072
3.1 Casuística	073
3.2. Métodos	076
3.2.1 Tratamento tópico	076
3.2.2 Método de avaliação	077
3.2.3 Análise estatística	080
4 RESULTADOS	082
5 DISCUSSÃO	088
6 CONCLUSÕES	110
7 ANEXOS	112
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	122

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

α	-	alfa
β	-	beta
μm	-	micrômetro
AHA	-	alfa-hidróxi-ácidos
ATM	-	articulação têmporo-mandibular
BAPN	-	beta-aminopropionitrilo
C	-	grupo controle
CE	-	grupo controle com tegumento enxertado
CR	-	grupo controle com tegumento restaurado
D	-	distância inter-dentária
Df	-	distância inter-dentária final
Di	-	distância inter-dentária inicial
DNA	-	ácido desoxirribonucleico
E	-	grupo de pacientes com tegumento enxertado
F	-	feminino
FDA	-	"Food and Drug Administration"
FMUSP	-	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FPS	-	Fator de proteção solar
HC	-	Hospital das Clínicas
I	-	índice de variação
I_b	-	índice de variação da medida inter-dentária
I_L	-	índice de variação da medida inter-labial
IUV	-	irradiação ultravioleta
L	-	distância inter-labial
Lf	-	distância inter-labial final
Li	-	distância inter-labial inicial
M	-	masculino
mg/kg/dia	-	miligrama por quilograma por dia
mm	-	milímetro
mmHg	-	milímetros de Mercúrio

N/mm	-	Newton por milímetro
O/A	-	óleo em água
PDGF	-	“platelet derived growth factor” - fator de crescimento derivado de plaquetas
pH	-	potencial hidrogeniônico
R	-	grupo de pacientes com tegumento restaurado
RARs	-	receptores intranucleares específicos do ácido retinóico
RNA _m	-	ácido ribonucléico mensageiro
T	-	grupo de pacientes submetidos ao tratamento tópico
TE	-	grupo de pacientes submetidos ao tratamento tópico com tegumento enxertado
TGF- β	-	“transforming growth factor-beta” - fator transformador de crescimento beta
TR	-	grupo de pacientes submetidos ao tratamento tópico com tegumento restaurado
UVA	-	ultravioleta A
UVB	-	ultravioleta B

RESUMO

SALLES, A.G. Efeito do tratamento combinado com tretinoína e ácido glicólico na abertura bucal de pacientes com seqüela de queimadura. São Paulo, 2002. 144p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

O processo de reparação tecidual evolui tardiamente com alteração das propriedades físicas da pele, cuja gravidade varia, entre outros fatores, em função da profundidade original da lesão. Clinicamente a pele é seca, descamativa, discrômica e com diminuição da elasticidade, especialmente em cicatrizes hipertróficas. As características do tegumento pós-queimadura podem ser melhoradas com agentes de uso tópico normalmente utilizados em patologias como acne e fotoenvelhecimento. Foram avaliados 77 pacientes portadores de seqüela de queimadura peri-oral, entre seis e 46 anos de idade. O tipo de tegumento foi classificado como restaurado, quando epitelizado espontaneamente, ou enxertado. O tratamento tópico consistiu de tretinoína (0,01-0,05%) e ácido glicólico (5-7%) durante três meses. Duas distâncias foram medidas com paquímetro digital em abertura bucal máxima, a inter-dentária (D) e a inter-labial (L). Houve aumento significativo ($p \leq 0,01$) de D e L nos grupos tratados quando comparados aos respectivos controles, tanto nos pacientes com tegumento restaurado como nos enxertados. O aumento de L foi significativamente maior que D. Sugerimos a utilização da medida inter-labial como parâmetro complementar à medida inter-incisal como método de avaliação indireta da elasticidade cutânea no tegumento pós-queimadura.

SUMMARY

SALLES, A.G. Combined tretinoin and glycolic acid treatment for improvement of the mouth opening in burned patients. São Paulo, 2002. 144p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Tissue repair processes evolve with alterations of the cutaneous physical properties, which are proportional, among other factors, to the original depth of the lesion. At examination, the skin is dry, dyschromic and less elastic, specially in hypertrophic scars. Post-burn skin characteristics can be improved by topical agents regularly used in pathologies like acne or photodamage. We evaluated 77 patients who had peri-oral burn sequela. The ages ranged from six to 46 years old. The tegument was classified as restored, when spontaneously healed, or skin grafted. The topical treatment consisted of tretinoin (0,01-0,05%) and glycolic acid (5-7%) for three months. Inter-incisal (D) and inter-labial (L) distances were measured at maximal mouth opening with a digital pachymeter. Both inter-incisal and inter-labial distances increased significantly in the groups treated when compared to respective controls ($p \leq 0,01$). This fact was similar in both types of tegument. Inter-labial distance (L) increased significantly more than D. We suggest its use as a complementary measure to inter-incisal distance for indirect evaluation of skin elasticity in the post-burn tegument.

1. Introdução

A melhora do atendimento ao paciente vítima de queimaduras aumentou, paralelamente à sobrevivência, a preocupação em relação à qualidade de vida após a recuperação da fase aguda. Uma equipe multi-disciplinar e multi-profissional especializada, que possa tratar dos diferentes aspectos da reabilitação, é importante para a adequada re-inserção no ambiente familiar, profissional e social. São prioridades a prevenção e o tratamento das limitações funcionais, e o acompanhamento dos distúrbios psicológicos consequentes à alteração da imagem corporal (LEMAN, 1992; COTTERILL, 1998; POWNELL; ROHRICH, 1998).

O processo de reparação tecidual resulta em revestimento cutâneo com características diferentes da pele normal. A gravidade das alterações provocadas pelo trauma é variável, e depende em grande parte da profundidade original das lesões. A qualidade final do tegumento é ainda influenciada por fatores individuais, tais como idade, cor da pele, presença de infecção, e cuidados adequados nos primeiros dois anos após o trauma. A regeneração completa da pele ocorre quando apenas a epiderme é acometida, o que caracteriza a queimadura de primeiro grau. Lesões dérmicas de espessura

parcial, quando epitelizadas em até duas semanas, resultam em tegumento com função similar à pele sã, mas freqüentemente com algum grau de discromia. Este tipo de evolução, ou restauração cutânea, ocorre em queimaduras de segundo grau superficiais e áreas doadoras de enxertos. O tegumento restaurado corresponde a aproximadamente 80% do revestimento resultante de queimaduras (MARIANI *et al.*, 1995; CARVALHO *et al.*, 1999).

Queimaduras que atingem até a derme profunda, quando restauradas espontaneamente, podem levar de três a cinco semanas para a completa epitelização. Evoluem com formação de tecido de granulação exuberante e maior grau de contração tecidual. Nestes casos, a hipertrofia cicatricial é comum, especialmente em pacientes jovens e/ou com maior índice de pigmentação racial. Segundo POWNELL; ROHRICH (1998), lesões cuja restauração ocorre em até três semanas evoluem com cicatrizes hipertróficas em 33% dos casos, enquanto as que demoram mais evoluem com hipertrofia em 78%. O tratamento cirúrgico precoce e adequado na fase aguda da queimadura, com excisão do tecido desvitalizado e enxertia até 10 dias após a lesão inicial, é preconizado para a prevenção de seqüelas funcionais e estéticas.

Entretanto, mesmo a aplicação de enxertos cutâneos sobre uma área lesada não interrompe completamente o processo de contração tecidual em atividade. A hipertrofia cicatricial é mais intensa entre dois e três meses após a lesão, e melhora lentamente entre 12 e 24 meses. O uso de compressão

elástica durante o período completo de maturação da cicatriz é indicado em todos os tipos de tegumento pós-queimadura a fim de prevenir o efeito das forças de contração (PEACOCK; COHEN, 1990).

A distorção de segmento corporal a partir da contratura de estruturas adjacentes é chamada de extrínseca, enquanto a conseqüente à contratura do próprio segmento corporal é chamada de intrínseca. Frequentemente ambas estão presentes concomitantemente. Na retração do lábio inferior podem co-existir encurtamento intrínseco bem como contratura extrínseca da pele cervico-mentoniana. A correção cirúrgica destas deformidades deve ser iniciada pela liberação das contraturas extrínsecas (POWNELL; ROHRICH, 1998; ADANT *et al.*, 1998).

Outros métodos utilizados, complementares ao tratamento cirúrgico da hipertrofia cicatricial, incluem, além da compressão elástica, radioterapia em baixas doses, silicone gel tópico e injeção intra-lesional de corticosteróides (KRUSCHE; WORRET, 1995).

Após processos de reparação tecidual, observa-se na derme alterações das fibras colágenas e elásticas e diferença na composição da matriz extracelular. As propriedades mecânicas da pele, em conseqüência, são prejudicadas, o que se traduz clinicamente como diminuição da elasticidade, ou extensibilidade cutânea, especialmente em cicatrizes hipertróficas (CLARK *et al.*, 1987; KRUSCHE; WORRET, 1995; SCOTT *et al.*, 1995; CLARK III, 1996).

Embora a literatura sobre as alterações fisiopatológicas tardias do tegumento pós-queimadura seja escassa, o problema é freqüente. Muitos pacientes solicitam tratamento complementar após constatarem a limitação das técnicas cirúrgicas em relação à possibilidade de melhora da textura e aparência da pele, que geralmente é seca, descamativa, discrômica e inelástica.

A propósito dos cuidados com a pele do paciente vítima de queimadura, POH-FITZPATRICK (1992) foi enfático ao afirmar o quão “difuso e cheio de lacunas evidentes está o conhecimento no qual este cuidado racional deveria se basear. Até o momento, as recomendações continuam a ser em sua maior parte empíricas e baseadas na experiência clínica de alguns médicos dedicados ao assunto.” Os cuidados devem ser iniciados logo após a epitelização e mantidos por toda a vida do paciente. Seja o tegumento resultante de restauração cutânea ou enxertia, alterações do manto hidro-lipídico requerem o uso de emolientes tópicos continuamente. Os produtos utilizados sobre a pele reparada não devem conter ingredientes não essenciais, tais como fragrâncias, óleos ou extratos de plantas exóticas, uma vez que a ocorrência de irritação e sensibilização de contato é freqüente. Abstenção quanto à exposição solar por ao menos seis meses é preconizado, a fim de se evitar o desenvolvimento de hiperpigmentação permanente. Filtros solares efetivos devem fornecer proteção não apenas aos raios ultravioleta B, responsáveis por hiperemia e queimaduras, mas também aos raios ultravioleta A, responsáveis por dano progressivo às

proteínas estruturais da matriz dérmica. Fotoprotetores devem ter fator de proteção solar (FPS) mínimo de 15. O veículo em creme ou loção melhora também o ressecamento da pele queimada (POH-FITZPATRICK, 1992).

A preocupação de proporcionar tratamento adequado ao paciente vítima de queimadura na fase tardia motivou a Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo a desenvolver linha de pesquisa específica dentro de seu Grupo de Medicina Estética. A experiência prévia da literatura no tratamento do fotoenvelhecimento e outras afecções da pele através da associação de agentes de uso tópico, tais como a tretinoína, o ácido glicólico e agentes clareadores como a hidroquinona e o ácido kójico (KLIGMAN *et al.*, 1996; COLEMAN III; BRODY, 1997; ASH *et al.*, 1998; APPA, 1999), orientou-nos na opção por estes agentes para a reabilitação cutânea do paciente com seqüela de queimadura. Estudos anteriores já haviam demonstrado a efetividade da associação de agentes clareadores a ácidos na obtenção de clareamento do tegumento hiperocrômico pós-queimadura (MAIO *et al.*, 1999a, 1999b; UENO *et al.*, 2000).

Existem referências de que a utilização de tretinoína tópica poderia melhorar o aspecto de cicatrizes hipertróficas e queloidianas, e aumentar a elasticidade da pele em seqüelas cicatriciais (HANSEN, 1979; JANSSEN DE LIMPENS, 1980; HARRIS *et al.*, 1991; JENKINS; HENKE, 1993; SCHMIDT *et al.*, 1999).

Um dos tipos mais freqüentes de seqüelas pós-queimaduras de face é a limitação da abertura bucal. A resistência oferecida pelo tecido peri-oral, seja restaurado ou enxertado, pode prejudicar funções como a fala, a higiene dentária e a alimentação (TOLEDO, 2001). A melhora da qualidade do revestimento pode se refletir na abertura bucal máxima, ou seja, a distância inter-incisal, cuja técnica de medida já está padronizada (SHEPPARD; SHEPPARD, 1968; INGERVALL, 1970; WOOD; BRANCO; 1979, MEZITIS *et al.*; 1989, COX; WALKER, 1997).

Dentre os objetivos do presente estudo, foi revista a literatura pertinente quanto à reparação cutânea após queimaduras, aos tipos de agentes de uso tópico mais utilizados, e aos métodos de avaliação da abertura bucal e das propriedades cutâneas.

Determinou-se quantitativamente a melhora da abertura bucal máxima em pacientes com seqüela de queimadura peri-oral após aplicação tópica combinada de tretinoína e ácido glicólico, comparando a eficiência do tratamento em pacientes com tegumento restaurado ou enxertado. Utilizou-se dois parâmetros para a medida da abertura bucal máxima, quais sejam, as distâncias inter-incisal e inter-labial, medidas com paquímetro digital.

2. *Revisão da Literatura*

2.1 PROPRIEDADES FÍSICAS DA PELE

As propriedades físicas da pele variam entre diferentes indivíduos, regiões do corpo, e em diferentes idades. Dependem principalmente das redes fibrosas de colágeno e elastina, as quais constituem a matriz dérmica, com sua arquitetura entrelaçada e envolvida pela substância intersticial (GIBSON, 1990).

A epiderme, barreira que varia de 0,07mm a 0,12mm de espessura, contribui pouco para as propriedades mecânicas. A derme, de espessura entre 1 e 4 mm, contém 15% de colágeno tipo III, em sua maioria na derme papilar, ou seja, nos cerca de 10% mais superficiais da derme, onde se observam as fibrilas e fibras mais finas. A fração restante refere-se ao colágeno tipo I, encontrado predominantemente na camada reticular, na qual se observam fibrilas e fibras mais espessas (SILVER *et al.*, 2001).

O colágeno é o principal componente da derme. Na estrutura de tripla hélice do procolágeno, secretado pelos fibroblastos, destacam-se os aminoácidos glicina, hidroxiprolina e hidroxilisina. Várias moléculas são agregadas progressivamente em tropocolágeno, filamentos de colágeno, fibrilas e fibras, as quais encontram-se espiraladas no estado de relaxamento.

A tração da pele provoca o estiramento destas fibras na direção da força de tração, até um ponto limite em que as mesmas se alinham paralelamente umas às outras, em estrutura muito resistente à extensão adicional (GIBSON, 1990; WILHELMI *et al.*, 1998).

As fibras elásticas da derme são bem mais finas que as colágenas, e diferentemente destas, apresentam junções látero-terminais. Sua função é retornar a rede de colágeno deformada por forças de tração à condição de relaxamento. As fibras elásticas, também sintetizadas pelos fibroblastos, são compostas de elastina e proteínas microfibrilares, sendo em parte responsáveis pela tensão natural da pele. O estiramento excessivo crônico ou o excesso de exposição aos raios ultravioleta podem causar fragmentação das fibras elásticas, resultando em perda da capacidade de retorno ao estado original de repouso, tornando a pele mais viscosa (GIBSON, 1990; WILHELMI *et al.*, 1998).

A substância fundamental amorfa ocupa os espaços entre as fibras elásticas e colágenas, funcionando como lubrificante para esta microarquitetura móvel. É formada pelo fluido intersticial e complexos de glicosaminoglicanas e proteínas, denominados proteoglicanas e glicoproteínas (WILHELMI *et al.*, 1998).

Glicosaminoglicanas, antes denominadas mucopolissacarídeos, são carboidratos lineares de peso molecular elevado, formados pela polimerização de uma unidade constituída por um ácido urônico e uma

hexosamina, geralmente glicosamina ou galactosamina. São poliânions extremamente hidrófilos, sendo que a água de solvatação forma ao redor destas macromoléculas várias camadas ordenadas e fixas. Quanto mais polimerizadas as glicosaminoglicanas, maior a viscosidade da substância amorfa. A glicosaminoglicana mais comum é o ácido hialurônico ou “hialuronan”. As demais são na maioria sulfatadas, e encontram-se ligadas covalentemente às proteínas da matriz. Incluem o sulfato de condroitina, sulfato de dermatana, queratossulfato e sulfato de heparitina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995).

As proteoglicanas influenciam a morfologia das fibrilas de colágeno, sua organização e estabilização em fibras e feixes de fibras, e previnem a calcificação de tecidos conectivos. A principal proteoglicana dérmica é a decorina, de estrutura simples, uma única cadeia de sulfato de dermatana ligada a uma cadeia polipeptídea. É encontrada na superfície do colágeno; pode ligar-se e neutralizar o fator transformador de crescimento beta (TGF- β), citocina fibrogênica associada a diversos fenômenos fibroproliferativos, inclusive cicatrizes hipertróficas pós-queimaduras. Outras proteoglicanas de importância produzidas por fibroblastos incluem a biglicana, molécula de estrutura semelhante à decorina, porém contendo duas glicosaminoglicanas, e uma grande proteoglicana conhecida como versicana, que contém entre 12 e 15 cadeias de sulfatos de condroitina e dermatana. O TGF- β estimula a expressão de biglicana e versicana, enquanto ao mesmo tempo reduz a expressão de decorina (GARG *et al.*, 1996; SCOTT *et al.*, 1996).

A fisiopatologia de variadas situações clínicas pode ser influenciada por alterações do metabolismo das proteoglicanas. Como exemplo, a síntese de ácido hialurônico e outras glicosaminoglicanas encontra-se diminuída no envelhecimento, explicando o menor turgor da pele do idoso (GALLO, 1999).

Entremeadas às redes de colágeno e elastina estão outras três, os vasos sangüíneos, linfáticos e as fibras nervosas. Estas não contribuem para as propriedades físicas da pele, porém podem sofrer interferência quando as redes fibrosas são deformadas. Assim, sob tração excessiva continuada, a constrição dos vasos sanguíneos pode levar à necrose; a constrição dos nervos causar dor e a interrupção dos linfáticos provocar edema. As redes fibrosas são transfixadas ainda por folículos pilosos, os quais provavelmente restringem a mobilidade da derme (GIBSON, 1990).

As propriedades físicas da pele foram caracterizadas inicialmente por DUPUYTREN (1834). LANGER (1861), analisando as variações direcionais das mesmas no organismo, descreveu suas famosas linhas de clivagem, também chamadas de máxima tensão, ou de extensibilidade mínima (*apud* THACKER *et al.*, 1977).

Com fins descritivos as propriedades físicas da pele são divididas em propriedades visco-elásticas, tensão cutânea, e extensibilidade.

Materiais elásticos recuperam sua dimensão ou forma inicial após uma deformação sem nenhum gasto energético. Por outro lado, materiais

puramente viscosos cedem continuamente sob a ação de uma força, e não retornam ao estado original espontaneamente após a retirada desta última, requerendo para isto força adicional. A pele apresenta uma combinação destas duas propriedades, sendo visco-elástica. Após uma deformação, retorna ao estado original pelo componente elástico; entretanto, nesta recuperação segue curva diferente, menos linear, devido ao consumo de parte da energia aplicada na pele (WILHELM *et al.*, 1998). A energia é parcialmente dissipada no escorregamento viscoso das fibrilas de colágeno durante o alinhamento com a direção da força (SILVER *et al.*, 2001).

O comportamento “stress-strain” (alongamento *versus* força de tração) da pele é composto de três fases. Sob forças de tensão menores a rede fibrosa oferece pouca resistência à deformação, sendo o comportamento determinado predominantemente pelas fibras elásticas. Esta porção inicial, rápida e quase linear da curva aparentemente envolve o alongamento das regiões flexíveis e espiraladas das moléculas de colágeno. A deformação puramente elástica inicial é seguida pela fase de deformação visco-elástica e finalmente uma fase puramente viscosa. Sob forças de tensão intermediárias, as fibrilas de colágeno passam a oferecer resistência à deformação. Na zona de falha, ou seja, sob influência de forças elevadas, ocorre a desfibrilação do colágeno (SILVER *et al.*, 2001).

Sob a ação de uma força constante, mantida através do tempo, a pele continua a estirar, conforme as fibras progressivamente se alinham, concomitantemente ao deslocamento da substância intercelular. Esta extensibilidade intrínseca e inerente caracteriza o estiramento mecânico, sendo a magnitude proporcional à quantidade de fluido intersticial presente na derme. O estiramento mecânico não deve ser confundido com o estiramento biológico, que compreende a geração de novo tecido secundariamente a forças de estiramento crônicas, como observado em técnicas de expansão tecidual, na gestação, ou na obesidade (GIBSON, 1990; WILHELMI *et al.*, 1998).

Por mecanismo semelhante, quando a pele é estirada a uma determinada distância, mantida constante, a força requerida para manter esta distância decresce gradualmente. Esta propriedade explica a possível melhora, após algumas horas, de um retalho inicialmente suturado sob grande tensão (GIBSON, 1990).

A tensão e a extensibilidade naturalmente existentes na pele são freqüentemente confundidas e chamadas de “elasticidade”. Estas propriedades se inter-relacionam, a pele se estende se maior tensão é aplicada e, da mesma maneira, a pele estirada está sob maior tensão. Porém, são conceitos distintos e normalmente discutidos separadamente.

A tensão cutânea varia nos diferentes sítios anatômicos e em diferentes direções, sendo importante na cicatrização. Determina o posicionamento

preferencial de incisões de maneira que a tensão através das mesmas seja mínima, sob pena de evolução com cicatriz hipertrófica. A tensão cutânea diminui com a idade, explicando por que os idosos evoluem com cicatrizes de boa qualidade. Por outro lado, em algumas áreas, como ombros e pré-esternal, a tensão existente é grande em todas as direções, e cicatrizes alargadas ou hipertróficas são muito comuns. A tensão naturalmente existente na pele é presumivelmente uma função do estado de tensão da rede de fibras elásticas, pois as fibras colágenas não têm capacidade de retração. A gravidade contribui para o aumento da tensão cutânea em algumas áreas (GIBSON, 1990).

As tensões às quais a pele é submetida podem ser de origem estática ou dinâmica. Tensões estáticas são as naturalmente existentes na pele, dependentes das características estruturais dérmicas. As tensões dinâmicas são causadas pela combinação de forças relacionadas a ações musculares voluntárias, como o movimento das articulações e a mímica facial, e com a gravidade. Alteram a magnitude e a direção das tensões cutâneas locais. Os músculos da mímica facial, por exemplo, se inserem diretamente nas camadas profundas da pele. A pele se adapta ao encurtamento provocado pela contração muscular por meio da formação de rugas e sulcos perpendiculares ao eixo longo das fibras do músculo. As linhas de Langer descrevem as tensões cutâneas estáticas predominantes em determinado local, sem nenhuma referência às influências dinâmicas do sistema músculo-esquelético (THACKER *et al.*, 1977).

Rupturas dérmicas ou estrias podem resultar quando a tensão é aplicada em velocidade maior que a capacidade de expansão cutânea. Ocorre freqüentemente no abdome durante a gestação, na doença de Cushing, ou no estirão do crescimento. Como regra geral, as estrias posicionam-se perpendiculares às linhas de Langer. Não foi determinado se as fibras realmente se rompem ou simplesmente perdem o arranjo quaternário (GIBSON, 1990).

A pele sã é extensível a fim de não limitar qualquer movimento possível ao sistema músculo-esquelético. Na maioria das regiões, a pele se estende mais em determinadas direções que outras, assim como a tensão. Com o passar dos anos a habilidade da matriz de tecido elástico em retornar a pele do estado estendido ao completamente relaxado é gradualmente perdida, e a extensibilidade cutânea é substituída por flacidez, que cumpre a mesma função de permitir a liberdade de movimentos (GIBSON, 1990).

O fotoenvelhecimento refere-se aos efeitos específicos da exposição à irradiação ultravioleta, superimpostos aos efeitos do envelhecimento intrínseco ou cronológico. Enquanto o envelhecimento cronológico puro apresenta atrofia dermo-epidérmica, com diminuição das fibras elásticas e colágenas, glicosaminoglicanas, vascularização, número de fibroblastos e capacidade de biossíntese (KLIGMAN *et al.*, 1993; BHAWAN, 1998), o fotoenvelhecimento evolui com atipia de células basais, lesão endotelial, degradação de colágeno e acúmulo de grande quantidade

de elastina anômala (elastose), contribuindo para a perda de elasticidade. Horas após exposições sub-eritematosas à irradiação UVB já são detectadas na pele humana metaloproteases de degradação da matriz ativas (BHAWAN, 1998).

2.2 REPARAÇÃO TECIDUAL

A compreensão do processo de reparação tecidual tem aumentado dramaticamente. Aproxima-se uma época na qual o controle das complexas interações entre as células, a matriz e os fatores de crescimento será corriqueiro na prática clínica. Identificam-se três fases no processo da cicatrização, a inflamatória ou inicial, a proliferativa ou de fibroplasia, e a maturação ou remodelação. Estas fases são separadas apenas didaticamente, ocorrendo na realidade superposição e transição contínua e gradual de uma fase para outra (PEACOCK; COHEN, 1990).

A fase inflamatória inicia-se imediatamente após a lesão, e envolve fenômenos vasculares, coagulação sangüínea, migração de células inflamatórias e liberação de fatores de crescimento. Há duas categorias de fatores de crescimento, os quimiotáticos e os hormonais. O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF - "platelet derived growth factor"), por exemplo, é um fator quimiotático que atrai fibroblastos e células musculares lisas para o local de agregação plaquetária. Os chamados "hormônios das feridas" incluem o TGF- β , que estimula a angiogênese, atrai fibroblastos e estimula a produção de colágeno (PEACOCK; COHEN, 1990).

A fase de fibroplasia é caracterizada pela formação do tecido de granulação e pela contração tecidual. O tecido de granulação é formado na área de lesão a partir do 4º dia, e contém numerosos capilares neo-formados, macrófagos, fibroblastos e matriz extracelular. Inicialmente, os fibroblastos produzem fibronectina e colágeno tipos I, III, V e VI. A fibronectina é uma glicoproteína secretada em associação à fibrina que serve de substrato para a migração celular e a fibrilogênese do colágeno, e como sítio de ligação para os miofibroblastos exercerem a contração tecidual. O ácido hialurônico é encontrado em grande quantidade; proporciona hidratação à matriz assegurando a fácil penetração das novas células parenquimatosas. O colágeno tipo V, abundante no tecido de granulação, apresenta relação proporcional à vascularização tecidual e às células endoteliais. É encontrado em grande quantidade em cicatrizes hipertróficas (CLARK, 1999).

Gradualmente passa-se à remodelação desta matriz por meio da contração tecidual, processo biológico que diminui a dimensão dos tecidos conectivos envolvidos na lesão. O processo de contração pode levar a graves contraturas funcionais e seqüelas estéticas no caso de queimaduras. Já em 1944, CONVERSE; ROBB-SMITH observaram que a intensidade da contração é proporcional ao tempo necessário para a epitelização. Uma semana após a lesão, os fibroblastos diferenciam-se em miofibroblastos e preenchem toda a ferida, apresentando ligações entre si e com a matriz. A descoberta dos

miofibroblastos, células mesenquimais especializadas, deu-se em 1971 e representou um avanço na compreensão da contração da ferida. Apresentam retículo endoplasmático bem desenvolvido e várias características de células musculares lisas, tais como morfologia sugestiva de contração celular, com grande quantidade de feixes de microfilamentos intra-citoplasmáticos, conexões entre a célula e o estroma e denteações nucleares. Muitos autores acreditam que a contração tecidual seja um processo inteiramente celular, independente da síntese ou deposição de colágeno. Por outro lado, o colágeno fornece a força tênsil para manutenção da contratura ocorrida (PEACOCK; COHEN, 1990).

A partir do 10º dia vários fibroblastos e células endoteliais evoluem com picnose nuclear, marcador que sugere morte celular programada, achado coerente com o aspecto final relativamente acelular da cicatriz. O fenômeno da fibroplasia na reparação tecidual tem, portanto, controle rígido, e a quebra desta regulação é observada em patologias como a cicatrização hipertrófica (CLARK, 1999).

A terceira fase da reparação tecidual compreende a remodelação da matriz. Com a maturação da mesma, a fibronectina e o ácido hialurônico diminuem, os feixes de colágeno e a força tênsil aumentam, e proteoglicanas são depositadas aumentando a elasticidade frente a deformações. As glicosaminoglicanas sulfato de condroitina e sulfato de dermatana, componentes das proteoglicanas decorina, biglicana e versicana,

aumentam a partir da segunda semana de lesão. A remodelação do colágeno compreende síntese continuada e catabolismo. A degradação do colágeno é controlada por variadas enzimas denominadas collagenases, derivadas de granulócitos, macrófagos, células epidérmicas e fibroblastos. Até o final de terceira semana sítios de reparação apresentam cerca de 20% da força tênsil final. Até a oitava semana a taxa de aumento da mesma é lenta e progressiva, refletindo o estabelecimento de ligações cruzadas entre as moléculas de colágeno (CLARK, 1999).

A super-família de moléculas do colágeno está envolvida nas fases inflamatória, proliferativa e de remodelação da resposta cicatricial da pele humana. São descritos dezenove isotipos de colágeno geneticamente distintos; destes, os tipos I, III, IV, V, VI, VII, XII, XIV e XVII foram detectados na pele humana. Cicatrizes representam a fase final da resolução de lesões cutâneas, nas quais a matriz colágena sintetizada rapidamente é re-organizada em uma matriz densa e relativamente acelular que restaura a integridade da pele e parcialmente a força tênsil. A cicatrização ou reparação tecidual é um processo dinâmico, caracterizado por síntese e degradação de matriz por períodos prolongados (HOPKINSON, 1997; CLARK, 1999).

Em relação à epiderme, lesões de espessura dérmica parcial re-epitelizam espontaneamente em semanas pela migração de queratinócitos provenientes das margens da lesão ou dos anexos cutâneos remanescentes

localizados abaixo do plano da lesão, na derme reticular ou no subcutâneo. Como fonte de epitélio, os anexos mais importantes são os folículos pilosos, seguidos pelas glândulas sebáceas e em menor grau, pelas sudoríparas (CONVERSE; ROBB-SMITH, 1944). Na presença da lesão cutânea, as células epiteliais desdiferenciam-se, sofrem mitoses e migram, até encontrarem uma célula similar, ocorrendo então adesão entre as mesmas e reversão do processo devido ao fenômeno denominado “inibição por contato”. Iniciam então intensa proliferação e diferenciação, em movimento vertical. Quando a epitelização ocorre sobre lesões de espessura total, com ausência total de derme, não resulta em tegumento eficiente, oferecendo pouca resistência mecânica (PEACOCK; COHEN, 1990).

Enxertos de espessura parcial em malha também epitelizam com a migração dos queratinócitos do enxerto sobre os interstícios. Estes queratinócitos têm sua morfologia alterada, com retração dos filamentos de queratina intra-celulares, dissolução dos desmossomos e formação de filamentos periféricos de actina a fim de aumentar a mobilidade. Acredita-se que o movimento lateral dos queratinócitos seja estimulado pelo contato com elementos da matriz de tecido conectivo da lesão, enquanto o movimento vertical dos mesmos seja estimulado pelo contato com célula semelhante ou com a membrana basal. A função de barreira protetora da epiderme relaciona-se com sua organização em estratos de células diferenciadas progressivamente. A ausência do estrato córneo, a camada mais externa, está associada a aumento da perda

trans-epidérmica de água. Os queratinócitos envolvidos na migração lateral perdem a capacidade plena de organização e não formam células granulares diferenciadas, ou células corneificadas. Para a adesão firme da epiderme neoformada ao tecido conectivo, elementos da membrana basal devem também ser restaurados, processo que se inicia pelas bordas da lesão e somente se completa após alguns meses. Neste período, o tegumento pós-queimadura tem tendência à formação de bolhas ou erosões após mínimos traumas mecânicos, refletindo a fragilidade do epitélio. O padrão normal de interdigitação dermo-epidérmica, também responsável por maior adesão, encontra-se retificado no tegumento pós-queimadura. Estudos de imunofluorescência da zona de reconstituição da membrana basal detectam progressivamente laminina, fibronectina e colágeno tipo IV no quarto dia, hemidesmossomos no sexto dia, e colágeno tipo VII no oitavo dia. Entretanto, as fibrilas de ancoragem não são equivalentes às da pele normal até um ou dois anos após a lesão (POH-FITZPATRICK, 1992).

O colágeno tipo VII, ao lado do tipo IV, é um dos principais componentes das fibrilas de ancoragem que estabilizam a membrana basal à derme, sendo considerado um equivalente do ancestral comum dos colágenos fibrilares (I, II, III, V e XI). Sua importância pode ser inferida pela instabilidade da membrana basal observada em pacientes com epidermólise bolhosa distrófica, patologia freqüentemente associada a mutações do gene do colágeno VII. A deposição precoce do colágeno VII pode ter importância na modulação do

comportamento celular e interações da matriz responsáveis pelo fechamento de úlceras. A síntese e incorporação de colágeno VII às fibrilas de ancoragem é provavelmente pré-requisito para a síntese de membrana basal estável. A síntese de colágeno VII persiste por alguns anos após o fechamento das lesões, indicando a remodelagem tardia da membrana basal em regiões aparentemente quiescentes (HOPKINSON, 1997).

Os lípides superficiais do manto hidro-lipídico são provenientes de duas fontes, secretados pelas células epidérmicas ou pelas glândulas sebáceas. Queratinócitos provenientes de migração lateral não formam a camada granular que elabora os lípides epidérmicos por período de dois meses ou mais. Quanto ao número de glândulas sebáceas, haverá diminuição ou mesmo ausência tanto em lesões de espessura parcial quanto em áreas enxertadas, especialmente após enxertos em malha, reforçando a necessidade de hidratação tópica permanente (POH-FITZPATRICK, 1992).

Na pele normal, cada melanócito da camada basal é responsável pela distribuição de melanossomos, organelas contendo a melanina produzida, a aproximadamente 36 queratinócitos vizinhos. Esta unidade melanócito/queratinócitos correspondentes é chamada de unidade melânica epidérmica. A principal causa das alterações pigmentares durante e após o processo de reparação tecidual é a dissolução da unidade melânica epidérmica e o comportamento diferenciado das células envolvidas na re-epitelização. Os

queratinócitos reagem à lesão com aumento do número de mitoses e migração lateral em lâmina até o fechamento da ferida. Os melanócitos aumentam menos sua taxa de mitoses, já normalmente mais baixa, seguindo os queratinócitos com algum atraso, e demorando mais a atingir o centro da lesão. O número de melanócitos em áreas doadoras de enxertos cutâneos de espessura parcial é menor que na pele sã, mesmo após alguns anos de evolução. Por outro lado, enxertos antigos podem apresentar maior número de melanócitos que a área doadora original. Mais importante que o número de melanócitos, entretanto, são as alterações morfológicas e funcionais sofridas pelos mesmos durante o processo da reparação tecidual, responsáveis pela alteração da coloração da pele (JIMBOW *et al.*, 1999).

Até a restauração adequada da função de barreira, dermatites de contato por maior susceptibilidade a agentes irritantes são comuns. Após um ano, por outro lado, a densidade de células de Langerhans encontra-se aumentada, e falhas na interação entre estas células, os queratinócitos e as células T parecem reduzir a eficiência da sensibilização alérgica, podendo aumentar a tolerância a alérgenos aos quais a pele possa ser exposta, em fenômeno ainda não bem elucidado (POH-FITZPATRICK, 1992).

A produção exagerada de matriz extracelular pelos fibroblastos da área em cicatrização, possivelmente sob a influência de níveis elevados anormalmente persistentes de citocinas fibrogênicas, como o TGF- β , seria uma

das causas das cicatrizes hipertróficas segundo SCOTT *et al.* (1996). À microscopia observa-se desorganização das fibrilas de colágeno, diferente da cicatriz normal, na qual as fibrilas encontram-se dispostas paralelamente à superfície (GARG *et al.*, 1996). Nas cicatrizes hipertróficas as fibrilas de colágeno são freqüentemente arranjadas em espirais ou nódulos. Os nódulos podem medir de 7 a 8mm de profundidade por até 20mm de extensão. As áreas nodulares de cicatrizes hipertróficas apresentam fibrilas colágenas relativamente mais finas e mais espaçadas entre si, indicando presença de matriz inter-fibrilar mais abundante, com ausência de estruturas supra-fibrilares (fibras e feixes) (SCOTT *et al.*, 1995).

Para a maioria dos autores, a realização de enxertia inibe a contração cicatricial do leito receptor. Entretanto, o padrão da deposição de colágeno no leito de enxertos e a força mecânica dos mesmos foram pouco estudados. JORGENSEN *et al.* (1993) verificaram que, tardiamente, a extensibilidade de enxertos é quantitativamente semelhante à de incisões em resposta às mesmas forças. Por outro lado, incisões realizadas em animais que simultaneamente foram submetidos a enxertos cutâneos à distância apresentam força tênsil menor, após 21 dias, quando comparados a animais submetidos apenas às incisões. Este achado sugere que fatores sistêmicos de inibição da cicatrização sejam produzidos quando da realização da enxertia, afetando outros sítios com diminuição da força tênsil.

O colágeno é responsável pela força tênsil dos tecidos conectivos, enquanto as glicosaminoglicanas são as principais responsáveis por outras propriedades físicas, como hidratação cutânea, turgor e elasticidade. Estudos com análises químicas de cicatrizes hipertróficas demonstraram poucas alterações no conteúdo absoluto de colágeno, porém níveis significativamente mais altos de ácido urônico e hexosaminas, medidas do conteúdo de glicosaminoglicanas. Proteoglicanas têm, além dos efeitos diretos nas propriedades dos tecidos conectivos, efeitos indiretos na organização e morfologia das fibrilas colágenas. Esta organização, quando alterada, pode ser em parte responsável pela qualidade rígida e inelástica das cicatrizes hipertróficas (SCOTT *et al.*, 1995).

A distribuição do ácido hialurônico, por exemplo, varia em cicatrizes maduras, hipertróficas e quelóides. Técnicas imunohistoquímicas demonstram, na pele normal, a presença de camada homogênea e espessa de ácido hialurônico na derme papilar, com cerca de três a quatro vezes a espessura da epiderme. Na cicatriz madura, a espessura desta camada é aproximadamente igual à da epiderme. Já na cicatriz hipertrófica, a camada de “hialuronan” restringiu-se a fina camada abaixo da membrana basal, enquanto no quelóide nenhum acúmulo homogêneo foi identificado na derme papilar (BERTHEIM; HELLSTRÖM, 1994).

Outra análise demonstrou 30% menos hidroxiprolina (e, portanto, menos colágeno) na cicatriz hipertrófica quando comparada à pele normal. O conteúdo de glicosaminoglicanas, por outro lado, está aumentado 2,4 vezes, fator

provavelmente relacionado ao aumento em 12% de água. Cicatrizes “maduras”, ou seja, com mais de um ano segundo estes autores, apresentam apenas leve aumento nestes dois parâmetros, porém não significativo (SCOTT *et al.*, 1996). Quanto à composição das proteoglicanas, observa-se dramática redução no conteúdo de decorina nas cicatrizes hipertróficas, correspondendo a apenas 25% dos níveis encontrados na pele sã, enquanto biglicana e versicana, componentes presentes em menor quantidade na pele normal, são os principais componentes da matriz da cicatriz hipertrófica, com aumento de seis vezes, na série de SCOTT *et al.* (1996), ou de 10% para 30% segundo GARG *et al.* (1996).

Estes desequilíbrios do metabolismo das proteoglicanas não são observados nas cicatrizes maduras, não patológicas. A maturação das cicatrizes pós-queimaduras pode ser dependente do retorno às proporções relativas de proteoglicanas características da pele normal (SCOTT *et al.*, 1996). A diminuição da decorina pode ser causa direta da desorganização das fibrilas colágenas, ou alterar a sequestração e neutralização de fatores de crescimento, como o TGF- β , que poderiam resultar nas alterações do colágeno observadas (GARG *et al.*, 1996). O TGF- β é encontrado em cicatrizes hipertróficas e quelóides, não sendo detectável na derme normal. Já foi relacionado a fibrose hepática, pulmonar, renal, esclerodermia e quelóides. Em culturas de fibroblastos, além de estimular diferencialmente a expressão de proteoglicanas, ou seja, aumento de versicana e biglicana e diminuição de decorina, causa aumento no

tamanho das cadeias de glicosaminoglicanas, outra característica de cicatrizes hipertróficas. Estimula, ainda, a formação de colágeno e fibronectina, e inibe a colagenase. A acumulação de suficiente quantidade de decorina pode ser um dos fatores envolvidos na maturação do processo cicatricial (SCOTT *et al.*, 1996).

2.3 TRATAMENTO NÃO-CIRÚRGICO DO TEGUMENTO PÓS-QUEIMADURA

A queimadura é considerada clinicamente “curada” na fase aguda quando completamente epitelizada, não necessitando mais de curativos. O termo “tegumento pós-queimadura” engloba quatro tipos de evolução após reparação da lesão cutânea, pele regenerada, restaurada, cicatriz ou enxerto. De acordo com a classificação das queimaduras segundo a profundidade da lesão, quando apenas a epiderme foi lesada, trata-se de queimadura de primeiro grau, e o tegumento resultante consiste em pele regenerada, idêntica à pele sã. Em todos os demais casos, o tegumento resultante é morfológica e funcionalmente diferente, em vários graus. As queimaduras de espessura dérmica parcial ou de segundo grau, que variam de superficiais a profundas, são aquelas passíveis de restauração a partir dos anexos dérmicos, entre uma e seis semanas, dependendo da profundidade. O tegumento resultante de lesões dérmicas superficiais e áreas doadoras de enxertos cutâneos que restaurem em até duas semanas apresenta características muito semelhantes à pele normal, com exceção de discromia e menor secreção sebácea e sudorípara, podendo ser

ainda utilizado como área doadora de enxertos. Este tegumento é denominado pele restaurada (BROWN; McDOWELL, 1942; MARIANI *et al.*, 1995). As lesões cuja epitelização exija mais tempo geralmente evoluem com tegumento de pior qualidade, com contração intensa e cicatrizes hipertróficas. Este tegumento tem poucos anexos cutâneos, e severas alterações quanto à inervação, vascularização, coloração e propriedades físicas, características do tecido cicatricial (CONVERSE; ROBB-SMITH, 1944; MARIANI *et al.*, 1995). As lesões de espessura dérmica total ou terceiro grau requerem a realização de enxertos cutâneos a fim de evitar que o processo de cicatrização e contração das bordas da ferida evolua com graves seqüelas.

Clinicamente, nem sempre as lesões podem ser tão facilmente classificadas. Além disto, a classificação quanto à profundidade não necessariamente correlaciona-se com o grau de cicatrização hipertrófica resultante, devendo a avaliação ser baseada nas características clínicas tardias segundo CLARK *et al.* (1987).

Outros fatores, tais como idade jovem, maior pigmentação racial ou presença de infecção na fase aguda também favorecem a evolução das queimaduras com hipertrofia cicatricial. Após as primeiras semanas, parte da cicatriz pode tornar-se elevada, avermelhada, pruriginosa, endurecida e menos extensível, evoluindo muitas vezes com restrições funcionais, contraturas, e aspecto inestético. Gradualmente ocorre diminuição da hiperemia, amolecimento

e maior flexibilidade da cicatriz, estabilizando-se como cicatriz “madura” em período que varia entre um e dois anos (POH-FITZPATRICK, 1992).

Quelóides são crescimentos benignos de tecido cicatricial resultantes de resposta excessiva a traumas cutâneos em indivíduos predispostos, estendendo-se além dos limites originais da lesão, enquanto as cicatrizes hipertróficas permanecem confinadas ao sítio original da lesão (KRUSCHE; WORRET, 1995).

A reabilitação fisioterápica na fase aguda pós-queimadura é direcionada para a preservação da mobilidade das articulações, controle do edema e promoção da independência no cuidado pessoal, enquanto na fase de maturação o objetivo é a prevenção das contraturas cicatriciais. Vários métodos têm sido propostos para o controle e prevenção das contraturas. Exercícios, posicionamento, compressão e utilização de órteses são algumas das técnicas utilizadas nesta fase (LEMAN, 1992).

Desde 1961 é conhecido o efeito da compressão, terapia indicada para todos os pacientes vítimas de queimaduras durante o período de maturação da cicatriz (POWNELL; ROHRICH, 1998). A compressão, ou terapia pressórica, é método clássico e não invasivo de tratamento das cicatrizes hipertróficas, por meio da utilização de malhas elásticas compressivas feitas sob medida. A terapia pressórica deve ser instituída logo após a re-epitelização completa e utilizada continuamente, sendo interrompida apenas quando a cicatriz

puder ser considerada clinicamente madura. Os níveis pressóricos para eficácia terapêutica encontram-se entre 10 e 35mmHg. A pressão acelera e orienta o processo natural de remodelação da cicatriz, reduzindo sua consistência, rigidez, edema e espessura (CLARK *et al.* 1987 e 1996).

Por outro lado, a pressão exercida pelas malhas compressivas, associada às características cicatriciais da pele pós-queimadura, pode alterar o padrão normal de crescimento facial e o padrão oclusal em crianças. Sugere-se acompanhamento ortodôntico (FRICKE *et al.*, 1996) e fonoaudiológico (TOLEDO, 2001) com a finalidade de monitorar estes aspectos do desenvolvimento das crianças após queimaduras, especialmente quando em uso de malhas compressivas.

Exercícios passivos e ativos de articulações e a utilização de órteses podem ser combinados ao uso das malhas compressivas. As órteses são freqüentemente utilizadas após cirurgias reconstrutivas para melhora funcional. Em certas superfícies corporais, é conveniente a utilização, sob as malhas compressivas, de elastômeros flexíveis de silicone ou espuma, que permitam a distribuição uniforme da pressão (LEMAN, 1992).

A utilização de silicone -gel em placas ou cremes é outro método utilizado na prevenção e tratamento de cicatrizes hipertróficas e quelóides, apesar da ausência de explicação científica conclusiva quanto ao modo de ação. Uma hipótese considera a possibilidade de indução de polarização no tecido cicatricial pela carga elétrica negativa do silicone. A superfície cutânea apresenta carga

positiva em leituras por medidor de campo elétrico. Esta interação durante períodos prolongados geraria eletricidade estática, a qual poderia contribuir na involução das cicatrizes. A resposta fisiológica à eletricidade estática é ainda desconhecida. Outra hipótese sugere que as mudanças na coloração e amolecimento da cicatriz, acompanhadas geralmente de redução do prurido, estejam associadas à diminuição da circulação sangüínea, do número de mastócitos, e dos níveis de histamina. Pacientes com cicatrizes hipertróficas e quelóides têm aumento da histamina plasmática, e número aumentado de mastócitos locais. Em estudo não bem controlado, a potencialização do campo elétrico gerado pelo silicone levou à involução das cicatrizes superior e mais rápida que o tratamento convencional com silicone gel (HIRSHOWITZ *et al.*, 1998).

A redução do prurido e melhora das cicatrizes com o uso de gel de silicone pode ter ainda outras explicações. A proteção fornecida pelo silicone funcionaria como a barreira do estrato córneo, sendo a diminuição da perda trans-epidérmica de água o principal fator para melhora da hidratação (POH-FITZPATRICK, 1992).

Irradiação, principalmente na forma de raios-X ou betaterapia, é outro tratamento para cicatrizes patológicas. Os fibroblastos jovens são radiossensíveis a pequenas doses de irradiação. Como não existe atuação em fibroblastos maduros, o tratamento é útil apenas quando utilizado 24 horas após o tratamento cirúrgico (JANSSEN DE LIMPENS, 1980).

A injeção intra-lesional de corticosteróides, como o acetato de triancinolona, em quelóides e cicatrizes hipertróficas é método terapêutico preconizado desde a década de 1960. Após cada infiltração, a amplitude de distensão da lesão aumenta, bem como a elasticidade biológica. O principal efeito da triancinolona intra-lesional é a inibição da síntese de glicosaminoglicanas pelos fibroblastos, levando à diminuição da viscosidade e volume da cicatriz. Este efeito dos corticosteróides é observado em poucas semanas, enquanto a degradação do colágeno e elastina ocorre tardiamente, refletindo provavelmente a meia-vida prolongada destes componentes (KRUSCHE; WORRET, 1995). Outros efeitos dos corticosteróides intra-lesionais são a diminuição do número de mastócitos e ativação da collagenase (HIRSHOWITZ *et al.*, 1998). O uso deve ser restrito a áreas limitadas, pelo risco de supressão do eixo hipófise-adrenal. Corticosteróides potentes de uso tópico por períodos prolongados oferecem o mesmo tipo de risco (POH-FITZPATRICK, 1992).

Com a biologia moderna, seria possível, ao menos teoricamente, manipular a equação do metabolismo do colágeno, atuando em desequilíbrios da síntese ou degradação. A maioria das técnicas farmacológicas requer a excisão cirúrgica da cicatriz, levando o tecido de volta ao estado ativo, para então manipular a nova formação de cicatriz na fase de metabolismo rápido do colágeno, até a oitava semana após a lesão. Redução do transporte do procolágeno, interferência na hidroxilação ou na formação das ligações cruzadas

do colágeno, inibição da contração dos mio-fibroblastos e estímulo da colagenólise podem ser obtidos farmacologicamente. Drogas com atuação conhecida nestas diversas fases incluem β -aminopropionitrilo (BAPN), penicilamina, vimblastina, colchicina, griseofulvina e hidrocloreto de tifenamil (PEACOCK, 1981a e 1981b; MIRANDA; DONATI, 1983). Este tipo de terapia farmacológica sistêmica foi testado em pacientes com quelóides recorrentes submetidos à excisão e enxertia. O autor não observou recorrência dos quelóides em seguimento de cinco anos (PEACOCK, 1981b). A utilização tópica de BAPN tem sido estudada, e aparentemente não provoca alterações sistêmicas na formação das ligações cruzadas do colágeno (PEACOCK; COHEN, 1990).

Descreve-se ainda o efeito benéfico da administração sistêmica de vitaminas A, C, E e metotrexato antes e após a excisão cirúrgica em pacientes com quelóides (POH-FITZPATRICK, 1992).

O tratamento farmacológico das cicatrizes pode utilizar drogas de uso tópico com penetração facilitada por iontoforese, ou por aplicação intradérmica. Neste grupo estão incluídos corticosteróides, hialuronidase, condroitina sulfatase, hormônios tireoideanos, a vitamina E e extratos vegetais. Estas técnicas são consideradas adjuvantes, com resultados limitados e ainda mal comprovados cientificamente (MIRANDA; DONATI, 1983). A iontoforese é método mais conhecido na Fisiatria, consistindo da aplicação de correntes elétricas baixas criando gradiente de difusão entre os dois eletrodos,

favorecendo assim a penetração de substâncias polares, ionizáveis, através da membrana celular, e permitindo a obtenção de concentrações tissulares maiores (SCHMIDT *et al.*, 1999).

Injeções intra-lesionais de ácido hialurônico semanais (12 a 20 sessões) levaram à redução da consistência e espessura de cicatrizes hipertróficas e quelóides segundo BORGOGNONI; REALI (1997). A análise histológica indicou maior infiltrado de fibroblastos e células linfo-histiocitárias, além de diminuição dos feixes hialinizados de colágeno.

A reabilitação das queimaduras na fase tardia deve incluir cuidados adequados com a pele, destacando-se a necessidade de hidratação e fotoproteção (LEMAN, 1992). As opções mais adequadas para obter maior emoliência compreendem preparações que contenham água, para hidratação do estrato córneo, e lípidos para retardar sua evaporação. Para alívio mais eficiente do prurido, POH-FITZPATRICK (1992) sugere a adição de agentes anti-pruriginosos como mentol (0,25% a 0,5%) ou cânfora (0,5% a 2%), e aplicação das loções refrigeradas. Anti-histamínicos sistêmicos não apresentam bons resultados. Cita ainda o uso de anestésicos tópicos para alívio temporário do prurido, e outros agentes como a tretinoína e vitamina E.

A hiperpigmentação do tegumento resultante pós-queimadura pode ser melhorada com agentes clareadores de uso tópico tais como hidroquinona e ácido kójico, associados à tretinoína e ao ácido glicólico (MAIO *et al.*, 1999a e 1999b;

UENO *et al.*, 2000). Os efeitos destes dois últimos agentes serão revisados detalhadamente em capítulo subsequente.

Os pacientes podem, ainda, ser orientados a utilizar cosméticos para a camuflagem de pequenas imperfeições (POWNELL; ROHRICH, 1998). A importância do uso de cosméticos em pacientes com lesões congênitas, manchas, hemangiomas, vitiligo, cicatrizes diversas e queimaduras tem recebido maior atenção na literatura, devido aos efeitos comprovados no estado psicológico dos indivíduos e sua qualidade de vida. Relata-se aumento da auto-estima e reversão de estados depressivos. O profissional encarregado da atenção à saúde deve compreender a necessidade dos pacientes de melhora da aparência, e contribuir ativamente na utilização de cosméticos em circunstâncias apropriadas (COTTERILL, 1998).

2.4 AGENTES DE TRATAMENTO TÓPICO

2.4.1 Tretinoína

Retinóides são necessários para diversos processos biológicos vitais, como a visão, reprodução, metabolismo, diferenciação, desenvolvimento ósseo e embriogênese. Na literatura, o termo ácido retinóico foi utilizado como sinônimo da configuração ácido *all-trans* retinóico, atualmente conhecida como tretinoína (KOCHHAR; CHRISTIAN, 1997).

A tretinoína é molécula multi-funcional, que regula direta ou indiretamente processos biológicos em diversos tipos celulares, ou seja, tem atividade pleotrópica. Na pele do indivíduo adulto, os eventos induzidos incluem a expansão da epiderme e a produção de nova matriz extracelular. Tanto a epiderme como a derme são órgãos-alvo independentes. As duas populações celulares respondem com proliferação, crescimento e produção de fatores de crescimento (VARANI *et al.*, 1991 e 1994).

Com a descoberta de receptores intranucleares específicos do ácido retinóico em 1987 (RARs), e da transcrição de um fator protéico em resposta aos retinóides, acredita-se que seu mecanismo de ação seja semelhante ao dos hormônios esteróides e tireoideanos. Existem diferentes tipos de receptores aos retinóides, com diferentes códigos genéticos correspondentes, e funções. O termo retinóide é utilizado para qualquer molécula que, por si mesma ou após conversão metabólica, liga-se e ativa os RARs, levando à transcrição de determinados genes que resultam em respostas biológicas específicas. Inclui os compostos com vitamina A naturalmente encontrados, e os análogos sintéticos do retinol (KANG; VOORHEES, 1999).

Como exemplo da ação direta dos retinóides, identificou-se no gene promotor do procolágeno dos fibroblastos uma seqüência genética específica à qual se ligam fatores de transcrição produzidos pela ligação dos retinóides aos RARs. Este é um dos mecanismos de modulação da produção

de colágeno pela tretinoína (MEISLER *et al.*, 1997). Além da ativação da transcrição nas regiões primárias dos genes, os retinóides atuam também inibindo a atividade de outros fatores de transcrição específicos. As interações são complexas e ainda não completamente compreendidas (LEYDEN, 1998). Apenas nas células epidérmicas, mais de 40 genes têm sua expressão significativamente modificada pelos retinóides. Destes, podem ser citados fatores de crescimento epidérmico, e fatores parácrinos como o PDGF e o TGF- β , que por sua vez influenciam a síntese de colágeno pelos fibroblastos (BERNARD *et al.*, 2002).

A vitamina A é também chamada de *all-trans* retinol. A sua oxidação resulta na formação de um aldeído (*all-trans* retinaldeído), que pode ser então oxidado a ácido carboxílico, o *all-trans* ácido retinóico. Os termos 9-*cis* e 13-*cis* ácido retinóico referem-se a estereoisômeros nos quais a ligação dupla tem configuração *cis* e não *trans* no carbono correspondente. A posterior hidroxilação diminui a atividade biológica e facilita a excreção. Tais moléculas, por sua natureza hidrofóbica, associam-se rapidamente na célula-alvo a proteínas citoplasmáticas retinol-específicas, que têm a função de transporte dos retinóides e prevenção de toxicidade. Os três isômeros do ácido retinóico podem ser isolados dos tecidos, e aplicados topicamente. A forma predominante na pele é o *all-trans* ácido retinóico (KANG; VOORHEES, 1999).

A tretinoína foi utilizada a partir da década de 1960 em distúrbios da queratinização, demonstrando-se em seguida sua eficácia no tratamento da acne.

No final da década de 1970 a tretinoína passou a ser utilizada no tratamento do fotoenvelhecimento, promovendo a diminuição de rugas e pigmentação em poucos meses de tratamento. Vários estudos se seguiram, levando à aprovação da tretinoína tópica para tratamento da acne e fotoenvelhecimento pelo FDA ("Food and Drug Administration") nos Estados Unidos (WEBSTER, 1998; KANG; VOORHEES, 1999).

Os retinóides tópicos apresentam atividade comedolítica e de normalização da descamação do epitélio folicular, conferindo, portanto, efeito profilático por meio da inibição da formação de novas lesões de acne. Retinóides inibem a síntese de lípidos e queratina nas células das glândulas sebáceas humanas. Podem ser utilizados em pacientes com acne comedogênica ou inflamatória, pois a alteração do microclima dos folículos pilosos torna-os menos susceptíveis à colonização pelo *Propionibacterium acnes* (HARRIS *et al.*, 1991; GENDIMENICO; MEZICK, 1993; WEBSTER, 1998; KANG; VORHEES, 1999).

No tratamento do fotoenvelhecimento, estudos multicêntricos demonstraram redução significativa de rugas finas superficiais, bem como melhora da hiperpigmentação, aspereza e flacidez da pele após 24 semanas de tratamento com creme de tretinoína a 0,05% (WEINSTEIN *et al.*, 1991). Pode promover a remoção de queratoses actínicas (BERARDESCA *et al.*, 1990). Rugas finas diminuem com quatro meses de uso, e continuam a melhorar progressivamente, sendo os efeitos duradouros (BHAWAN *et al.*, 1995; LEYDEN, 1998).

Outras condições melhoradas pelos retinóides em estudos bem controlados são hiperpigmentação pós-inflamatória em negros, discromia em orientais, melasma e estrias recentes. Negros e asiáticos toleram bem a tretinoína tópica. Patologias com aparente melhora com retinóides, porém em estudos não tão rigorosos, são molusco contagioso, verruga, psoríase, e ictiose (BULENGO-RANSBY *et al.*, 1993, KANG; VOORHEES, 1999).

PAQUETTE *et al.* (2001) demonstraram que o ácido retinóico pode acelerar a formação de tecido de granulação saudável em úlceras crônicas de membros inferiores. Soluções de tretinoína a 0,05% aplicadas diretamente no leito das feridas durante 10 minutos por dia e lavadas com soro fisiológico aumentaram o tecido de granulação nas margens da lesão após quatro semanas, com deposição de colágeno e neo-vascularização.

O pré-tratamento com retinóides tópicos antes de esfoliação química ou dermabrasão aceleraria a restauração epitelial, sendo comumente realizado (BRODY, 1998; LAWRENCE; COLEMAN III, 1998; PAQUETTE *et al.*, 2001).

O “peeling” de ácido retinóico é utilizado para obter esfoliação superficial (nível epidérmico), e potencializa os efeitos da tretinoína. CUCÉ *et al.* (2001) demonstraram que a realização de uma série de cinco “peelings” de tretinoína em concentração de 1 a 5% alcança em pacientes com fotoenvelhecimento, melasma e acne melhora clínica na textura e aparência da pele correspondente a quatro a seis meses de tratamento tópico domiciliar.

A literatura a respeito dos efeitos da tretinoína em cicatrizes é mais escassa. JANSSEN DE LIMPENS (1980) sugeriu pela primeira vez a possibilidade de tratamento tópico de cicatrizes hipertróficas. Em 1980, publicou estudo clínico no qual tratou 28 pacientes com cicatrizes hipertróficas ou quelóides com solução de tretinoína 0,05% duas vezes por dia por três meses. Relatou melhora em 79% dos pacientes, com melhora da coloração e diminuição da altura das cicatrizes em 64%.

Este estudo fora apresentado em 1977 no “3rd Congress of the European Section of the International Confederation of Plastic and Reconstructive Surgery”, motivando HANSEN (1979) a publicar a utilização do mesmo protocolo de tratamento em cicatrizes hipertróficas pós-cirúrgicas ou pós-queimaduras, com melhora em 75% dos casos, caracterizada por clareamento, melhora da textura e diminuição da altura das cicatrizes. Relata a utilização da tretinoína na prevenção da recorrência de quelóides em negros, iniciando a aplicação de três a quatro semanas após procedimentos cirúrgicos.

Nesta mesma década, RUSSO; LAGUENS (1985) administraram ácido retinóico 1mg/kg/dia por via oral a quatro pacientes com quelóides com mais de três anos de evolução, e referiram melhora a partir do 14º dia. As lesões foram avaliadas clinicamente e por biópsias. Os quelóides diminuíram gradualmente, restando mancha hiperocrômica no local. Segundo os autores, houve diminuição do colágeno com 14 dias, e retorno à normalidade tecidual e

diminuição do número de fibroblastos após 28 dias, sugerindo que o ácido retinóico poderia modificar a deposição de colágeno em fibroblastos patológicos.

HARRIS *et al.* (1991) descreveram o caso de paciente com pigmentação racial na qual a aplicação diária de tretinoína a 0,05% promoveu melhora nas cicatrizes secundárias à acne após quatro meses de uso diário, com aumento da elasticidade cutânea.

JENKINS; HENKE (1993) relataram o caso de paciente em acompanhamento psiquiátrico que, por conta própria, aplicou a loção de tretinoína, prescrita originalmente para acne, sobre as cicatrizes de seus antebraços, constatando clareamento das mesmas e melhora da textura. Este efeito promoveu secundariamente aumento da auto-estima, levando os autores a sugerir este tratamento das cicatrizes com o objetivo de “curar o paciente como um todo”.

Cicatrizes de acne atróficas foram tratadas com aplicação de gel de tretinoína a 0,025% duas vezes por semana com a técnica iontoforese, por três meses. Foi descrita a diminuição da profundidade das cicatrizes em 94% dos pacientes. A avaliação clínica repetida após dois anos observou que a melhora foi mantida. A avaliação histológica e imunohistoquímica não encontrou alteração na espessura da epiderme, ou na quantidade de colágeno (SCHMIDT *et al.*, 1999).

A evolução natural das estrias é comparada à das cicatrizes na literatura, inclusive por estudos histológicos. Sugere-se lesão da matriz extracelular, com alterações estruturais do colágeno e/ou da elastina (ELSON, 1990). A

aplicação diária de creme de tretinoína a 0,025% por sete meses não levou a melhora clínica de estrias segundo PRIBANICH *et al.* (1994). Por outro lado, a utilização de tretinoína a 0,1% em estrias recentes, ativas, melhorou significativamente os índices utilizados para avaliação em outro estudo. Após seis meses, 80% dos pacientes apresentaram melhora clínica pronunciada, contra 8% do grupo controle, que utilizou veículo. Houve redução do comprimento e da largura das estrias de 14% e 8%, respectivamente, contra aumento de 10% e 24% nestes parâmetros nos pacientes que utilizaram veículo. Este estudo não encontrou diferenças qualitativas ou quantitativas nas fibras elásticas e colágenas, demonstrando que melhora clínica importante pode não ser detectável pela histologia (KANG *et al.*, 1996).

Parâmetros biomecânicos foram investigados na pele de indivíduos normais antes e após tratamento com tretinoína, por meio de aparelho de sucção. Houve aumento significativo da elasticidade cutânea utilizando forças de tração maiores. Com forças de tração menores, houve aumento, porém não significativo. Com forças menores, as fibras elásticas determinam a curva de deformação cutânea, enquanto as fibras colágenas alinham-se na direção da força. Sob forças de tração maiores, os feixes maiores de colágeno são envolvidos. Para estes autores o achado foi compatível com aumento de colágeno em substituição ao material elastótico, sem melhora da resposta mediada por fibras elásticas (BERARDESCA *et al.*, 1990).

Em relação aos efeitos biológicos a nível celular, os retinóides afetam o crescimento e diferenciação celular, têm ações imunomodulatórias e alteram a coesividade celular. O efeito do ácido *all-trans* retinóico mais bem documentado na literatura é o estímulo à proliferação e diferenciação dos queratinócitos da camada basal, levando à descamação e renovação do epitélio (KANG; VOORHEES, 1999). KLIGMAN *et al.* (1993) observaram aumento do número de camadas celulares epidérmicas de quatro a seis para 12 a 20 após tratamento tópico com tretinoína em pacientes com envelhecimento intrínseco, sendo os queratinócitos de tamanho e características uniformes. Há dois mecanismos para o estímulo da proliferação, direto nos queratinócitos da camada basal, ou por meio da modulação de fatores de crescimento mitogênicos para as células epidérmicas (GENDIMENICO; MEZICK, 1993).

Efeitos da tretinoína na epiderme com fotoenvelhecimento incluem compactação do estrato córneo, deposição de glicosaminoglicanas, aumento da espessura epidérmica de 54 para 131µm, eliminação de displasias e atipias tais como queratoses actínicas microscópicas, e diminuição ou dispersão dos grânulos de melanina (BERARDESCA *et al.*, 1990; WEINSTEIN *et al.*, 1991; KLIGMAN *et al.*, 1993; BULENGO-RANSBY *et al.*, 1993; BHAWAN, 1998; HUMPHRIES *et al.*, 1998). Outros achados histológicos descritos incluem melhor organização do estrato de Malpighi e aumento da profundidade das cristas dermo-epidérmicas previamente retificadas (KLIGMAN *et al.*, 1993; CUCÉ *et al.*, 2001).

MARKS; EDWARDS (1992) destacam que, apesar da diminuição do número de queratoses actínicas, o potencial para diminuir a displasia epidérmica generalizada no fotoenvelhecimento ainda não foi bem caracterizado.

Um dos efeitos clínicos observados com o uso de retinóides é fragilidade cutânea. A investigação dos desmossomos, estruturas fundamentais na manutenção da coesão entre os queratinócitos, foi estudada por HUMPHRIES *et al.* (1998). Os desmossomos ancoram filamentos de queratina intercelulares, e consistem de um conjunto de glicoproteínas específicas citoplasmáticas e trans-membranas. Houve diminuição nas glicoproteínas dos desmossomos em queratinócitos tratados com ácido retinóico, e diminuição no RNAm correspondente às mesmas. Este achado indica que a redução na adesão desmossômica e a fragilidade do epitélio decorrem de mecanismo específico, independente de efeito irritativo (HUMPHRIES *et al.*, 1998).

Após 48 semanas de tratamento com retinóides tópicos, apesar da continuidade da melhora clínica, a hiperplasia epidérmica regride a níveis normais. Estudos de microscopia eletrônica demonstraram nesta fase aumento nas fibrilas de ancoragem da junção dermo-epidérmica, aumento do colágeno sob a lâmina basal, e número aumentado de células de Langerhans (BHAWAN, 1998).

O ácido retinóico também modula a atividade dos melanócitos. De acordo com GENDIMENICO; MEZICK (1993), retinóides inibem a atividade

da tirosinase e, conseqüentemente, a produção de melanina em melanócitos cultivados. Por outro lado, WELSH *et al.* (1999) demonstraram que a tretinoína pode aumentar o número de melanócitos ativados na epiderme em duas a três vezes, e torná-los mais sensíveis especificamente à irradiação UVB, induzindo melanogênese. O aumento da produção de melanina após irradiação solar foi de quatro vezes, enquanto na ausência da exposição solar, foi sutil. Alguns estudos clínicos demonstram melhora da hiperpigmentação associada à exposição solar, pós-inflamatória e melasma, enquanto outros, por outro lado, sugerem estímulo à melanogênese, demonstrando que a modulação do ácido retinóico nos melanócitos *in vivo* é complexa, e aparentemente depende do estado de ativação pré-tratamento. O ácido retinóico parece ativar melanócitos quiescentes, aumentando a atividade da tirosinase e a proliferação celular, mas não altera ou reduz a melanogênese em células pigmentares que já estejam maximamente estimuladas. É provável que complexas interações sinérgicas ocorram entre a irradiação ultravioleta, o ácido retinóico e fatores parácrinos derivados dos queratinócitos (WELSH *et al.*, 1999).

A análise da literatura quanto aos mecanismos dos efeitos biológicos da tretinoína na derme apresenta achados aparentemente contraditórios. Enquanto alguns estudos bem conduzidos demonstram estímulo à síntese de colágeno (CLARK *et al.*, 1987; SCHWARTZ *et al.*, 1991; KLIGMAN *et al.*, 1993; GENDIMENICO; MEZICK, 1993; KLIGMAN *et al.*, 1996; MARGELIN *et al.*, 1996;

BHAWAN, 1998), outros descrevem a inibição desta síntese e contração de fibroblastos (ABERGEL *et al.*, 1985; OIKARINEN *et al.*, 1985; HO-SUNG *et al.*, 1994; MEISLER *et al.*, 1997; PRICE *et al.*, 1999). Quanto aos efeitos nas glicosaminoglicanas, VARANI *et al.* (1994); KLIGMAN *et al.* (1996) observaram diminuição, enquanto OIKARINEN *et al.* (1985); KLIGMAN *et al.* (1993); MARGELIN *et al.* (1996) demonstraram o aumento das mesmas. Aumento da síntese de tropoelastina e fibronectina são descritos concomitantemente (VARANI *et al.*, 1994; KLIGMAN *et al.*, 1996; MARGELIN *et al.*, 1996; BHAWAN *et al.*, 1998). Os resultados destes estudos são detalhados a seguir a fim de permitir melhor avaliação. A conclusão, compartilhada por diversos autores, é que a tretinoína apresenta efeito predominantemente modulador na fisiologia cutânea, no qual o estado prévio ao tratamento influencia a atividade biológica observada (GENDIMENICO; MEZICK, 1993; KLIGMAN *et al.*, 1993; VARANI *et al.*, 1994; KLIGMAN *et al.*, 1996; BHAWAN *et al.*, 1998).

Na derme, KLIGMAN *et al.* (1993) descreveram após tratamento com tretinoína aumento na densidade dos fibroblastos e na microvascularização. Os fibroblastos apresentam à microscopia características morfológicas sugestivas de ativação metabólica, ao lado de aumento da quantidade de glicosaminoglicanas, microfibrilas de elastina e colágeno na derme papilar, além de aumento das fibrilas de ancoragem ao longo da lâmina basal.

O estímulo à síntese e deposição de colágeno na derme superficial após tretinoína foi demonstrado em diversos modelos experimentais em roedores e na pele humana. Medidas histológicas e quantificação por radioimunoensaio demonstram que este estímulo é diferente do observado com agentes irritantes e/ou inflamatórios. A zona de novo colágeno induzida pela tretinoína é duas vezes mais profunda que a conseguinte a agentes irritantes. Este achado decorre de aumento dos níveis basais de RNAm para os colágenos tipo I e III, e inibição das collagenases pelos fibroblastos. Após tratamento com tretinoína as quantidades de procolágeno tipo III, tropoelastina e fibronectina estão significativamente aumentadas (KLIGMAN *et al.*, 1996). Estudos semelhantes com avaliações imunohistoquímicas demonstraram síntese aumentada de colágeno tipos I e III na derme papilar de modelo experimental de fotoenvelhecimento em ratos a partir da oitava semana de tratamento com tretinoína (SCHWARTZ *et al.*, 1991; GENDIMENICO; MEZICK, 1993).

Por outro lado, estudos em culturas de fibroblastos normais incubadas com ácido *all-trans* retinóico revelaram diminuição significativa da produção de procolágeno, medida pela hidroxiprolina radioativa, e diminuição proporcional do RNAm específico. O efeito foi seletivo, pois não foi acompanhado de inibição da síntese de proteínas não-colágenas, tais como fibronectina e beta-actina (OIKARINEN *et al.*, 1985).

Resultados semelhantes foram obtidos em culturas de fibroblastos de quelóides. Culturas de fibroblastos de quelóides apresentam produção de colágeno duas a três vezes maior. A diminuição da produção do procolágeno nestas culturas foi conseqüente à diminuição de RNAm (ABERGEL *et al.*, 1985). GENDIMENICO; MEZICK (1993) contestam estes achados, sugerindo outro mecanismo para a inibição da síntese de colágeno neste modelo. Retinóides são anti-oxidantes, e poderiam prevenir a peroxidação lipídica induzida pelo ácido ascórbico, substância freqüentemente adicionada a meios de cultura de células, e que aparentemente induz à síntese de colágeno indiretamente.

A produção da collagenase, sintetizada e secretada pelos fibroblastos como uma molécula precursora inativa, foi também bastante reduzida com o uso de retinóides em culturas de fibroblastos. Em contraste, a atividade de uma metaloprotease neutra semelhante à elastase aumentou, demonstrando que a inibição da atividade da collagenase é também específica (ABERGEL *et al.*, 1985).

A irradiação ultravioleta ativa a transcrição de um fator que por sua vez ativa várias metaloproteases, como a collagenase e a gelatinase, que causam então o dano ao colágeno. A tretinoína inibe a ligação deste fator de transcrição ao DNA em 70%, inibindo as metaloproteases e, portanto, pode reduzir o dano, bem como melhorar a reparação. A melhora da reparação dérmica em pacientes com exposição crônica ao UVB tratados com tretinoína

é específica e tempo-dependente (LEYDEN, 1998). Outro mecanismo pelo qual a tretinoína regula a expressão da collagenase envolve a expressão da interleucina-1 α , de maneira semelhante às citocinas da família TGF- β e glicocorticóides como a dexametasona (WEST-MAYS *et al.*, 1999). A inibição da collagenase e outras metaloproteases já havia sido demonstrada por KLIGMAN *et al.* (1996).

A contração do gel de colágeno contendo fibroblastos é um modelo experimental que simula o processo de reparação tecidual. O ácido retinóico inibe a contração de gel de colágeno, diminui as fibras de colágeno e as interconexões entre as mesmas, promove a ruptura dos microfilamentos do citoesqueleto, e diminui a adesividade dos fibroblastos. A inibição desta contração pelo ácido retinóico é dose-dependente (HO-SUNG *et al.*, 1994).

De acordo com PRICE (1999), o ácido retinóico tem efeito catabólico em culturas de condrócitos, inibindo a proliferação celular e a síntese protéica. O efeito inclui inibição da síntese e aumento da degradação de colágeno tipo II e proteoglicanas.

As alterações clínicas observadas com a tretinoína tópica devem-se não apenas aos efeitos nos elementos fibrosos da derme, mas também à substância interfibrilar. Desde 1952, observou-se ação dos retinóides no metabolismo de proteoglicanas (MARKS; EDWARDS, 1992; PRICE *et al.*, 1999; GALLO, 1999).

VARANI *et al.* (1994), analisando a síntese da matriz extra-celular, observaram aumento maior da síntese de fibronectina em comparação ao aumento da síntese protéica como um todo.

Para MARGELIN *et al.* (1996), a tretinoína provoca aumento das glicosaminoglicanas, e altera seletivamente a distribuição do ácido hialurônico e sulfato de dermatana, independente da presença de dano actínico, a partir da 20ª semana de uso. Seu modelo experimental já demonstrara aumento de colágenos I, III e VI e fibronectina na derme papilar, e colágeno tipo IV e laminina na membrana basal, após tratamento com tretinoína. Diferentes elementos da matriz são seletivamente estimulados ou modulados. Este efeito pode ser indireto, por meio do estímulo ao TGF- β , que por sua vez estimularia a expressão gênica de vários componentes da matriz extracelular. A indução deste tipo de mudanças pode explicar como a tretinoína pode afetar as propriedades do tecido conectivo durante e após processos de reparação dérmica.

A tretinoína tópica aumenta, ainda, o fluxo sanguíneo cutâneo, acompanhado por aumento do antígeno do fator de Von Willebrand na pele tratada, sugerindo fortemente aumento no conteúdo de células endoteliais na pele, ou seja, angiogênese (MARKS; EDWARDS, 1992; KLIGMAN *et al.*, 1993; BHAWAN, 1998).

BHAWAN (1998) discute que as alterações histológicas observadas na pele tratada com tretinoína em modelos experimentais de

fotoenvelhecimento são tempo-dependentes, e podem ser divididas em precoces, intermediárias e tardias. A melhora inicial das rugas finas e da textura cutânea correlaciona-se com o aumento de glicosaminoglicanas epidérmicas e compactação do estrato córneo. A hiperplasia epidérmica retorna tardiamente aos níveis pré-tratamento. Alterações dos componentes da matriz dérmica, tais como a neo-síntese do colágeno, que poderia contribuir para a manutenção do efeito benéfico observado nas rugas finas, foram observadas com tratamento prolongado. Após 24 meses, persiste a organização progressiva do colágeno, bem como a diminuição da elastose. As alterações epidérmicas precoces, portanto, reverterem para o normal antes do aparecimento dos efeitos dérmicos. Estes últimos compreendem, no fotoenvelhecimento, a síntese de colágeno e elastina, componentes da matriz com ciclos biológicos mais longos na pele e, portanto, com efeitos clínicos percebidos apenas tardiamente, após um ano de uso. Em contraste, o conteúdo de glicosaminoglicanas na epiderme e derme continua a aumentar cronicamente, enquanto a melanina continua a diminuir.

Desta forma, os efeitos da tretinoína descritos na literatura são aparentemente paradoxais. A síntese de colágeno é estimulada quando a pele está em processo agudo de reparação tecidual, estimulada por irradiação ultravioleta, ou em atrofia cutânea senil ou pós-corticosteróides (GENDIMENICO; MEZICK, 1993; MEISLER *et al.*, 1997). Por outro lado, a tretinoína pode inibir a

síntese de colágeno em fibroblastos de cicatrizes hipertróficas ou quelóides (ABERGEL *et al.*, 1985; HO-SUNG *et al.*, 1994).

Demonstrou-se também que a tretinoína, enquanto aumenta a síntese de tropoelastina e fibronectina, diminui a quantidade de glicosaminoglicanas induzidas pelo ultravioleta no rato. Na pele não irradiada, ao contrário, a tretinoína pode aumentar o conteúdo de glicosaminoglicanas. (KLIGMAN *et al.*, 1996). VARANI *et al.* (1994), por sua vez, concluem que a tretinoína não age especificamente na reversão dos eventos causados pela exposição excessiva ao sol, após demonstrarem que regiões expostas e regiões protegidas da exposição solar respondem de maneira semelhante ao ácido retinóico, qualitativa e quantitativamente. Para estes autores, o efeito modulador na atividade dos queratinócitos e fibroblastos encontra-se relacionado à idade, e independe do estado prévio de exposição solar.

De acordo com VARANI *et al.* (1991) e BHAWAN (1998), as alterações provocadas pela tretinoína tenderiam à “normalização” do metabolismo e estrutura da pele. As alterações estruturais aparentemente são direcionadas à restauração da pele ao estado pré-fotoenvelhecimento, por exemplo. Em populações celulares já proliferando rapidamente, a tretinoína não aumenta mais esta taxa.

Destaca-se ainda a validade de extrapolar de modelos em culturas de células diretamente ao efeito clínico, pois a interação entre células,

matriz, hormônios e fatores de crescimento é complexa (GENDIMENICO; MEZICK, 1993). Outras variáveis a serem consideradas incluem a absorção, distribuição e metabolismo em cada modelo. Por outro lado, a compreensão dos mecanismos moleculares em sistemas celulares menos complexos pode facilitar o entendimento global quanto aos efeitos terapêuticos na pele (VARANI *et al.*, 1991).

Os efeitos adversos da tretinoína tópica são geralmente limitados à pele. O efeito mais comum é irritação cutânea local caracterizada por eritema, descamação, ressecamento e prurido. A reação é temporária, também chamada dermatite por retinóides, e mais comumente ocorre no primeiro mês de uso, sendo geralmente moderada e bem tolerada. O tratamento consiste em diminuição da frequência de aplicação ou da dose, e associação de emolientes (WEINSTEIN *et al.*, 1991; KANG; VOORHEES, 1999).

A reação inflamatória com a utilização de tretinoína em doses elevadas pode ser intensa, sugerindo a importância de se iniciar o tratamento com doses baixas, progredindo a concentração gradualmente. Fatores que predisõem à irritação são antecedentes atópicos e tendência a rosácea (HOGAN, 1987; LEYDEN, 1998; LOCKRIDGE *et al.*, 1999). A concentração de 0,025% está próxima ao pico da curva de dose-resposta para o fotoenvelhecimento. Concentrações maiores podem aumentar a dermatite, sem aumentar significativamente o grau de melhora clínica (KANG *et al.*, 1996).

Entre os efeitos adversos descritos do ácido retinóico incluem-se exacerbação temporária leve das pústulas acnéicas nas primeiras duas semanas de uso, hiperpigmentação e aumento de telangiectasias. Alguns pacientes referem sensação desagradável, como queimação, em exposição ao calor (HARRIS *et al.*, 1991; WEBSTER, 1998; PERSSONELLE, 2000).

A exposição a retinóides sistêmicos é causa de aborto e malformações congênitas bem documentada. A potencial teratogenicidade da tretinoína tópica é preocupação justificada. Entretanto, a absorção sistêmica de retinóides de aplicação tópica é desprezível, correspondendo a apenas 1% do que é aplicado, e não causa alteração dos níveis plasmáticos ou efeitos adversos sistêmicos. Estudos com mulheres que por desconhecimento utilizaram tretinoína tópica no primeiro trimestre de gestação não alteraram a ocorrência de malformações. Entretanto, como nenhuma das indicações clínicas habituais oferece morbi-mortalidade para a mãe ou o feto, é prudente suspender o uso durante o período gestacional (KOCHHAR; CHRISTIAN, 1997; WEBSTER, 1998).

Retinóides tópicos não são carcinogênicos em humanos. Não foram observados na histopatologia efeitos adversos ou atipias na pele, mesmo após exposição prolongada (BHAWAN, 1998; KANG; VOORHEES, 1999).

A tretinoína pode ser formulada em emulsão ou gel de acordo com o tipo de pele do paciente. Formulações em gel-creme ou creme emoliente são bem toleradas pela maioria dos pacientes (LEYDEN, 1998). A tretinoína é

fotolábil, e por isso a aplicação deve ser preferencialmente noturna. Recentemente foi também formulada em veículo com microesponjas, as quais liberariam a tretinoína após localizarem-se nos folículos pilosos, com menor efeito irritativo na pele (WEBSTER, 1998).

A concentração em produtos domiciliares pode variar de 0,01% a 0,1%. A dose ideal para cada paciente deve ser titulada de acordo com o grau de reação cutânea. A frequência e a concentração podem ser aumentadas gradativamente. Para alguns indivíduos são necessárias apenas duas aplicações por semana, enquanto outros utilizam o produto diariamente (KANG; VOORHEES, 1999).

2.4.2 Ácido Glicólico

Contrastando com a vasta literatura sobre a tretinoína, poucos estudos científicos bem controlados são encontrados sobre os alfa-hidroxi-ácidos (AHA), e seu mecanismo de ação. Há relatos de melhora clínica da acne, pseudofoliculite, fotoenvelhecimento, pele seca ou xerose, hiperqueratinização, verrugas, queratoses actínicas, lentigos solares e distúrbios de pigmentação como melasma (DINARDO *et al.*, 1996; CLARK III, 1996; WANG *et al.*, 1997).

Em pacientes com fotoenvelhecimento, após três semanas de tratamento foi constatado aumento da hidratação da superfície cutânea e diminuição da aspereza (DINARDO *et al.*, 1996). Segundo CLARK III (1996), o

ácido glicólico promove redução gradual das ríides de fino a moderado calibre em até 85%. A melhora da aspereza da pele ocorre em 91%, nas queratoses solares em 36%, e nos lentigos solares em 68%. A pele perde o aspecto “craquelado”, possivelmente por melhora da qualidade do estrato córneo.

No tratamento da acne, a melhora clínica pode ser percebida após quatro semanas, apesar de nas primeiras duas semanas ser freqüente a exacerbação das pápulas e pústulas. Este efeito clínico é semelhante ao observado com tretinoína, e o mecanismo não é bem claro, sugerindo-se ser decorrente da extrusão de comedões ou lesões inflamatórias em fase inicial. A diminuição dos poros foliculares é efeito observado por alguns autores, mas controverso na literatura (CLARK III, 1996; WANG *et al.*, 1997).

Os AHA têm efeito queratolítico, reduzindo a espessura do estrato córneo e a coesão dos queratinócitos. O estrato córneo apresenta descamação microscópica já nas primeiras 24 horas de uso (DITRE *et al.*, 1996; WANG *et al.*, 1997).

A análise histológica após três semanas de tratamento revela, além da redução da espessura do estrato córneo, espessamento da epiderme, aumento do conteúdo de glicosaminoglicanas e deposição de colágeno. Estes efeitos são maiores com concentrações progressivamente mais altas, bem como com pH entre 3,8 e 4,4 (DINARDO *et al.*, 1996).

A aplicação de AHA em alta concentração (25%) por seis meses promove aumento significativo da espessura da epiderme e derme papilar,

eliminação das atipias de células basais, dispersão dos grânulos de melanina e melhora do padrão de cristas da junção dermo-epidérmica, sem sinais de inflamação ou edema, segundo DITRE *et al.* (1996). A substância amorfa intercelular encontra-se aumentada na derme papilar, bem como as fibras colágenas, estas últimas não significativamente. Estes autores sugerem aumento da síntese de glicosaminoglicanas e possivelmente fibras elásticas. À microscopia eletrônica houve diminuição do número de desmossomos e da agregação dos tonofilamentos, com alterações nas fibrilas de ancoragem dos queratinócitos (DITRE *et al.*, 1996).

Os efeitos mais pronunciados dos AHA são observados na epiderme, porém os achados clínicos sugerem a presença de efeito direto na derme. A produção de procolágeno por fibroblastos normais em cultura aumentou 10 vezes após incubação com ácido glicólico, indicando efeito estimulatório direto, e não dano inespecífico aos fibroblastos (MOY *et al.*, 1996).

Segundo CLARK III (1996), a modulação do metabolismo das glicosaminoglicanas e o aumento da quantidade e qualidade das fibras elásticas também não decorrem simplesmente de irritação da pele, visto que outros grupos de ácidos e irritantes, como o ácido salicílico, não apresentam os mesmos efeitos biológicos.

O ácido glicólico é freqüentemente utilizado em associação a agentes clareadores tais como ácido kójico e hidroquinona, potencializando o

efeito destes agentes. O mecanismo sugerido seria aumento da absorção devido às alterações do estrato córneo (GARCIA; FULTON, 1996). Outros autores sugerem que a potencialização da ação de vários agentes por meio da associação de ácido glicólico não é necessariamente resultante de aumento na penetração destes agentes, apesar de o mecanismo ainda não ser compreendido (ASH *et al.*, 1998).

Não se descarta possível efeito direto despigmentante do ácido glicólico na pele. Observa-se clareamento após tratamento exclusivamente com ácido glicólico, decorrente possivelmente da epidermólise de células cronicamente pigmentadas, seguida pela restauração com queratinócitos não pigmentados, e tratados simultaneamente com fotoproteção (WANG, 1997).

A melhora em cicatrizes atróficas de acne foi observada por WANG *et al.* (1997), sendo, porém, discreta e lenta. O tratamento prolongado com ácido glicólico, na forma domiciliar e potencializada por “peelings” periódicos, promoveu espessamento da derme melhorando as cicatrizes.

Formulações para uso domiciliar devem ter o pH semi-neutralizado, entre 4,2 e 5,6, enquanto a concentração deve ser a maior tolerada pelo paciente, podendo variar de 4 a 20%. No tratamento do fotoenvelhecimento, utiliza-se ácido glicólico a 4% em indivíduos com pele sensível, e 8 a 10% para a maioria dos tipos cutâneos. O veículo pode ser creme, em pacientes com pele seca, e loções ou gel para pele oleosa (CLARK III, 1996).

Efeitos adversos incluem eritema, sensação de queimação e descamação na fase inicial de tratamento. Características cutâneas que predispõem a complicações incluem pele fina, seca, jovem, sexo feminino, medicações foto-sensibilizantes, tendência a melasma e exposição solar (CLARK III, 1996; GARCIA; FULTON, 1996).

Em concentrações elevadas, pode ocorrer epidermólise. Utilizado em populações asiáticas, fototipo cutâneo IV, apresenta efeitos colaterais em 5,6% dos pacientes, incluindo hiperpigmentação pós-inflamatória, herpes simples e irritação da pele (WANG *et al.*, 1997). A classificação dos fototipos cutâneos segundo a reatividade à irradiação solar, estabelecida por FITZPATRICK (1975) e utilizada por diversos autores, como PHATAK *et al.* (1999), encontra-se no ANEXO A.

2.4.3 Associação Tretinoína/Ácido Glicólico

A tretinoína e o ácido glicólico são freqüentemente associados em regimes de preparo da pele para a realização de esfoliações químicas ou mecânicas. De acordo com vários autores, esta combinação melhora acne e fotoenvelhecimento mais que cada um dos agentes isoladamente (KLIGMAN *et al.*, 1996; COLEMAN III; BRODY, 1997; APPA, 1999).

Há pouca informação sobre a compatibilidade destes agentes em uso concomitante. A maioria dos autores prefere a utilização dos ácidos em produtos separados. No fotoenvelhecimento, a aplicação de loções de

ácido glicólico a 8% pela manhã e creme com tretinoína 0,05% à noite apresenta boa tolerância e resultados (APPA, 1999). A associação dos ácidos glicólico e retinóico é considerada segura e efetiva também no tratamento da acne (ASH *et al.*, 1998).

A aplicação tópica diária de tretinoína a 0,05% associada a ácido glicólico a 20% no tratamento de estrias albas levou a melhora clínica, aumento da espessura epidérmica e diminuição da espessura da derme papilar após três meses. Houve aumento de 22% (significativo) no conteúdo de elastina da derme, não observado quando o ácido glicólico foi associado ao ácido L-ascórbico a 10%. A associação com tretinoína foi considerada eficiente, segura, pouco irritativa e aplicável a pacientes de todos os fototipos cutâneos (ASH *et al.*, 1998).

Esta associação pode ser ainda combinada a agentes clareadores, como ácido kójico ou hidroquinona, potencializando o efeito de clareamento em hiperpigmentações. Estudos prévios em pacientes com seqüelas de queimaduras demonstraram que a associação de tretinoína a 0,025%, ácido glicólico a 10% e hidroquinona a 4% promoveu clareamento significativo de lesões hiperpigmentadas. O clareamento foi considerado “discreto” no primeiro mês, e “bom” ou “ótimo” para a maioria das avaliações realizadas após seis meses, seja pelos próprios pacientes, pelo profissional médico ou por profissional não médico (UENO *et al.*, 2000). Em crianças de até 12 anos, a utilização de tretinoína a

0,01%, ácido glicólico a 5% e ácido kójico a 2% apresentou resultados semelhantes, porém com grau de clareamento menos evidente quando comparado aos resultados dos adultos, ou seja, com maioria de avaliações entre clareamento “discreto” e “moderado” (MAIO *et al.*, 1999b). A associação de tretinoína e ácido glicólico foi também utilizada no tegumento pós-queimadura como preparo para esfoliação química superficial por ácido glicólico (MAIO *et al.*, 1999a).

2.5 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

2.5.1 Das Propriedades Físicas da Pele

Métodos apropriados para avaliação de resultados são necessários em estudos da pele humana e de tratamentos para situações clínicas como o envelhecimento intrínseco, o fotoenvelhecimento, e processos cicatriciais. Devem ser preferencialmente quantitativos e padronizados. MARKS; EDWARDS (1992), após revisão dos métodos de avaliação disponíveis, concluem não haver uma única técnica perfeita, levando à necessidade de utilização de dois ou mais métodos para maximizar as chances de produzir grupo de dados útil, sensível, acurado e reprodutível. Métodos não invasivos seriam sempre preferíveis, apesar da maior dificuldade em torná-los objetivos.

Técnicas de pontuação por avaliação clínica são as mais simples, porém a dificuldade de padronização e reprodutibilidade é maior. Escalas baseadas em intervalos curtos, não iguais, como por exemplo “nenhuma

mudança, pouca, moderada ou importante mudança”, são geralmente menos sensíveis, dificultando a interpretação dos dados e a análise estatística. Como exemplo, melhoria de “zero” a “um” pode não corresponder à mesma significância clínica que a mudança de “dois” para “três”. Escalas analógicas visuais contínuas de zero a 10, por outro lado, são mais facilmente reproduzíveis e sensíveis, sendo as preferíveis dentre as técnicas de pontuação por avaliação clínica (MARKS; EDWARDS, 1992).

Acessar as propriedades biomecânicas da derme *in vivo* tem sido um desafio para bioengenheiros. Fatores que dificultam padronizações incluem as inter-conexões entre os diferentes compartimentos da pele e tecidos adjacentes, a influência do tempo, condições climáticas e as grandes variações regionais da pele (MARKS; EDWARDS, 1992). Qualquer medida deve ser realizada sob tempo padronizado e condições controladas de temperatura e umidade. As técnicas disponíveis e utilizadas na literatura para medida da extensibilidade variam desde a manobra de apreensão bi-digital, na qual o avaliador analisa a prega cutânea entre seu indicador e polegar, até instrumentos precisos e sofisticados (GIBSON, 1990).

Há técnicas estáticas, com um único estímulo, ou dinâmicas, com séries repetidas de estímulos idênticos. Utilizam movimentos de torção, compressão, tração, sucção, extensão, impedância mecânica, entre outras, com diferentes aparelhos para cada tipo. Cada método necessita treinamento e

familiaridade com o instrumento em particular, dificultando a comparação de resultados (MARKS; EDWARDS, 1992).

O extensômetro cutâneo linear, que permite a realização de medidas da tensão no estado de relaxamento e durante diferentes movimentos em um mesmo local, foi utilizado por vários autores (THACKER *et al.*, 1977; CLARK *et al.*, 1996). A pele é esticada entre dois sensores colados temporariamente à pele, sob a ação de uma força de tração constante. O aparelho registra a curva “stress-strain” (alongamento *versus* força de tração) que caracteriza a clássica resposta não-linear do tecido conectivo. A intensidade da força é expressa em unidades de força por unidade de largura (N/mm). Como a profundidade da pele sob ação da força de extensão não pode ser determinada facilmente, não é calculada a força real utilizada, sendo que a terminologia deveria ser modificada. Parâmetros de extensibilidade tecidual são calculados a partir das curvas obtidas sob diferentes forças de tração. As dificuldades deste tipo de estudo *in vivo* incluem a necessidade de alinhamento exatamente idêntico de direção da extensão cutânea em medidas sucessivas (CLARK *et al.*, 1996).

Para a avaliação correta de cicatrizes hipertróficas com o extensômetro linear, seria necessário definir um coeficiente de dureza da cicatriz segundo CLARK *et al.* (1987 e 1996), que realizaram medidas das propriedades mecânicas em pacientes após queimaduras. Demonstraram que cicatrizes hipertróficas são menos extensíveis, com correspondência clínica. A pele normal

quando submetida a forças de tração progressivas apresenta uma curva de alongamento ou extensibilidade característica, cujo padrão apresenta fase inicial na qual grande extensão é obtida com pouca força, relacionada ao conteúdo de elastina da pele; seguida de fase de resistência progressiva à extensão, correspondente ao conteúdo de colágeno. A cicatriz hipertrófica apresenta outro tipo de resposta, na qual mesmo as menores forças já provocam aumento abrupto da tensão, provavelmente refletindo o arranjo estrutural diferente das fibras colágenas. Os autores sugerem também, com base nas curvas obtidas, perda no conteúdo de elastina. Entretanto, o extensômetro não foi suficientemente acurado a fim de registrar numericamente a melhora clínica das propriedades mecânicas observada com o tempo ou após terapia pressórica.

MARKS; EDWARDS (1992) sugeriram que talvez o extensômetro linear meça a flacidez geral da pele, e não exatamente as propriedades físicas do colágeno dérmico, o qual é menos flexível, por exemplo, no envelhecimento.

Recentemente foi introduzido instrumento não-invasivo à base de sucção¹ para a medida da extensibilidade cutânea *in vivo*, chamada elasticidade nos trabalhos. O aparelho registra a curva de deformação da pele frente a estímulos de sucção seguidos de relaxamento, em função do tempo. Certas proporções de significado biológico podem ser calculadas, independentemente da espessura da pele analisada. A proporção entre a

---

¹ Cutometer® SEM 474, Courage and Khazaka, Köln, Alemanha.

distensão tardia e a imediata indica a relação entre a deformação viscosa e elástica, enquanto a relação entre a retração imediata e a distensão total representa a habilidade da pele em retornar à sua posição original após a deformação, também chamada elasticidade biológica. Nos quelóides, por exemplo, a primeira relação encontra-se aumentada, enquanto a segunda está diminuída, indicando que o componente viscoso do tecido está aumentado enquanto a elasticidade está diminuída. A viscosidade está correlacionada ao conteúdo de glicosaminoglicanas e colágeno solúvel da substância amorfa, normalmente aumentados nos quelóides. Este aparelho permite a medida da deformação de pequenas áreas cutâneas perpendicularmente à superfície, diferente de aparelhos que, por realizar a medida no sentido horizontal, ou paralelo à superfície cutânea, requerem áreas maiores e controle da direção. KRUSCHE; WORRET (1995) utilizaram-no após infiltrações de corticosteróides intra-lesionais em cicatrizes hipertróficas e queloideanas, constatando aumento da elasticidade biológica e da amplitude de distensão das lesões, e diminuição da viscosidade. A triancinolona intra-lesional inibe a síntese de glicosaminoglicanas pelos fibroblastos, levando à diminuição da viscosidade da cicatriz.

2.5.2 Da Medida da Abertura Bucal

No recém-nascido, o tamanho do neurocrânio predomina sobre a face. Aos sete anos, o cérebro atinge 90% do tamanho adulto. A face da criança é relativamente arredondada, também pelo fato de a dentição, decídua, não ter levado ao crescimento pleno da maxila e da mandíbula. Os músculos da mastigação, pouco desenvolvidos ao nascimento, hipertrofiam a partir da erupção dos dentes decíduos. A maturação funcional do sistema mastigatório, e conseqüentemente da face, inicia-se quando os incisivos decíduos passam a exercer força (ENLOW, 1993).

A dentição decídua é composta pelos 20 primeiros dentes da cavidade bucal. Por volta dos seis anos ocorre a erupção dos primeiros molares permanentes, estabelecendo-se então a chave de oclusão dentária, marcando o início da fase de dentição mista. Com a queda do último molar decíduo tem início a dentição permanente, por volta dos 12 aos 13 anos (ANDO; FRIGGI, 1991).

O desenvolvimento facial é reduzido aproximadamente aos 13 anos de idade. Dados cefalométricos revelam que o complexo crânio-facial apresenta crescimento contínuo mesmo na idade adulta, com aumento de 2 a 10% nesta fase (BEHRENTS, 1993).

O acompanhamento por cefalometria de crianças de 4 a 9 anos que utilizaram malhas compressivas, após o tratamento de queimaduras faciais com enxertos de pele, constatou alteração do padrão normal de

crescimento da mandíbula e da maxila e do padrão oclusal (FRICKE *et al.*, 1996). Este achado pode ser explicado pela teoria das matrizes funcionais (MOSS; SALENTIJN, 1969).

A limitação da abertura bucal é um achado importante no diagnóstico e tratamento de diversas condições clínicas, como distúrbios da articulação têmporo-mandibular (ATM), infecções dentárias, tumores, traumas e cicatrizes (LANDTWING, 1978). A abertura bucal máxima pode ser medida por profissionais paramédicos que tenham recebido instruções apropriadas, sendo facilmente reprodutível (MEZITIS *et al.*, 1989; COX; WALKER 1997). Esta medida pode ser útil na avaliação da gravidade de comprometimento funcional, bem como do efeito de diversas medidas terapêuticas (INGERVALL, 1970).

A abertura bucal máxima é definida como a distância inter-incisal ou esta distância adicionada da sobre-mordida durante a máxima abertura bucal. O valor da sobre-mordida (“overbite”) é a medida da borda incisal dos incisivos centrais mandibulares até a linha atingida pela borda incisal dos incisivos centrais maxilares em oclusão (WOOD; BRANCO, 1979). Quando a medida da abertura bucal é adicionada da sobre-mordida, reflete a amplitude de movimento da mandíbula e recebe a denominação “capacidade máxima de abertura bucal” (INGERVALL, 1970).

Estudos epidemiológicos da medida da abertura bucal normal excluem pacientes com infecção presente, trauma, tumor ou anomalias

congênitas, além da ausência dos incisivos centrais. A variação da abertura bucal entre indivíduos é grande, sendo considerada normal a partir de valores entre 33 e 36mm até 60 a 68mm de acordo com autores diversos (INGERVALL, 1970; MEZITIS *et al.*, 1989). Em estudo no Nepal, a medida da distância inter-incisal com a utilização de paquímetro, em indivíduos entre 18 e 70 anos, demonstrou que quando duas medidas consecutivas são registradas, a segunda medida é em geral 2,5mm maior. O coeficiente de variação da medida média quando repetida após uma semana foi de 5%. Não houve diferença significativa entre os sexos neste estudo (COX; WALKER, 1997).

Outros autores encontraram abertura bucal máxima maior em homens que em mulheres, e menor com o envelhecimento em ambos os sexos. Estudo realizado na Grécia obteve $52,85 \pm 7,41$ mm para homens e $48,34 \pm 6,45$ mm para mulheres (MEZITIS *et al.*, 1989). Para LANDTWING (1978) o valor da abertura bucal máxima é proporcional à estatura do paciente, enquanto para FERRARO *et al.* (1984) a distância inter-incisal é maior em prognatas que nos demais pacientes. Esta complexidade, entretanto, não exclui a utilidade deste parâmetro como procedimento diagnóstico.

Para os pacientes ou populações nas quais indivíduos edentados estejam sendo avaliados, a medida pode ser avaliada por técnica extra-bucal, medindo o distanciamento entre marcas realizadas no nariz e no mento na linha média, em oclusão e em abertura bucal máxima (WOOD; BRANCO, 1979). Estes

autores, comparando as técnicas de medida entre si, concluem que o método de medida direta é mais preciso, menos variável e mais acurado. Para eles, apenas comparações de máxima abertura bucal de indivíduos do mesmo sexo e idade podem ser válidas, independente da técnica de medida.

Alguns autores avaliaram a abertura bucal máxima em crianças, ressaltando que às vezes esta medida foi maior que a de seus pais saudáveis (SHEPPARD; SHEPPARD, 1968). Para INGERVALL (1970), a média da capacidade máxima de abertura bucal em crianças de sete anos foi de 46,4mm, enquanto em crianças de 10 anos e adultos do sexo feminino foi de 51mm, sugerindo que aos 10 anos já são atingidos valores definitivos. NOWAK; CASAMASSIMO (1994) estudaram a abertura bucal em crianças de 12 a 30 meses de idade, observando neste período aumento da abertura bucal de 35,5mm para 36,9mm. O pequeno aumento após os 12 meses reflete, de acordo com estes autores, a ausência de crescimento significativo da face após a erupção dos incisivos centrais. Para medida da abertura bucal em crianças até 25 meses de idade, AGERBERG (1974) descreve técnica na qual oferece a metade de uma maçã à criança, medindo a seguir a distância entre as impressões dentárias. No grupo com faixa etária média de 18 meses a abertura bucal média foi de 37,1mm, enquanto na faixa etária de seis anos a média foi de 44,8mm. Demonstra ainda que, aos seis anos, atingiu-se entre 75 e 85% da abertura bucal máxima da fase adulta.

Para CERVEIRA NETTO (1995), o limite mínimo aceitável para a abertura da boca é de 40mm. Para SHEPPARD; SHEPPARD (1965), quando a abertura é menor que 35mm, seja em adultos ou crianças, deve ser investigada, visto que geralmente os pacientes não têm consciência da limitação a menos que haja outros sintomas. Em casos de limitação, o examinador pode realizar tração forçada da mandíbula posicionando o dedo indicador na margem incisal inferior e o polegar na margem incisal superior. Quando for possível abrir mais a boca, a causa provável da limitação é de origem muscular ou em tecidos moles, caso contrário, o problema é da ATM. Esta manobra bi-digital permite a avaliação dos tecidos moles e sua elasticidade segundo LIMA (1995).

Em pacientes com seqüelas de queimaduras faciais, TOLEDO (2001) observou que a abertura bucal era menor que 35mm em 46,2% da amostra. Os demais apresentavam abertura bucal aceitável, com funções estomatognáticas fisiologicamente ativas, porém não necessariamente eficientes. Após tratamento fonoaudiológico constatou aumento da abertura bucal em adultos e crianças. Crianças de 4 a 10 anos com queimaduras faciais, após tratamento fonoaudiológico, apresentaram abertura bucal dentro de padrões normais para adultos, sugerindo que a abertura bucal em crianças nesta faixa etária seja semelhante à de adultos.

3. *Casuística e Métodos*

3.1 CASUÍSTICA

Foi realizado estudo retrospectivo em 77 pacientes do Grupo de Medicina Estética do Serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital das Clínicas da FMUSP, atendidos entre 1999 e 2001.

Foram incluídos pacientes com mais de seis anos de idade, com cicatrizes peri-orais decorrentes de queimadura com mais de dois anos de evolução. Não foram incluídos no presente estudo gestantes, portadores de infecção, cicatrizes queiloideanas, disfunção da ATM, doenças sistêmicas graves, e pacientes com ausência dos incisivos centrais. Excluiu-se ainda pacientes não motivados à utilização de produtos tópicos de aplicação domiciliar.

Dos 77 pacientes avaliados, 31 eram do sexo masculino e 46 do feminino. A faixa etária variou de seis a 46 anos, com mediana de 15 (GRÁFICO 1). O intervalo de tempo decorrido entre a queimadura e o início do atendimento variou de dois a 40 anos, com mediana de sete.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA NA AMOSTRA ESTUDADA

Os pacientes foram distribuídos em quatro grupos segundo dois critérios, quais sejam, o tipo de tegumento e a realização ou não do tratamento tópico facial, conforme se observa na TABELA 1.

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR GRUPOS CONFORME O TIPO DE TEGUMENTO PÓS-QUEIMADURA E REALIZAÇÃO DO TRATAMENTO TÓPICO

Tegumento \ Tratamento	Tratamento	
	Tratados (T) (n=47)	Não tratados (C) (n=30)
Restaurado (R) (n = 36)	TR (n=22)	CR (n=14)
Com enxertos (E) (n = 41)	TE (n=25)	CE (n=16)

O tegumento foi classificado como restaurado (R) quando exclusivamente epitelizado espontaneamente após a lesão original. Nos casos em que houve tratamento com enxertos de pele na região peri-oral, o tegumento foi classificado como enxertado (E). Para cada tipo de tegumento classificado foram determinados subgrupos de pacientes tratados (T) e pacientes controle (C). Doravante, os grupos serão denominados conforme as siglas definidas, TR, CR, TE e CE.

Todos os pacientes adultos e os responsáveis legais pelas crianças foram orientados quanto à natureza do tratamento, possíveis malefícios e benefícios, assinando Termo de Consentimento Informado (ANEXO B). O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do HC-FMUSP.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Tratamento Tópico

Os pacientes dos grupos CR e CE não receberam produtos para aplicação na face durante o período de estudo. Os pacientes dos grupos TR e TE utilizaram terapêutica tópica domiciliar constituída por produto para higienização, creme de uso diurno, creme noturno, e loção fotoprotetora.

Iniciava-se com a higienização da pele, ao acordar, com produto não detergente, não alcalino e não iônico¹. A seguir aplicava-se o creme diurno, que consistia de ácido glicólico a 7% nos pacientes acima de 12 anos, e a 5% nos pacientes de seis a 12 anos. Após a aplicação do creme diurno utilizava-se a emulsão fotoprotetora com FPS 15, que era reaplicada a cada três horas até a noite, independente das condições climáticas. À noite, antes de dormir, a pele era novamente higienizada, seguida da aplicação de pequena quantidade do creme noturno, com tretinoína em concentração de 0,05% para pacientes acima de 12 anos e 0,01% para pacientes de seis a 12 anos. Os cremes eram aplicados nos pacientes de seis a 12 anos por seus pais ou responsáveis.

Os produtos eram provenientes de farmácia de manipulação². O veículo da tretinoína consistia de creme não oleoso, e o do ácido glicólico, gel-creme. As composições dos produtos manipulados encontram-se no ANEXO C. As formulações eram espalhadas de maneira uniforme por toda a face. Nos

---

¹ Cetaphil® - Galderma Brasil Ltda.

² RC Farmácia Dermatológica, São Paulo, SP, Brasil.

pacientes em que a pele não estivesse muito sensível aos ácidos, apenas a emulsão fotoprotetora era utilizada em toda a face.

Os pacientes eram orientados a descontinuar o uso dos produtos, e procurar o ambulatório em caso de aparecimento de sinais clínicos de dermatite, tais como eritema, prurido ou descamação.

3.2.2 Método de Avaliação

Dois tipos de medida da abertura bucal máxima foram realizados com paquímetro digital³, que era higienizado com álcool 70% antes e depois da sua utilização. Solicitava-se ao paciente que realizasse a máxima abertura bucal possível, e em seguida o paquímetro era posicionado de forma que suas extremidades mantivessem contato com as bordas incisais dos incisivos centrais maxilar e mandibular. Esta medida inter-dentária foi denominada D. (FIGURA 1)

FIGURA 1 – Procedimento para a medida da distância inter-dentária (D) com paquímetro

³ Mitutoyo Sul Americana Ltda., modelo MIP/E – 101, código 500-143B, resolução de 0,01mm, capacidade nominal de 150 mm e exatidão de $\pm 0,02\text{mm}$.

Solicitava-se em seguida aos pacientes, em abertura bucal máxima, que tentassem abrir os lábios o máximo possível, mostrando os dentes, tracionando desta maneira ativamente a musculatura da mímica facial. A distância inter-labial correspondeu à medida entre a extremidade inferior do lábio superior e a extremidade cranial do lábio inferior, sendo denominada L. (FIGURAS 2 e 3)

FIGURA 2 – A- Paciente realizando abertura bucal máxima para medida inter-dentária. B - Realizando tração adicional da musculatura da mímica facial para medida inter-labial

FIGURA 3 – Procedimento para a medida da distância inter-labial (L) com paquímetro

As variáveis D e L foram medidas três vezes em cada sessão pelo mesmo avaliador. Entre medidas consecutivas, aguardou-se breve período de relaxamento, no qual o paciente foi orientado a manter a boca fechada. Foi registrada apenas a média aritmética das três medidas para cada distância. Os pacientes foram reavaliados após três meses, com novo registro das medidas das variáveis D e L.

Os dados referentes a cada paciente quanto à sua identidade, idade, sexo, tempo de queimadura, tipo de tegumento, valores das medidas das aberturas bucais D e L, e presença de sinais clínicos de dermatite foram reunidos em protocolos individuais, cujo modelo encontra-se no ANEXO D.

3.2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram tratados de forma a normalizar os resultados. Assim, criou-se o índice (I) da variação da abertura bucal dividindo-se, para cada variável D ou L, a diferença entre a medida da abertura bucal após três meses (Df ou Lf) e a medida inicial (Di ou Li) pela medida da abertura inicial de cada paciente. Os índices não têm unidade de medida, sendo números absolutos.

$$I_D = (Df - Di) / Di$$

$$I_L = (Lf - Li) / Li$$

Os dados dos protocolos dos pacientes dos grupos TR, TE, CR e CE estão disponíveis nos ANEXOS E, F, G e H, juntamente com os índices calculados.

Os índices permitiram a comparação estatística dos grupos entre si. Foi utilizado o teste de *t* de Student para populações independentes, com nível de significância de 1%. Foram efetuadas comparações entre os grupos respeitando-se os índices definidos para D e L. Assim, as comparações realizadas foram:

- Entre os grupos CR e TR, tanto para as variáveis inter-dentária (D) e inter-labial (L), com o objetivo de verificar se havia diferença na variação da abertura bucal de pacientes com tegumento exclusivamente restaurado tratados *versus* não tratados.

- Entre os grupos CE e TE, para as variáveis D e L, com o objetivo de verificar se houve diferença na variação da abertura bucal nos pacientes com enxertos que utilizaram o tratamento tópico em relação aos pacientes não tratados.

- Entre os grupos CR e CE, para as variáveis D e L, com o objetivo de verificar se havia diferença na variação da abertura bucal de pacientes não tratados com tegumento restaurado *versus* enxertado.

- Entre os grupos TR e TE, para as variáveis D e L, com o objetivo de verificar se havia diferença na variação da abertura bucal de pacientes tratados com tegumento restaurado *versus* enxertado.

Em seguida realizou-se a comparação entre os índices das medidas inter-dentária (D) e inter-labial (L), nos pacientes submetidos ao tratamento (TR e TE), com a finalidade de avaliar se havia diferença de resposta ao tratamento entre estes dois parâmetros.

4. Resultados

As médias dos grupos CR (controle com tegumento restaurado), CE (controle com tegumento enxertado), TR (tratado com tegumento restaurado) e TE (tratado com tegumento enxertado) em relação às distâncias inter-dentária (D) e inter-labial (L) no início do acompanhamento (Di e Li) e ao final do período de três meses (Df e Lf) encontram-se nas TABELAS 2 e 3, que contêm também as médias dos índices de variação da abertura bucal calculados.

TABELA 2 – DISTÂNCIA INTER-DENTÁRIA - MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA DAS MEDIDAS INICIAIS, FINAIS E DOS ÍNDICES CALCULADOS

GRUPOS	D inicial (mm)	D final (mm)	I _D
CR (n=14)	43,1 ± 4,7	42,9 ± 5,3	- 0,007 ± 0,033
CE (n=16)	38,0 ± 3,7	38,4 ± 3,9	0,011 ± 0,021
TR (n=22)	37,2 ± 3,2	39,8 ± 3,2	0,071 ± 0,037
TE (n=25)	40,8 ± 2,9	43,6 ± 3,1	0,072 ± 0,035

I_D - Média dos índices de variação da distância inter-dentária, calculados conforme a fórmula $(Df - Di)/Di$

TABELA 3 – DISTÂNCIA INTER-LABIAL - MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA DAS MEDIDAS INICIAIS, FINAIS E DOS ÍNDICES CALCULADOS

GRUPOS	L inicial (mm)	L final (mm)	I_L
CR (n=14)	45,0 ± 5,1	46,0 ± 5,8	0,017 ± 0,017
CE (n=16)	40,0 ± 5,8	40,1 ± 5,7	0,005 ± 0,020
TR (n=22)	37,7 ± 4,3	43,1 ± 3,4	0,181 ± 0,105
TE (n=25)	39,1 ± 4,0	41,1 ± 3,8	0,166 ± 0,050

I_L - Média dos índices de variação da distância inter-labial, calculados conforme a fórmula $(L_f - L_i)/L_i$

A comparação entre os índices dos grupos CR e TR demonstrou haver diferença estatisticamente significativa nas comparações para ambas as variáveis D e L ($p \leq 0,01$).

Com relação à comparação entre os grupos CE e TE, houve diferença estatisticamente significativa para ambas as variáveis D e L ($p \leq 0,01$).

Na comparação entre os grupos CR e CE, não se observou diferença estatisticamente significativa para ambas as variáveis D e L ($p \leq 0,01$).

Na comparação entre os grupos TR e TE, não houve diferença estatisticamente significativa para ambas as variáveis D e L ($p \leq 0,01$).

Os valores obtidos no Teste *t* de Student nas comparações descritas acima encontram-se relacionados nas TABELAS 4 e 5.

TABELA 4 – VALORES DO TESTE t DE STUDENT NAS COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS PARA A MEDIDA INTER-DENTÁRIA (D)

GRUPOS	VALOR DE t CALCULADO	GRAU DE LIBERDADE	VALOR DE t NA TABELA (**)
CR x TR	8,2734*	34	2,724
CE x TE	8,0145*	39	2,704
CR x CE	2,3959	28	2,763
TR x TE	0,0671	45	2,701

(*) Valor estatisticamente significativo

(**) Valores de tabela para o grau de liberdade correspondente e $p \leq 0,01$

TABELA 5 – VALORES DO TESTE t DE STUDENT NAS COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS PARA A MEDIDA INTER-LABIAL (L)

GRUPOS	VALOR DE t CALCULADO	GRAU DE LIBERDADE	VALOR DE t NA TABELA (**)
CR x TR	7,0660*	34	2,724
CE x TE	15,0390*	39	2,704
CR x CE	2,4294	28	2,763
TR x TE	0,9132	45	2,701

(*) Valor estatisticamente significativo

(**) Valores de tabela para o grau de liberdade correspondente e $p \leq 0,01$

Para a comparação entre as variáveis D e L no grupo submetido ao tratamento, reuniram-se os índices dos pacientes com tegumento restaurado e enxertado. A TABELA 6 apresenta as médias iniciais e finais de D e L no grupo tratado (TR + TE), com a média dos índices de variação calculados.

TABELA 6 – MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA INICIAIS E FINAIS E ÍNDICES DAS MEDIDAS INTER-DENTÁRIA E INTER-LABIAL NO GRUPO TRATADO (TR + TE)

	INICIAL (mm)	FINAL (mm)	I
D (n = 47)	39,1 ± 2,2	41,8 ± 2,3	0,072 ± 0,025
L (n = 47)	38,5 ± 2,9	43,6 ± 2,5	0,173 ± 0,055

I - Média dos índices de variação calculados, dividindo-se a diferença entre o valor final e o inicial pelo valor inicial.

TABELA 7 – VALOR DO TESTE t DE STUDENT NA COMPARAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS INTER-DENTÁRIA (D) E INTER-LABIAL (L) NO GRUPO TRATADO

GRUPOS	VALOR DE t CALCULADO	GRAU DE LIBERDADE	VALOR DE t NA TABELA (**)
D x L	15,8540*	94	2,617

(*) Valor estatisticamente significativo

(**) Valor de tabela para o grau de liberdade correspondente e $p \leq 0,01$

Os índices de variação da medida L foram significativamente maiores que os de D nos pacientes tratados ($p \leq 0,01$).

Verificamos, sob o ponto de vista estético, satisfação maior dos pacientes que utilizaram a associação de produtos ($n = 47$) (FIGURA 4). Sinais clínicos de dermatite foram relatados em cinco pacientes (10,6%), sendo quatro casos de eritema (8,5%), um de descamação (2,1%), e um caso com sensação de ardência (2,1%). Três destes pacientes eram do grupo TE e dois do grupo TR. Não foi observado nenhum caso de hiperpigmentação pós-inflamatória.

FIGURA 4 – Paciente com tegumento restaurado, antes e após tratamento tópico com tretinoína e ácido glicólico, verificando-se melhora estética cutânea

5. *Discussão*

A procura pelo tratamento cutâneo tem alta prevalência entre os pacientes portadores de seqüelas de queimaduras em todas as faixas etárias, tipos de tegumento, e em ambos os sexos, conforme ficou evidente na casuística deste estudo, com pacientes em tratamento dos seis aos 46 anos de idade, verificando-se que 40,3% eram do sexo masculino e 59,7%, do feminino. Entre outras funções, a pele é órgão de comunicação, sendo vital na percepção do indivíduo dos limites do seu organismo e da sua imagem corporal. A melhora da qualidade da pele, em especial a da face, pode contribuir para a melhora da auto-estima e da qualidade de vida dos pacientes (COTTERILL, 1998).

Da mesma forma que POH-FITZPATRICK (1992), constatamos que, seja o tegumento restaurado espontaneamente ou enxertado, as alterações dos elementos cutâneos persistem por períodos prolongados. Em estudos sobre as propriedades mecânicas da pele após queimaduras, CLARK *et al.* (1987 e 1996) não dividem os pacientes em grupos conforme o tipo de tegumento. Referem-se à casuística como “pacientes com cicatrizes hipertróficas”, seja quando ocorreu restauração da área queimada ou se houve a necessidade de enxertia de pele para o seu tratamento.

O tratamento cirúrgico precoce nem sempre pode ser proporcionado aos pacientes na fase aguda, por falta de condições clínicas ideais ou deficiência de áreas doadoras (PEACOCK; COHEN, 1990). Por estas razões, é freqüente a evolução das queimaduras com cicatrizes hipertróficas, mesmo nos casos tratados com enxertos de pele. As diferentes evoluções locais possíveis após queimaduras são enquadradas sob a denominação geral “tegumento resultante pós-queimadura”, termo bem definido por MARIANI *et al.* (1995).

Observamos nos pacientes acompanhados alta prevalência de contratura tecidual e diminuição da extensibilidade cutânea. Um fator que pode ter contribuído para esta observação nesta casuística foi a predominância (87%) de fototipos cutâneos IV, V e VI (ANEXO I), os quais, de acordo com POWNELL; ROHRICH (1998), evoluem mais freqüentemente com cicatrizes hipertróficas.

Restringimos a análise aos pacientes com queimaduras com mais de dois anos de evolução, pelo fato de ser este o final do período no qual se observa involução espontânea devido à maturação do processo cicatricial. Até este período, o tratamento convencional deve ser realizado através de terapia pressórica contínua com malhas elásticas (CLARK *et al.*, 1987 e 1996; PEACOCK; COHEN, 1990; POH-FITZPATRICK, 1992; HOPKINSON *et al.*, 1997; POWNELL; ROHRICH, 1998).

O fator principal para a inclusão de pacientes neste estudo foi a insatisfação quanto à qualidade do tegumento resultante da queimadura,

independente da profundidade original da lesão, da realização de cirurgias reparadoras prévias no local, ou do fototipo cutâneo segundo a reatividade à irradiação solar.

Apesar de diversos autores não dividirem os pacientes por tipo de tegumento, JORGENSEN *et al.* (1993) demonstraram que a utilização de enxertos cutâneos durante o tratamento inibe em algum grau a contração cicatricial do leito receptor, afetando inclusive sítios à distância do enxerto, com diminuição da força tênsil. A fim de identificar possível diferença na resposta ao tratamento, os pacientes foram divididos em grupos segundo o tipo de tegumento, restaurado ou com a presença de enxertos de pele. Este tipo de comparação não foi utilizado anteriormente.

Como a manutenção dos efeitos benéficos do tratamento tópico é conseguida com a adesão prolongada e aplicação regular dos produtos com agentes ativos e fotoprotetores, deve haver motivação para o uso de cremes domiciliares e retornos periódicos. Concordamos com CLARK III (1996), em que o estabelecimento de boa relação médico-paciente é importante a fim de se obter o melhor resultado do método, dentro de suas limitações. No caso das crianças, foram envolvidos ativamente pais ou responsáveis e professores. Durante o período do estudo, os pacientes utilizaram os produtos da maneira correta, e compareceram aos retornos agendados.

A diminuição da secreção dos lípides do manto hidro-lipídico pela camada granular da epiderme e o número diminuído ou mesmo ausente de

glândulas sebáceas no tegumento resultante pós-queimadura levam à necessidade de aplicação de emolientes tópicos. O aumento da emoliência colabora também com a diminuição do prurido (POH-FITZPATRICK, 1992). A emoliência fornecida pelos produtos utilizados poderia ser uma das possíveis explicações para a adesão dos pacientes ao tratamento tópico. Da mesma forma, o produto utilizado neste estudo para a higienização da pele, de pH neutro e ausência de componentes detergentes, é indicado para pele sensível por não remover o manto hidro-lipídico.

Frente à maior susceptibilidade do tegumento pós-queimadura a agentes irritantes, assinalada por POH-FITZPATRICK (1992), preferimos a utilização de produtos formulados em farmácias de manipulação, controlando a quantidade dos agentes, o veículo e a concentração, evitando a presença de conservantes e perfumes, que poderiam interferir no estudo.

O veículo da tretinoína foi creme não oleoso, que apresentou boa tolerância quando utilizado no tegumento pós-queimadura anteriormente (MAIO *et al.*, 1999a, 1999b; UENO *et al.*, 2000). Formulações de tretinoína em creme são bem toleradas por pacientes de pele sensível segundo LEYDEN (1998). Devido à propriedade fotolábil da tretinoína (WEBSTER, 1998), optou-se pela aplicação noturna.

Formulações de ácido glicólico para uso domiciliar devem ter o pH semi-neutralizado (CLARK III, 1996). O ácido glicólico formulado em gel-

creme, semi-neutralizado com pH entre 3,6 e 4,0, também já havia sido bem tolerado por pacientes com seqüelas de queimadura anteriormente (MAIO *et al.*, 1999a e 1999b; UENO *et al.*, 2000).

Tanto o ácido glicólico como a tretinoína são utilizados no tratamento tópico cutâneo em situações clínicas variadas, destacando-se o fotoenvelhecimento, a acne, os distúrbios de queratinização e de pigmentação (CLARK III, 1996; DINARDO *et al.*, 1996; WANG *et al.*, 1997; WEBSTER, 1998; KANG; VOORHEES, 1999). Estes agentes têm comprovadamente múltiplos efeitos biológicos na pele, tais como a proliferação e a diferenciação dos queratinócitos da camada basal com aumento da espessura epidérmica, compactação do estrato córneo, eliminação de displasias e atipias microscópicas, diminuição ou dispersão dos grânulos de melanina, e modulação da síntese de matriz extracelular pelos fibroblastos. Os efeitos dérmicos são mais evidentes com a tretinoína (BERARDESCA *et al.*, 1990; WEINSTEIN *et al.*, 1991; KLIGMAN *et al.*, 1993; VARANI *et al.*, 1994; KLIGMAN *et al.*, 1996; DITRE *et al.*, 1996; DINARDO *et al.*, 1996; MOY *et al.*, 1996; BHAWAN, 1998, HUMPHRIES *et al.*, 1998).

O efeito em cicatrizes, no entanto, carece de estudos mais amplos. JANSSEN DE LIMPENS (1980) sugeriu pela primeira vez a possibilidade do tratamento tópico em cicatrizes hipertróficas ou queloideanas, com solução de tretinoína 0,05%. Relatou melhora da coloração e diminuição na altura das cicatrizes após três meses de uso diário. Seu protocolo de tratamento foi

reproduzido por HANSEN (1979) no tratamento de cicatrizes hipertróficas pós-cirúrgicas ou pós-queimaduras com resultados semelhantes. HARRIS *et al.*, em 1991, relatou caso de paciente com pigmentação racial na qual a aplicação diária de tretinoína a 0,05% promoveu grande melhora em cicatrizes secundárias à acne, com aumento da elasticidade cutânea. Apesar dos resultados favoráveis descritos, não encontramos outras séries clínicas de utilização de tretinoína em cicatrizes hipertróficas ou seqüelas cicatriciais pós-queimaduras.

A atuação benéfica do ácido glicólico em cicatrizes de acne já havia sido descrita como discreta e lenta. O tratamento prolongado com ácido glicólico poderia promover espessamento da derme melhorando cicatrizes atróficas (WANG *et al.*, 1997).

O tratamento combinado com tretinoína e ácido glicólico melhora casos de acne e fotoenvelhecimento mais que cada um dos agentes isoladamente. É freqüentemente utilizado no preparo da pele para a realização de esfoliação química. O uso combinado permite que sejam utilizadas doses menores de cada um dos agentes ácidos, diminuindo os efeitos colaterais (KLIGMAN *et al.*, 1996, COLEMAN III; BRODY, 1997; APPA, 1999). A potencialização da ação de vários agentes através da associação de ácido glicólico é descrita. A aplicação tópica diária de tretinoína a 0,05% combinada a ácido glicólico a 20% no tratamento de estrias aumenta significativamente o conteúdo de elastina da derme, efeito não observado quando o ácido glicólico é associado ao ácido L-ascórbico a 10%. A

associação é método eficiente, seguro e aplicável a pacientes de todos os fototipos cutâneos segundo ASH *et al.* (1998).

O tratamento com tretinoína e ácido glicólico pode ser combinado a agentes clareadores, como ácido kójico ou hidroquinona, potencializando o efeito de clareamento em hiperpigmentações (GARCIA; FULTON, 1996; MAIO *et al.*, 1999b; UENO *et al.*, 2000).

A associação de agentes ácidos e clareadores para melhora das características do tegumento pós-queimadura está sendo utilizada no Grupo de Medicina Estética da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do HC-FMUSP desde 1996. A associação de tretinoína a 0,025%, ácido glicólico a 10% e hidroquinona a 4% promoveu clareamento significativo de lesões hiperpigmentadas pós-queimaduras em adultos após seis meses (UENO *et al.*, 2000). Em crianças até 12 anos, a associação de tretinoína a 0,01%, ácido glicólico a 5% e ácido kójico a 2% apresentou resultados semelhantes, porém com grau de clareamento menos evidente quando comparado aos resultados dos adultos (MAIO *et al.*, 1999b). A associação de tretinoína e ácido glicólico foi também utilizada no tegumento pós-queimadura como preparo para esfoliação química superficial com ácido glicólico (MAIO *et al.*, 1999a).

A concentração de ácido glicólico em formulações para uso domiciliar pode variar de 4 a 20%. Esta concentração pode ser titulada de acordo com a tolerância do paciente. CLARK III (1996) sugere a concentração de 4%

nos casos de pele sensível, e 8 a 10% nos demais tipos de pele. Concentrações elevadas podem causar epidermólise, hiperpigmentação pós-inflamatória e irritação da pele com maior frequência (WANG *et al.*, 1997).

A concentração da tretinoína em produtos domiciliares pode variar de 0,01% a 0,1% segundo diversos autores. A concentração de 0,025% está próxima ao pico da curva de dose-resposta da tretinoína para o fotoenvelhecimento, com menor incidência de irritação ou dermatite. A dose ideal para cada paciente pode ser aumentada gradativamente de acordo com a tolerância (KANG *et al.*, 1996; KANG; VOORHEES, 1999).

Em estudos prévios com pacientes adultos portadores de seqüelas de queimadura foi utilizada a concentração da tretinoína a 0,025%. Em alguns pacientes esta concentração demorava a apresentar resultados clínicos, talvez em decorrência da baixa penetração do produto através do estrato córneo, espesso e desorganizado (UENO *et al.*, 2000). Os demais estudos clínicos realizados em cicatrizes hipertróficas utilizaram concentração de tretinoína a 0,05% (HANSEN , 1979; JANSSEN DE LIMPENS, 1980; HARRIS *et al.*, 1991).

Em razão do fototipo cutâneo dos pacientes tratados e da sensibilidade do tegumento pós-queimadura, foram utilizadas concentrações dos agentes ácidos em níveis intermediários. A concentração da tretinoína foi aumentada nos adultos para 0,05%, e a concentração do ácido glicólico diminuída

para 7%, considerando os efeitos biológicos da tretinoína, conforme já descritos, mais evidentes, quando comparados aos do ácido glicólico.

Pela característica delicada da pele da criança e ausência de experiência com tratamento tópico na faixa etária pré-adolescente, as concentrações dos ácidos utilizados nas mesmas foram menores. As concentrações utilizadas neste estudo para as crianças já haviam sido utilizadas em estudos prévios, e foram eficientes na obtenção de clareamento (MAIO *et al.*, 1999b).

A faixa etária escolhida para aumento da concentração dos ácidos, a partir de 13 anos, corresponde ao início da fase de dentição permanente (ANDO; FRIGGI, 1991) e ao início da adolescência. Nesta mesma faixa etária, segundo BEHRENTS (1993), o desenvolvimento facial é reduzido. A constatação de que crianças que sofreram queimaduras faciais podem evoluir com alterações do padrão normal de crescimento da mandíbula e da maxila (FRICKE *et al.*, 1996) sugere possível benefício adicional da melhora da qualidade do tegumento facial nesta fase, de acordo com a teoria das matrizes funcionais (MOSS; SALENTIJN, 1969).

O tratamento tópico incluiu a utilização de loções com filtro solar com fator de proteção UVA e UVB, em veículo não oleoso. Este produto pode ser formulado em frascos com pequenas quantidades, permitindo que o paciente carregue-o consigo durante o dia, reaplicando a cada três a quatro horas.

A sensibilidade ao sol da pele sob tratamento tópico é assunto controverso. De acordo com WEBSTER (1998), a tretinoína não é agente

fototóxico, e não altera a sensibilidade da pele à irradiação UVB. Retinóides são indicados para melhorar condições clínicas tais como hiperpigmentação pós-inflamatória em negros, discromia em orientais e melasma. A tolerância em negros e asiáticos é boa (BERARDESCA *et al.*, 1990; WEINSTEIN *et al.*, 1991; BULENGO-RANSBY *et al.*, 1993, HUMPHRIES *et al.*, 1998; BHAWAN, 1998; KANG; VOORHEES, 1999).

Apesar da possível hiperpigmentação pós-inflamatória durante tratamento com ácido glicólico (CLARK III, 1996; GARCIA; FULTON, 1996; WANG *et al.*, 1997), vários autores asseguraram a possibilidade de utilização em pacientes com fototipos cutâneos variados, como populações asiáticas, desde que acompanhados de fotoproteção adequada (WANG *et al.*, 1997).

Por outro lado, segundo WELSH *et al.* (1999), a tretinoína pode aumentar o número de melanócitos ativados na epiderme em duas a três vezes, e torná-los mais sensíveis especificamente à irradiação UVB, induzindo melanogênese. Estas controvérsias demonstram que a modulação da tretinoína na ativação dos melanócitos é complexa, e parece ser dependente do estado de ativação pré-tratamento, ativando melanócitos em repouso, mas reduzindo a melanogênese em células pigmentares que já estejam maximamente estimuladas.

Por estas razões, há unanimidade em que o tratamento com tretinoína e/ou ácido glicólico deve ser sempre combinado a fotoprotetores a fim de reverter o dano dérmico e evitar a hiperpigmentação. A exposição solar

também deve ser desestimulada. Loções fotoprotetoras eficientes devem absorver tanto a irradiação UVA como a UVB (LEYDEN, 1998). Segundo LOWE (1998), o FPS indicado para uso diário em pacientes de fototipos I e II deve ser 15, enquanto para os demais fototipos FPS entre 8 e 10 seria suficiente. Para a obtenção de FPSs elevados são necessários na formulação agentes bloqueadores físicos, compostos de partículas maiores, sendo muitas vezes comedogênicos. Neste estudo foi utilizado FPS 15 (UVA e UVB) independente do fototipo cutâneo. Consideramos este fator eficiente, seguro, e não comedogênico quando manipulado em loção não oleosa.

O efeito adverso mais comum da tretinoína tópica é a irritação cutânea local temporária ou “dermatite por retinóides”, caracterizada por eritema, descamação, ressecamento e prurido (WEINSTEIN *et al.*, 1991; KANG; VOORHEES, 1999). Outros efeitos incluem exacerbação temporária leve das pústulas de acne após uma a duas semanas de uso, hiperpigmentação e aumento de telangiectasias (HARRIS *et al.*, 1991; WEBSTER, 1998; PERSSONELLE, 2000). Efeitos adversos do ácido glicólico são semelhantes, incluindo sensação de queimação, epidermólise e hiperpigmentação pós-inflamatória (CLARK III, 1996; GARCIA; FULTON, 1996; WANG *et al.*, 1997).

A frequência de sinais clínicos de dermatite nos 47 pacientes tratados foi de 10,6% (cinco pacientes), sendo quatro casos de eritema (8,5%), um com descamação (2,1%), e um caso com sensação de ardência (2,1%). A

distribuição foi semelhante nos dois tipos de tegumento, três destes casos possuíam enxertos na área tratada e dois, tegumento restaurado. Tais eventos foram manejados com interrupção temporária da utilização das formulações com ácidos e re-introdução após a melhora clínica. Nenhum caso necessitou interrupção definitiva do tratamento. Complicações como queimaduras, acne, hipersensibilidade ou hiperpigmentação pós-inflamatória não foram observadas em nenhum paciente.

Apesar da existência de estudos que demonstraram a absorção sistêmica de apenas 1% da tretinoína aplicada topicamente, a comprovada teratogenicidade de retinóides sistêmicos contra-indica o tratamento durante o período gestacional. Esta conduta é unânime, pois nenhuma das indicações clínicas habituais oferece morbi-mortalidade para a mãe ou o feto (KOCHHAR; CHRISTIAN, 1997; WEBSTER, 1998).

Desde o início dos trabalhos do grupo com pacientes queimados, a manobra de apreensão bi-digital após tratamento com tretinoína e ácido glicólico demonstrava aumento da extensibilidade da prega cutânea das áreas tratadas. Este achado era percebido por médicos e pacientes, e motivou a realização do presente estudo.

Técnicas de pontuação para a avaliação clínica foram utilizadas em trabalhos anteriores (MAIO *et al.*, 1999a e 1999b). São as mais simples, porém com maior dificuldade de padronização e reprodutibilidade segundo MARKS; EDWARDS (1992).

Diversos estudos abordando as propriedades das cicatrizes ou seqüelas cicatriciais pós-queimaduras caracterizam o tegumento qualitativamente pela coloração, maciez (textura, flexibilidade), ou espessura, porém CLARK *et al.* (1987 e 1996) têm ressaltado a importância da utilização de medidas objetivas das propriedades mecânicas, por meio de aparelhos como o extensômetro linear, ou o aparelho para medição da elasticidade cutânea por sucção (KRUSCHE; WORRET, 1995). O custo elevado destes aparelhos, e a necessidade de treinamento específico para a obtenção e interpretação dos dados, não permitiu sua utilização até o presente momento.

A diminuição progressiva da abertura bucal, nos casos de lesão dos tecidos adjacentes à comissura oral e sulco naso-labial, pode levar à disfunção oral (PLANAS *et al.*, 1999). TOLEDO (2001) constatou, em sua casuística de pacientes queimados, 92,3% com alteração na mastigação, 69,3% com prejuízo na deglutição e 38,5% com redução da qualidade vocal.

Segundo CERVEIRA NETTO *et al.* (1995) e LIMA (1995), nos casos de limitação da abertura bucal, a manobra bi-digital com tração forçada da mandíbula permite diferenciar entre disfunção originada na ATM ou nos tecidos de partes moles. Não se verificou se a restrição cutânea poderia causar algum grau de restrição funcional definitiva da ATM, nem em quanto tempo.

A utilização do paquímetro digital simplificou a leitura das distâncias, e a padronização do método. No presente estudo, a distância inter-

dentária (D), ou inter-incisal, correspondeu à medida da abertura bucal máxima utilizada na literatura (SHEPPARD; SHEPPARD, 1968; INGERVALL, 1970, WOOD; BRANCO, 1979; COX; WALKER 1997). Não foi adicionado o valor da sobre-mordida, a medida da borda incisal dos incisivos centrais mandibulares até a linha atingida pela borda incisal dos incisivos centrais maxilares em oclusão, porque tornaria a medida mais complexa, menos prática e mais sujeita a variações, sem qualquer benefício de informação quanto ao tratamento proposto na pele. Também MEZITIS *et al.* (1989) consideraram importante a abertura funcional da boca, e não a distância percorrida pela mandíbula. Neste estudo, os pacientes acompanhados não apresentavam patologias ou alteração da ATM.

A variação da abertura bucal entre indivíduos é grande. O critério de variação normal da abertura bucal varia entre 35 e 68mm (SHEPPARD; SHEPPARD, 1968; INGERVALL, 1970; WOOD; BRANCO, 1979; COX; WALKER, 1997; TOLEDO, 2001).

Alguns autores avaliaram a abertura bucal em crianças saudáveis. Para INGERVALL (1970), a média da abertura bucal em crianças de sete anos foi de 46,4mm, enquanto em crianças de 10 anos e adultos do sexo feminino foi de 51mm, sugerindo que aos 10 anos já são atingidos valores definitivos. AGERBERG (1974) demonstrou ainda que, aos seis anos, o valor da abertura bucal máxima atingiu entre 75 e 85% do valor da fase adulta.

Em estudo com medidas da abertura bucal em pacientes com seqüelas de queimaduras faciais, TOLEDO (2001) constatou valores menores que 35mm em 46,2% da sua casuística. Os demais apresentavam abertura bucal aceitável, com funções estomatognáticas fisiologicamente ativas, porém não necessariamente eficientes em grande parte dos adultos avaliados. Após tratamento fonoaudiológico com manobras isométricas para alongamento dos feixes musculares faciais, observou aumento da abertura bucal e recuperação funcional em adultos e crianças mesmo em casos de queimaduras faciais com mais de 10 anos de evolução.

Na presente casuística, a medida inter-incisal inicial média da abertura bucal nas 30 crianças de seis a 12 anos foi de $41,56 \pm 7,03\text{mm}$ (dados não apresentados separadamente). Esta mesma medida nos adultos, ou seja, pacientes com 13 anos ou mais, foi de $38,38 \pm 6,48\text{mm}$. Os dados encontrados coincidem com a conclusão de TOLEDO (2001), de que a abertura bucal nas crianças com seqüelas de queimaduras peri-orais é semelhante à de adultos, dentro de valores aceitáveis, apesar de não ideais.

Pelo fato de o tempo de seguimento ser curto, de três meses, foram reunidos neste estudo tanto crianças a partir de seis anos de idade como adultos. Foi considerado que neste período de tempo não haveria influência de eventual crescimento ósseo na medida da abertura bucal.

A observação clínica de pacientes com seqüelas de queimaduras peri-orais sugere que a pele, quando hipertrófica e inelástica, limita a abertura plena da boca. No estado de abertura bucal máxima, a distância entre os lábios às vezes encontra-se rígida e constricta, porém na maioria dos casos a musculatura da mímica facial pode ainda promover aumento adicional da abertura bucal, sem alteração significativa da medida anterior.

A abertura inter-incisal (D) reflete a excursão da ATM. Este parâmetro não havia sido utilizado anteriormente para a avaliação de tratamento cutâneo. Com a preocupação de avaliar o efeito do tratamento na qualidade do revestimento cutâneo, foi medida a distância inter-labial, denominada L, que supostamente poderia ser mais sensível em detectar alterações sutis das propriedades das partes moles da região peri-oral, incluindo a pele e a excursão da musculatura da mímica facial, em pacientes sem patologias da ATM.

No estado estático inicial de abertura bucal máxima para a medida de D é atingido determinado grau de tensão cutânea às custas da ação dos músculos pterigóide lateral, digástrico, milo-hióideo e gênio-hióideo (FERNER; STAUBESAND, 1984). A tração adicional da musculatura da mímica proporciona nova força de tensão dinâmica permitindo maior extensibilidade cutânea, conforme o conceito discutido por THACKER *et al.* (1977). Esta propriedade da pele provavelmente explica a medida L ter sido quase sempre maior do que a D, especialmente após o tratamento.

A medida inter-labial pode se alterar pela contribuição da mímica facial em diferentes graus para a abertura da boca, diferente da medida interdentária, baseada em parâmetros ósseos. Por isso, qualquer medida registrada, tanto para D como para L, foi sempre a média de três medidas em cada sessão, diminuindo o erro e a variação do método. MEZITIS *et al.* (1989) e COX; WALKER (1997) registraram a média de duas medidas em cada sessão, enquanto AGERBERG (1974) e WOOD; BRANCO (1979) consideram como valor final a média de três medidas, e INGERVALL (1970) a média de quatro medidas da abertura bucal. Este último não encontrou diferenças sistemáticas entre medidas realizadas em ocasiões diferentes, considerando a técnica de medida com paquímetro precisa. Todos são conformes em referir tendência a ligeiro aumento em medidas sucessivas, reforçando a necessidade de múltiplas determinações.

A análise das médias da abertura bucal D e L dos grupos revelou, em ambos os tipos de tegumento, que os grupos não tratados apresentaram valores iniciais e finais semelhantes. Já nos grupos tratados, houve tendência para aumento da média final em relação à inicial.

A apresentação do valor da média do grupo com intervalo de confiança não tem valor estatístico, devido à grande variação individual entre os pacientes (WOOD; BRANCO, 1979). A fim de eliminar estas variações e permitir a comparação entre os grupos, criou-se o índice de variação da abertura bucal dividindo-se, para cada variável D ou L, a diferença entre a abertura bucal final e

a inicial pela abertura inicial de cada paciente. Os índices calculados transformam as medidas iniciais e finais em um valor único, que mede a variação proporcional da abertura bucal. Desta forma, os dados foram normalizados, permitindo a inclusão de pacientes de idade, sexo e tegumento diferentes. O índice de variação da abertura bucal não tem unidade de medida, sendo número absoluto. Se a medida final foi menor que a inicial, o índice foi negativo, enquanto que, se houve aumento, o índice foi positivo, não importando o estado original da abertura bucal (BERQUÓ *et al.*, 1981).

A análise estatística demonstrou aumento significativo das medidas D e L nos pacientes submetidos ao tratamento, tanto no grupo com tegumento restaurado quanto enxertado, quando comparados aos respectivos controles.

A comparação dos grupos controle com tegumento restaurado ou enxertados entre si, com nível de significância de 1%, indicou não haver diferença entre os mesmos quanto à variação da abertura bucal neste período de avaliação.

Da mesma forma, a comparação entre os grupos submetidos ao tratamento tópico demonstrou que os índices de variação das medidas D e L após três meses aumentaram igualmente nos pacientes com pele restaurada ou com pele enxertada.

A comparação entre as variáveis D e L foi realizada apenas no grupo submetido ao tratamento, reunindo-se os grupos TR e TE. A utilização dos

índices de variação, novamente, permitiu a normalização dos dados e comparação entre as variáveis, independente de fatores individuais dos pacientes. A comparação das variáveis D e L entre si não foi realizada nos pacientes do grupo controle devido ao baixo valor dos índices de variação nestes grupos. O índice de variação da medida da abertura bucal L após três meses de tratamento foi significativamente maior que o valor da variação da medida D. Aparentemente, L foi mais sensível na representação da evolução clínica da qualidade do tegumento pós-queimadura após o tratamento. Baseados nesta observação, sugerimos a utilização da medida inter-labial (L) como medida complementar à medida inter-dentária para avaliação do tratamento tópico cutâneo no tegumento pós-queimadura, apesar da maior variação na tomada da medida. Este fator é diminuído quando se realiza a média de três medidas por sessão.

O tratamento tópico do tegumento resultante pós-queimadura é uma área de atuação coadjuvante no tratamento destes pacientes, e deve crescer com a descoberta de novos princípios ativos e agentes. Estudos rigorosos fazem-se necessários a fim de elucidar os mecanismos de ação destes princípios e suas conseqüências na ultra-estrutura e fisiologia cutâneas.

O fenômeno da fibroplasia na reparação tecidual tem controle rígido e complexo. A quebra nesta regulação é observada em patologias como a cicatrização hipertrófica, que resulta em alterações das propriedades físicas (CONVERSE; ROBB-SMITH, 1944; MARIANI *et al.*, 1995; CLARK, 1999). A

remodelação do colágeno depende de síntese continuada e catabolismo, processos que devem estar em equilíbrio (CLARK, 1999). O metabolismo aberrante das proteoglicanas é fator significativo contribuindo para as alterações das propriedades físicas das cicatrizes hipertróficas, e a maturação das cicatrizes pós-queimaduras é dependente do retorno às proporções relativas de proteoglicanas características da pele normal (SCOTT *et al.*, 1996). Este desequilíbrio, por sua vez, causa desorganização das fibrilas colágenas (GARG *et al.*, 1996).

A possibilidade de atuação farmacológica no processo de cicatrização é estudada há décadas (PEACOCK, 1981a e 1981b; MIRANDA; DONATI, 1983). A aplicação de triancinolona intra-lesional, droga mais utilizada, resulta em inibição da síntese de glicosaminoglicanas pelos fibroblastos, levando à diminuição da viscosidade e volume de quelóides (KRUSCHE; WORRET 1995; HIRSHOWITZ *et al.*, 1998). Por outro lado, o uso continuado ou em grandes áreas pode causar supressão do eixo hipófise-adrenal (POH-FITZPATRICK, 1992).

Estudos aparentemente contraditórios quanto aos efeitos da tretinoína no metabolismo do colágeno e das glicosaminoglicanas terminam por chegar à conclusão, compartilhada por diversos autores, de que a tretinoína apresenta efeito modulador na fisiologia cutânea, no qual o estado cutâneo prévio ao tratamento influencia a atividade biológica observada (KLIGMAN *et al.*, 1993 e 1996; VARANI *et al.*, 1994; BHAWAN, 1998).

A aplicação da tretinoína estimula diferencialmente nos fibroblastos diversas vias na síntese protéica de matriz dérmica. No tecido cicatricial, é possível que, de maneira semelhante à observada após compressão de áreas hipertróficas, seja favorecida a atividade da collagenase, permitindo a remodelação da cicatriz, devido à ausência dos estímulos inflamatórios intensos da fase aguda da queimadura no sentido de fechamento da ferida. Uma das questões que se levantam é se este novo estado da matriz é definitivo, ou se ocorre reversão após a parada do tratamento.

Consideramos atualmente que mesmo pacientes ainda em fase de cirurgias reconstrutivas podem se beneficiar com o tratamento cutâneo. Concordamos com JENKINS; HENKE (1993), que o clareamento das cicatrizes e melhora da textura proporcionados pelo tratamento tópico podem promover secundariamente aumento da auto-estima, ajudando a reintegrar os pacientes ao convívio social.

6. *Conclusões*

- Pacientes com seqüela de queimadura peri-oral, após tratamento tópico combinado com tretinoína e ácido glicólico por três meses, apresentaram aumento significativo da abertura bucal máxima, quando comparados a pacientes não tratados.

- O aumento da abertura bucal em resposta ao tratamento tópico combinado com tretinoína e ácido glicólico foi semelhante nos grupos de pacientes com tegumento restaurado ou com enxertos.

- A medida da distância inter-labial foi mais sensível do que a da distância inter-dentária na avaliação da variação da abertura bucal de pacientes com seqüela de queimadura tratados com tretinoína e ácido glicólico tópicos por três meses.

7. *Anexos*

ANEXO A

CLASSIFICAÇÃO DE FOTOTIPOS CUTÂNEOS CONFORME A REATIVIDADE DA PELE À IRRADIAÇÃO SOLAR

Fototipo cutâneo	Cor da pele constitucional (não exposta)	Sensibilidade após exposição à IUV	Queima	Bronzeia
I	Branco pálido	Extremamente sensível	Sempre, muito facilmente	Nunca
II	Branco	Muito sensível	Freqüentemente, facilmente	Pouco, com dificuldade
III	Branco	Moderadamente sensível	Às vezes, moderadamente	Moderada e uniformemente
IV	Bege ou moreno claro	Pouco sensível	Raramente, pouco	Moderadamente, com facilidade
V	Moreno claro ou médio	Minimamente sensível	Muito raramente	Facilmente (moreno escuro)
VI	Moreno escuro ou negro	Nada sensível	Nunca	Facilmente (negro)

ANEXO B

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS – FMUSP
DISCIPLINA DE CIRURGIA PLÁSTICA
SETOR DE MEDICINA ESTÉTICA**

**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
(Resolução número 01 de 13/06/1988 – CNS)**

Através do presente termo, eu ..... RG ....., autorizo o tratamento ....., proposto pela equipe de Medicina Estética da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fui informado (a) quanto às limitações dos resultados que o tratamento pode oferecer, inclusive que os processos biológicos tais como cicatrização, inflamação, reparação tecidual, absorção, não podem ser totalmente controlados pela Medicina atual. Estou ciente da possível ocorrência de complicações inerentes aos procedimentos, que independem da habilidade, perícia, prudência e diligência da equipe médica.

Autorizo a realização de investigações clínicas, procedimentos cirúrgicos e anestésicos que se fizerem necessários no processo de diagnóstico e tratamento, consciente de que a equipe médica atuará dentro de limites instituídos no Código de Ética Médica.

Autorizo, também, o uso de minha imagem (vídeo, fotografias) para divulgação em eventos científicos, publicações e informes (inclusive Internet) nas áreas médica e paramédica, em data oportuna. Entendo, por fim, que os procedimentos realizados não implicam em garantia de resultado.

Por haver compreendido e estar de pleno acordo com a essência deste termo, subscrevo,

Nome do Paciente ou Responsável Legal: .....

RG: .....

Assinatura: .....

Testemunha:

Nome: .....

RG: .....

Assinatura: .....

São Paulo, ... de ..... de .....

ANEXO C

DESCRIÇÃO E COMPONENTES DAS FORMULAÇÕES

Creme Noturno – emulsão não-iônica O/A à base de álcool cetoestearílico e álcool cetoestearílico etoxilado, contendo monoestearato de glicerila, ácido esteárico, glicerídeos de coco, propilenoglicol, esqualano, glicerina, etoxidiglicol, ciclometicona, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, fenoxietanol. Ativo: tretinoína em concentração 0,01 - 0,05%.

Creme Diurno – gel-creme, sendo a emulsão com fase aquosa à base de hidroxietilcelulose e a fase oleosa com derivados de silicone, ésteres graxos de espalhamento (caprato e caprilato de coco), triglicerídeos cáprico e caprílico. Ativo: ácido glicólico em concentração 5 - 7% semi-neutralizado com base fraca, aminometilpropanol ou trietanolamina.

Fotoprotetor FPS 15 (Ampla espectro UVA-UVB) – emulsão polimérica O/A resistente à água, à base de polímero carboxivinílico e crospolímero de acrilato/ acrilato de alquila C10-C30, contendo, como absorvedor UVA, butil metoxidibenzoilmetano (avobenzona); como absorvedor UVB, metoxicinamato de octila; como co-absorvedor UVB, octocrileno. Agentes emolientes, umectantes e/ou de espalhamento: caprilato e caprato de coco, glicerídeos de coco, ciclometicona (silicone volátil), glicerina, acetato de tocoferila (vitamina E acetato - 0,25%), ácido hialurônico (0,45%). Sistema conservante: metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, fenoxietanol. Faixa de pH: 5,5 – 6,5. Índice de Proteção UVB – 93%.

ANEXO D

ABERTURA BUCAL – SEQÜELA DE QUEIMADURA

PROTOCOLO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

NOME: ..... SEXO: ( ) M ( ) F
 DOC. IDENTIDADE: ..... RGHC: .....
 RGAMB: .....
 DATA NASCIMENTO: ...../...../..... IDADE: .....
 ENDEREÇO: ...../.....
 CIDADE: ..... UF: .....
 CEP: .....
 TELEFONE: ( ) .....
 RESPONSÁVEL: ..... SEXO: ( ) M ( ) F
 DOC. IDENTIDADE: ..... PARENTESCO: .....
 DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
 ENDEREÇO: .....
 CIDADE: ..... UF: .....
 CEP: .....
 TELEFONE: ( ) .....

TERMO DE CONSENTIMENTO: ( ) OK
 ( ) NÃO ENCONTRADO – EXCLUIR O PACIENTE

ANAMNESE

FOTOTIPO: ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( ) V ( ) VI

TEMPO DE QUEIMADURA: .....anos

TIPO DE TEGUMENTO: ( ) Somente Restaurada (R)
 ( ) Presença de Enxertos (E)

TIPO DE TRATAMENTO: ( ) Controle (C)
 ( ) Tratamento (T). Concentração dos cremes:
 - ÁCIDO RETINÓICO (TRETINOÍNA): ( ) 0,01% ( ) 0,05%
 - ÁCIDO GLICÓLICO: ( ) 5% ( ) 7%

MEDIDAS (registrar a média de três medidas)

D: medida inter-dentária (incisivos centrais)

L: medida inter-labial

DATA		
D		
L		

REAÇÕES ADVERSAS E SINAIS CLÍNICOS DE DERMATITE

( ) Não
 ( ) Sim. TIPO: .....
 DATA: .....
 CONDUTA: .....
 EVOLUÇÃO: .....

ANEXO E
DADOS REFERENTES AOS PACIENTES DO GRUPO TR (Tratados com tegumento restaurado)

Protocolo	Paciente	Idade (anos)	Tempo de queimadura (anos)	Sexo	Di (mm)	Df (mm)	I _b	Li (mm)	Lf (mm)	I _L
TR1	ANK	42	40	F	47,7	44,0	-0,0774	38,8	39,4	0,0165
TR2	DCBS	22	17	F	40,0	42,6	0,0648	44,0	44,0	0,0005
TR3	DOS	9	2	M	30,0	32,0	0,0667	24,0	26,0	0,0833
TR4	EAM	15	7	F	35,0	35,9	0,0260	36,0	39,7	0,1024
TR5	FDS	14	4	M	30,2	37,6	0,2421	30,6	41,8	0,3678
TR6	GES	9	5	F	46,5	46,9	0,0093	47,6	48,9	0,0268
TR7	JÁ	6	3	F	33,8	37,6	0,1124	43,5	46,0	0,0575
TR8	JCAA	12	3	M	50,0	50,4	0,0072	40,0	42,3	0,0563
TR9	KLA	13	12	F	41,0	51,1	0,2467	45,0	51,9	0,1522
TR10	LLR	6	2	F	38,0	39,0	0,0263	40,0	45,0	0,1250
TR11	LNS	27	3	F	40,0	43,5	0,0875	52,0	56,5	0,0861
TR12	MAS	27	3	F	40,0	49,4	0,2338	51,0	51,3	0,0049
TR13	MLM	19	18	F	28,0	28,0	0,0000	33,0	34,0	0,0303
TR14	MM	23	22	F	40,0	41,0	0,0250	44,0	48,8	0,1095
TR15	RFS	7	5	M	38,6	39,7	0,0280	40,4	40,5	0,0012
TR16	ROS	8	3	M	37,0	39,0	0,0541	30,0	42,0	0,4000
TR17	RJ	18	2	F	28,0	34,2	0,2223	35,0	36,3	0,0370
TR18	RJ	11	3	M	42,0	42,0	0,0000	22,0	35,0	0,5909
TR19	SBS	13	4	M	28,0	29,8	0,0643	40,0	44,0	0,0989
TR20	SS	12	5	M	40,0	41,0	0,0250	20,0	40,0	1,0000
TR21	TPD	13	2	M	31,0	31,0	0,0000	42,0	46,0	0,0952
TR22	VCP	12	4	F	34,4	38,0	0,1042	31,6	48,6	0,5393

ANEXO F

DADOS REFERENTES AOS PACIENTES DO GRUPO TE (Tratados com enxertos)

Protocolo	Paciente	Idade (anos)	Tempo de queimadura (anos)	Sexo	Di (mm)	Df (mm)	I _b	Li (mm)	Lf (mm)	I _L
TE1	ANS	17	9	M	40,0	47,0	0,1750	50,0	51,5	0,0300
TE2	APA	17	12	M	41,0	52,1	0,2709	52,0	36,3	0,2205
TE3	AOS	17	11	M	32,3	35,5	0,0978	39,0	45,5	0,1667
TE4	ANP	9	2	F	53,6	50,2	-0,0649	51,9	54,3	0,0451
TE5	AVN	20	16	M	32,0	36,9	0,1531	30,0	36,5	0,2167
TE6	CAM	21	18	F	43,0	43,9	0,0209	37,0	38,2	0,0324
TE7	DAC	6	4	M	40,0	40,4	0,0102	30,0	33,0	0,1005
TE8	DDS	6	2	F	43,9	45,4	0,0333	36,6	41,6	0,1368
TE9	EEM	21	19	F	40,0	47,8	0,1943	42,0	51,5	0,2269
TE10	EJL	17	10	F	39,3	39,8	0,0121	38,3	49,4	0,2894
TE11	FIS	23	23	F	42,0	42,0	0,0000	30,0	38,0	0,2667
TE12	GNM	19	7	F	51,2	51,8	0,0112	41,0	51,1	0,2460
TE13	GS	11	9	F	50,0	50,3	0,0060	50,1	51,0	0,0186
TE14	IAC	46	23	F	37,0	36,4	-0,0162	23,0	31,0	0,3496
TE15	IES	34	28	F	44,4	43,7	-0,0167	46,4	48,8	0,0517
TE16	JHMS	10	5	M	36,0	39,0	0,0833	33,0	42,7	0,2927
TE17	JCM	10	9	M	32,0	32,8	0,0235	31,0	33,0	0,0652
TE18	JRS	17	10	F	29,0	30,0	0,0345	27,0	42,0	0,5556
TE19	KGC	15	10	F	31,0	35,0	0,1290	25,0	26,0	0,0400
TE20	MNS	45	5	F	43,6	44,7	0,0256	44,3	45,1	0,0190
TE21	MRP	27	26	F	44,1	53,1	0,2046	46,4	55,3	0,1910
TE22	PRS	12	7	M	40,1	48,3	0,2038	42,6	51,8	0,2183
TE23	RMS	20	17	M	44,0	45,0	0,0227	44,0	52,3	0,1894
TE24	SCMM	29	6	M	46,0	53,2	0,1573	44,0	47,8	0,0863
TE25	SSS	12	6	F	44,1	45,2	0,0231	43,9	47,8	0,0885

ANEXO G
DADOS REFERENTES AOS PACIENTES DO GRUPO CR (Controle com tegumento restaurado)

Protocolo	Paciente	Idade (anos)	Tempo de queimadura (anos)	Sexo	Di (mm)	Df (mm)	Io	Li (mm)	Lf (mm)	Il
CR1	AMP	9	3	F	53,7	57,5	0,0704	48,6	50,3	0,0346
CR2	CSL	15	10	M	50,0	49,1	-0,0190	50,3	50,1	-0,0040
CR3	ICN	46	18	F	30,8	27,6	-0,1035	32,6	31,7	-0,0267
CR4	JALP	10	9	M	53,7	51,3	-0,0458	59,8	63,8	0,0683
CR5	JCS	12	5	M	55,0	51,3	-0,0682	55,0	55,3	0,0056
CR6	LLA	13	4	F	35,7	32,6	-0,0872	30,5	30,8	0,0121
CR7	MBC	27	5	F	36,8	35,0	-0,0481	45,2	47,2	0,0427
CR8	MLMC	44	40	F	43,8	48,3	0,1018	43,4	43,4	-0,0012
CR9	RSA	7	7	M	42,0	41,5	-0,0119	50,0	50,5	0,0108
CR10	SCSS	21	14	F	36,8	35,9	-0,0245	38,2	37,8	-0,0105
CR11	VAD	12	2	F	42,4	46,2	0,0909	45,7	48,6	0,0644
CR12	AMP	12	6	F	37,6	38,8	0,0300	42,0	43,5	0,0352
CR13	LOM	45	9	F	39,3	39,2	-0,0038	38,3	36,8	-0,0384
CR14	DMB	11	6	M	45,7	46,8	0,0250	51,1	53,7	0,0513

ANEXO H

REFERENTES AOS PACIENTES DO GRUPO CE (Controle com enxertos)

Protocolo	Paciente	Idade (anos)	Tempo de queimadura (anos)	Sexo	Di (mm)	Df (mm)	I _b	Li (mm)	Lf (mm)	I _L
CE1	ACJ	17	12	M	51,0	48,8	-0,0424	62,0	61,4	-0,0097
CE2	AM.S	39	7	F	41,8	40,9	-0,0215	43,0	44,0	0,0233
CE3	CCM	6	2	M	35,1	34,1	-0,0276	27,8	27,9	0,0025
CE4	EC	8	4	F	37,9	38,5	0,0158	40,1	40,0	-0,0025
CE5	EMS	21	17	F	37,0	38,2	0,0319	37,0	38,2	0,0319
CE6	FSS	12	9	F	44,1	43,5	-0,0131	53,5	53,9	0,0073
CE7	GAB	34	8	F	43,8	45,4	0,0359	43,5	43,9	0,0071
CE8	LRS	15	7	F	35,4	34,8	-0,0169	39,8	39,9	0,0025
CE9	MMM	18	12	M	40,8	44,1	0,0809	42,5	42,3	-0,0047
CE10	MSC	45	12	F	35,0	38,7	0,1042	39,8	36,4	-0,0864
CE11	MVE	42	2	F	25,1	25,2	0,0040	20,7	22,8	0,1014
CE12	RSM	39	2	F	33,8	33,3	-0,0157	35,3	34,8	-0,0128
CE13	RVA	29	26	M	32,3	30,8	-0,0446	32,4	32,6	0,0040
CE14	TAAS	8	2	M	38,2	39,0	0,0209	40,3	43,1	0,0697
CE15	WJMPA	8	2	M	31,2	31,0	-0,0064	32,0	30,9	-0,0344
CE16	WAP	20	10	M	45,7	48,6	0,0644	51,1	50,3	-0,0160

ANEXO I

DISTRIBUIÇÃO DOS FOTOTIPOS CUTÂNEOS NA CASUÍSTICA

8. *Referências Bibliográficas*

---

1. ABERGEL, R.P.; MEEKER, C.A.; OIKARINEN, H.; OIKARINEN, A.I.;
UITTO, J. Retinoid modulation of connective tissue metabolism in
keloid fibroblast cultures. **Arch. Dermatol.**, v. 121, p. 632-5, 1985.
2. ADANT, J.; BLUTH, F.; JACQUEMIN, D. Reconstruction of neck burns.
A long-term comparative study between skin grafts, skin expansion
and free flaps. **Acta Chir. Belg.**, v. 98, p. 5-9, 1998.
3. AGERBERG, G. Maximal mandibular movements in children. **Acta
Odontol. Scand.**, v. 32(3), p. 147-59, 1974.
4. ANDO, T; FRIGGI, M.N.P. Aspectos odontológicos na infância. In:
MARCONDES, E. **Pediatria Básica**. São Paulo, Sarvier, 1991, v.
1, 8.ed., p.125-32.

5. APPA, Y. Retinoid therapy: compatible skin care. **Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.**, v. 12(3), p. 111-9, 1999.
6. ASH, K.; LORD, J.; ZUKOWSKI, M.; McDANIEL, D. Comparison of topical therapy for striae alba (20% glycolic acid/0.05% tretinoin versus 20% glycolic acid/ 10% L-ascorbic acid). **Dermatol. Surg.**, v. 24, p. 849-56, 1998.
7. BEHRENTS, R.G. Crescimento facial adulto. In: ENLOW, D.H. **Crescimento facial**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993. Cap. 16, p. 409-29.
8. BERARDESCA, E.; GABBA, P.; FARINELLI, N.; BORRONI, G.; RABBIOSI, G. In vivo tretinoin-induced changes in skin mechanical properties. **Br. J. Dermatol.**, v. 122, p. 525-52, 1990.
9. BERNARD, F.X.; PEDRETTI, N.; ROSDY, M.; DEGUERCY, A. Comparison of gene expression profiles in human keratinocyte mono-layer cultures, reconstituted epidermis and normal human skin; transcriptional effects of retinoid treatments in reconstituted human epidermis. **Exp. Dermatol.**, v. 11, p. 59-74, 2002.

10. BERQUÓ, E.S.; SOUZA, J.M.P.; GOTLIEB, S.L.D. **Bioestatística**. São Paulo. EPU. 1981. 1ª ed., Ca.p 10-12, p. 193-32.
11. BERTHEIM, U.; HELLSTRÖM, S. The distribution of hyaluroic in human skin mature, hypertrophic and keloid scars. **Br. J. Plast. Surg.**, v. 47, p. 483-9, 1994.
12. BHAWAN, J.; PALKO, M.J.; LEE, J.; LABADIE, R.R. Reversible histologic effects of tretinoin on photodamaged skin. **J. Geriatr. Dermatol.**, v. 3(3), p. 62-7, 1995.
13. BHAWAN, J. Short- and long-term histologic effects of topical tretinoin on photodamaged skin. **Int. J. Dermatol.**, v. 37, p. 286-92, 1998.
14. BORGOGNONI, L.; REALI, U.M. Intralesional hyaluronic acid treatment of pathological scar. **Ann. Plast. Surg.**, v. 38(3), p. 308-9, 1997.
15. BRODY, H.J. Skin response to chemical peeling. In: COLEMAN III, W.P.; LAWRENCE, N., ed. **Skin resurfacing**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998. Cap. 5, p. 37-44.

16. BROWN, J.B.; McDOWELL, F. Epithelial healing and the transplantation of skin. **Ann. Surg.**, v. 115(6), p.1166-81, 1942.
17. BULENGO-RANSBY, S.M.; GRIFFINTHS, C.E.M.; KIMBROUGH-GREEN, C.K.; FINKEL, L.J.; HAMILTON, T.A.; ELLIS, C.N.; VOORHEES, J.J. Topical tretinoin (retinoic acid) therapy for hyperpigmented lesions caused by inflammation of the skin in black patients. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, p. 1438-43, 1993.
18. CARVALHO, D.A.; MARIANI, U.; GOMEZ, D.S.; GEMPERLI, R.; FERREIRA, M.C. A study of the postburned restored skin. **Burns**, v. 25, p. 385-94, 1999.
19. CERVEIRA NETTO, H.; ARAÚJO, M.A.M.; REGO, M.A. Noções de ajuste oclusal. In: BARROS, J.J.; RODE, S.M. **Tratamento das disfunções craniomandibulares ATM**. São Paulo, Santos, 1995. Cap. 25, p. 71-92.
20. CLARK III, C.P. Alpha hydroxy acids in skin care. **Clin. Plast. Surg.**, v. 23(1), p. 1996.
21. CLARK, J.A.; CHENG, J.C.Y.; LEUNG, K.S.; LEUNG, P.C. Mechanical characterization of human postburn hypertrophic skin during pressure therapy. **J. Biomechanics**, v. 20(4), p. 397-406, 1987.

22. CLARK, J.A.; CHENG, J.C.Y.; LEUNG, K.S. Mechanical properties of normal skin and hypertrophic scar. **Burns**, v.22(6), p. 443-6, 1996.
23. CLARK, R.A.F. Mechanisms of cutaneous wound repair. In: FREEDBERG, E.M. et al. **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine**. 5. ed. McGraw-Hill, 1999. v.1, Cap. 27. p.326-41.
24. COLEMAN III, W.P.; BRODY, H.J. Advances in chemical peeling. **Dermatol. Clin.**, v. 15(1), p. 19-26, 1997.
25. CONVERSE, J.M.; ROBB-SMITH, A.H.T. The healing of surface cutaneous wounds: its analogy with the healing of superficial burns. **Ann. Surg.**, v. 120(6), p. 873-85, 1944.
26. COTTERILL, J.A. Social, psychological and psychiatric aspects of cosmetic use. In: BARAN, R.; MAIBACH, H.I. **Textbook of cosmetic dermatology**. London, Martin Dunitz, 1998. Cap. 61, p. 747-753.

27. COX, S.C.; WALKER, D.M. Establishing a normal range for mouth opening: its use in screening for oral submucous fibrosis. **Br. J. Oral. Maxill. Surg.**, v. 35, p. 40-2, 1997.
28. CUCÉ, L.C.; BERTINO, M.C.M.; SCATTONE, L.; BIRKENHAUER, M.C. Tretinoin peeling. **Dermatol. Surg.**, v. 27(1), p. 12-4, 2001.
29. DINARDO, J.C.; GROVE, G.L.; MOY, L.S. Clinical and histological effects of glycolic acid at different concentrations and pH levels. **Dermatol. Surg.**, v. 22, p. 421-4, 1996.
30. DITRE, C.M.; GRIFFIN, T.D.; MURPHY, G.F.; SUEKI, H.; TELEGAN, B.; JOHNSON, W.C.; YU, R.J.; VAN SCOTT, E.J. Effects of a-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 34(2), p. 187-95, 1996.
31. DUPUYTREN, J.F. **Traité théorique et pratique des blessure par armes de guerre**. Paris, J.B. Baillière, 1834. v. 1, p. 66.
32. ELSON, M.L. Treatment of striae distensae with topical tretinoin. **J. Dermatol. Surg. Oncol.**, v. 16, p. 267-70., 1990.

33. ENLOW, D.H. Faces. In: ENLOW, D.H. **Crescimento facial**.
Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990. Cap. 01, p. 1-23.
34. FERNER, H.; STAUBESAND, J. **Atlas de anatomia humana/**
Johannes Sobota. Trad. de FATTINI, C.A. e DANGELO, J.G. Rio
de Janeiro, Guanabara Koogan, 18ª ed., 1984. v. 1, p. 161-298.
35. FERRARO, E.F.; BOOZER, C.H.; WEINBERG, R. Correlation of the
maximal incisal opening with other variables. **Annals Dent.**, v.
43(2), p. 3-4, 1984
36. FITZPATRICK, T.B. Soleil et peau. **J. Médecine Esthétique**, v.2, n.7,
p.33, 1975.
37. FRICKE, N.B.; OMNELL, M.L.; DUTCHER, K.D.; HOLLENDER, L.G.;
ENGRAV, L.H. Skeletal and dental disturbances after facial burns and
pressure garments. **J. Burn; Care; Rehabil.**, v. 17, p. 338-45. 1996.
38. GALLO, R.L. Proteoglycans and glycosaminoglycans of skin. In:
FREDBERG, E.M. et al. **Fitzpatrick's Dermatology in general**
medicine. 5.ed. McGraw-Hill, 1999. v. 1, Cap. 22. p. 283-8.

39. GARCIA, A.; FULTON, J.E. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. **Dermatol. Surg.**, v.22, p.443-7, 1996.
40. GARG, H.G.; SIEBERT, J.W.; GARG, A.; NEAME, P.J. Inseparable iduronic acid-containing proteoglycan PG (IdoA) preparations of human skin and post-burn scar tissues: evidence for elevated levels of PG (IdoA)-I in hypertrophic scar by N-terminal sequencing. **Carbohydrate Res.**, v. 284, p. 223-8, 1996.
41. GENDIMENICO, G.J.; MEZICK, J.A. Pharmacological effects of retinoids on skin cells. **Skin Pharmacol.**, v. 6, suppl.1, p. 24-34, 1993.
42. GIBSON, T. Physical properties of skin. In: McCarthy, J.G. **Plastic Surgery**. New York, W.B. Saunders Company, 1990. v. 1, Cap. 7, p. 207-20.
43. HANSEN, D.A. Treatment of hypertrophic scars with retinoic acid. **S.A.M.J.**, v. 22, p. 1114, 1979.

44. HARRIS, D.W.S.; BUCKLEY, C.C.; OSTLERE, L.S.; RUSTIN, M.H.A.
Topical retinoic acid in the treatment of fine acne scarring. **Br. J. Dermatol.**, v. 125, p. 81-82, 1991.
45. HIRSHOWITZ, B.; LINDENBAUM, E.; HAR-SHAI, Y.; FEITELBERG, L.;
TENDLER, M.; KATZ, D. Static-electric field induction by a silicone
cushion for the treatment of hypertrophic and keloid scars. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 101(5), p. 1173-1183, 1998.
46. HOGAN, D.J. Scarring following inappropriate use of 0.05% tretinoin
gel. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 17(6), p. 1057-8, 1987.
47. HOPKINSON, I.; ANGLIN, I.E.; EVANS, D.L.; HARDING, K.G. Collagen
VII expression in human chronic wounds and scars. **J. Pathology**, v.
182, p. 192-6, 1997.
48. HO-SUNG, L.; TSUCHIHASHI, M.; TENSIN, S.; KAWATA, T. Effect of
retinoic acid on contraction of collagen gel induced by fibroblasts.
Biochem. Biophys. Res. Com., v. 205(1), p. 455-9, 1994.

49. HUMPHRIES, J.D.; PARRY, E.J.; WATSON, R.E.B.; GARROD, D.R.; GRIFFITHS, C.E.M. All-trans retinoic acid compromises desmosome expression in human epidermis. **Br. J. Dermatol.**, v. 139, p. 577-584, 1998.
50. INGERVALL, B. Range of movement of mandible in children. **Scand. J. Dent. Res.**, v. 78(4), p. 311-22, 1970.
51. JANSSEN DE LIMPENS, A.M.P. The local treatment of hypertrophic scars and keloid with topical retinoic acid. **Br. J. Dermatol.**, v. 103, p. 319-23, 1980. [Apresentado no 3rd Congress of the European Section of the International Confederation of Plastic and Reconstructive Surgery, 1977].
52. JENKINS, S.C.; HENKE, J. Retinoic acid modifies scars from self-injury by burning. **Am. J. Psychiatry**, v. 150(7), p. 1125, 1993.
53. JIMBOW, K.; QUEVEDO, W.C.; PROTA, G.; FITZPATRICK, T.B. Biology of melanocytes. In: FREEDBERG, E.M. et al. **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine**. 5.ed. McGraw-Hill, 1999. v. 1, Cap. 15, p. 192-220.

54. JORGENSEN, P.H.; BANG, C.; ANDREASSEN, T.T. Mechanical properties of skin graft wounds. **Br. J. Plast. Surg.**, v.46, p.565-9, 1993.
55. JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1995. 8ª ed., Cap. 5, p. 69-93.
56. KANG, S.; KIM, K.J.; GRIFFITHS, C.E.M.; WONG, T.; TALWAR, H.S.; FISHER, G.J.; GORDON, D.; HAMILTON, T.A.; ELLIS, C.N.; VOORHEES, J.J. Topical treatment (retinoic acid) improves early stretch marks. **Arch. Dermatol.**, v. 132, p. 519-26, 1996.
57. KANG, S.; VOORHEES, J.J. Topical retinoids. In: FREDBERG, E.M. et al. **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine**. 5.ed. McGraw-Hill, 1999. v. 2, Cap. 245. p.2726-33.
58. KLIGMAN, A.M.; DOGADKINA, D.; LAVKER, R.M. Effects of topical tretinoin on non-sun-exposed protected skin of the elderly. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 29(1), p. 25-33, 1993.

59. KLIGMAN, L.H.; SAPADIN, A.N.; SCHWARTZ, E. Peeling agents and irritants, unlike tretinoin, do not stimulate collagen synthesis in the photoaged hairless mouse. **Arch. Dermatol. Res.**, v. 288(10), p. 615-620, 1996.
60. KOCHHAR, D.M.; CHRISTIAN, M.S. Tretinoin: a review of the nonclinical development toxicology experience. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 36(3), p. S48-59, 1997.
61. KRUSCHE, T.; WORRET, W. Mechanical properties of keloids in vivo during treatment with intralesional triamcinolone acetonide. **Arch. Dermatol. Res.**, v. 287, p. 289-93, 1995.
62. LANDTWING, K. Evaluation of the normal range of vertical mandibular opening in children and adolescent with special reference to age and stature. **J. Max-Fac. Surg.**, v. 6(3), p. 157-62, 1978.
63. LANGER, K. Zur anatomie und physiologie her haut. Über die Spaltbarkeit der Cutis. **S. B. Akad. Wiss. Wien**, v. 44, p. 19, 1861.

64. LAWRENCE, N.; COLEMAN III, W.P. Superficial chemical peeling. In:
COLEMAN III, W.P. E LAWRENCE, N, ed. **Skin resurfacing**.
Baltimore, Williams & Wilkins Baltimore, 1998. Cap. 6, p. 45-56.
65. LEMAN, C.J. Splints and accessories following burn reconstruction.
Clin. Plast. Surg., v. 19(3), p. 721-31, 1992.
66. LEYDEN, J.J. Treatment of photodamaged skin with topical tretinoin: an
update. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 102(5), p. 1667-71, 1998.
67. LIMA, J.R.S. Exame clínico – anamnese. In: BARROS, J.J.; RODE,
S.M. **Tratamento das disfunções craniomandibulares ATM**.
São Paulo, Santos, 1995. Cap. 8, p. 71-92.
68. LOCKRIDGE, J.; RAMOS-CARO, F.; HOLLOWAY, K.; MULLINS, D.
Tretinoin-induced sticky skin: a case report and review of the
literature. **Cutis**, v. 63, p. 142-4, 1999.
69. LOWE, N.J. Efficacy of sunscreens. In: BARAN, R.; MAIBACH, H, 2ed.
Textbook of cosmetic dermatology. Londres, Martin Dunitz Ltd.,
1998. Cap. 26, p. 317-329.

70. MAIO, M.; SALLES, A.G.; AHUAJI, V.M.; FERREIRA, M.C. Tratamento tópico da hiperpigmentação pós-queimadura associado ou não ao peeling de ácido glicólico. **Anais do II Congresso Brasileiro de Queimaduras**, Fortaleza – CE, p. 89, 1999a.
71. MAIO, M.; SALLES, A.G.; NAUFAL, R.R.; FERREIRA, M.C. Tratamento das lesões hiperpigmentadas pós-queimaduras em crianças. **Anais do II Congresso Brasileiro de Queimaduras**, Fortaleza – CE, p. 87, 1999b.
72. MARGELIN, D.; MEDAISKO, C.; LOMBARD, D.; PICARD, J.; FOURTANIER, A. Hyaluronic acid and dermatan sulfate are selectively stimulated by retinoic acid in irradiated and nonirradiated hairless mouse skin. **J. Invest. Dermatol.**, v. 106(3), p. 505-9, 1996.
73. MARIANI, U.; GOMEZ, D.S.; CARVALHO, D.A.; FERREIRA, M.C. The tegument resulting from the healing of burns. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, v. 50(3), p. 140-6, 1995.
74. MARKS, R.; EDWARDS, C. The measurement of photodamage. **Br. J. Dermatol.**, v. 127, suppl.41, p. 7-13, 1992.

75. MEISLER, N.T.; PARRELLI, K.; GENDIMENICO, G.J.; MEZICK, J. A.; CUTRONEO, K.R. All-trans-retinoic acid inhibition of pro (alpha) 1 (I) collagen gene expression in fetal rat skin fibroblasts: identification of a retinic acid response element in the pro (alpha) 1 (I) collagen gene. **J. Invest. Dermatol.**, v. 108(4), p. 476-81, 1997.
76. MEZITIS, M.; RALLIS, G.; ZACHARIADES, N. The normal range of mouth opening. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 47(10), p. 1028-9, 1989.
77. MIRANDA, R.; DONATI, L. Pharmacological therapy of scar. **Pan. Med.**, v. 25, p. 189-90, 1983.
78. MOSS, M.L.; SALENTIJN, L. The primary role of functional matrices in facial growth. **Am. J. Orthodontics**, v. 55(6), p. 566-77, 1969.
79. MOY, L.S.; HOWE, K.; MOY, R.L. Glycolic acid modulation of collagen production in human skin fibroblast cultures in vitro. **Dermatol. Surg.**, v. 22, p. 439-41, 1996.

80. NOWAK, A.J.; CASAMASSIMO, P.S. Oral opening and othe selected facial dimensions of children 6 weeks to 36 months of age. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 52(8), p. 845-7, 1994.
81. OIKARINEN, H.; OIKARINEN, A.L.; TAN, E.M.L.; ABERGEL, R.P.; MEEKER, C.A.; CHU, M.; PROCKOP, D.J.; UITTO, J. Modulation of procollagen gene expression by retinoids. **Procol. Gene. Expr.**, v. 75, p. 1545-53, 1985.
82. PAQUETTE, D.; BADIAVAS, E.; FALANGA, V. Short-contact topical tretinoin therapy to stimulate granulation tissue in chronic wounds. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 45(3), p. 382-6, 2001.
83. PATHAK, M.A.; NGHIEM, P.; FITZPATRICK, T.B. Acute and chronic effects of the sun. In: FREDBERG, E.M. et al. **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine**. 5.ed. McGraw-Hill, 1999. v. 1, Cap. 138, p. 1598-607.
84. PEACOCK Jr., E.E. Control of wound healing and scar formation in surgical patients. **Arch. Surg.**, v. 116, p. 1325-9, 1981a.

85. PEACOCK Jr., E.E. Pharmacologic control of surface scarring in human beings. **Ann. Surg.**, v. 193(5), p. 592-7, 1981b.
86. PEACOCK Jr., E.E.; COHEN, I.K. In: McCarthy, J.G. **Plastic Surgery**. New York, W.B. Saunders Company, 1990. v. 1, Cap. 5, p. 161-85.
87. PERSSONELLE, J.G. Ácido retinóico. In: HORIBE, E.K, ed. **Estética Clínica e Cirúrgica**. Rio de Janeiro, Revinter, 2000. Cap 4, p. 21-27.
88. PLANAS, J.; CERVELLI V.; PLANAS, G. The retraction of the oral opening in burned patients. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 103(3), p. 1082-5, 1999.
89. POH-FITZPATRICK, M.B. Skin care of the healed burned patient. **Clin. Plast. Surg.**, v. 19(3), p. 745-51, 1992.
90. POWNELL, P.J.; ROHRICH, R.J. Burn reconstruction. **Selected Readings in Plastic Surgery**, v. 8(12), p. 10-37, 1998.

91. PRIBANICH, S.; SIMPSON, F.G.; HELD, B.; YARBROUGH, C.L.; WHITE, S.N. Low-dose tretinoin does not improve striae distensae: a double-blind, placebo-controlled study. **Cutis**, v. 54, p. 121-4, 1994.
92. PRICE, J.S.; WANG-WEIGAND, S.; BOHNE, R.; KOZACI, L.D.; HOLLANDER, A.P. Retinoic acid-induced type II collagen degradation does not correlate with matrix metalloproteinase activity in cartilage explant cultures. **Arthr. Rheum.**, v. 42(1), p. 137-47, 1999.
93. RUSSO, P.M.; LAGUENS, M.R. Efecto del ácido retinoico sobre las cicatrices queloides. **Medicina**, v. 45(3), p. 316, 1985.
94. SCHMIDT, J.B.; DONATH, P.; HANNES, J.; PERL, S.; NEUMAYER, R.; REINER, A. Tretinoin-iontophoresis in atrophic acne scars. **Int. J. Dermatol.**, v. 38(2), p. 149-53, 1999.
95. SCHWARTZ, E.; CRUICKSHANK, F.A.; MEZICK, J.A.; KLIGMAN, L.H. Topical all-trans retinoic acid stimulates collagen synthesis in vivo. **J. Invest. Dermatol.**, v. 96(6), p. 975-8, 1991.

96. SCOTT, P.G.; DODD, C.M.; TREDGET, E.E.; GHAHARY, A.;
RAHEMTULLA, F. Immunohistochemical localization of the
proteoglycans decorin, biglycan and versican and transforming
growth factor- β in human post-burn hypertrophic and mature scar.
Histopathology, v. 26, p. 423-31, 1995.
97. SCOTT, P.G.; DODD, C.M.; TREDGET, E.E.; GHAHARY, A.;
RAHEMTULLA, F. Chemical characterization and quantification of
proteoglycans in human post-burn hypertrophic and mature scars.
Clin.Sci, v. 90, p. 417-25, 1996.
98. SHEPPARD, I.M.; SHEPPARD, S.M. Maximal incisal opening - a
diagnostic index? **J. Dental Medicine**, v. 20(1), p. 13-5, 1965.
99. SILVER, F.H.; FREEMAN, J.W.; DEVORE, D. Viscoelastic properties of
human skin and processed dermis. **Skin Res. Technol.**, v. 7(1), p.
18-23, 2001.
100. THACKER, J.G.; STALNECKER, M.C.; ALLAIRE, P.E.; EDGERTON,
M.T.; RODEHEAVER, G.T.; EDLICH, R.F. Practical applications of
skin biomechanics. **Clin. Plast. Surg.**, v. 4(2), p. 167-71, 1977.

101. TOLEDO, P.N. **Atuação fonoaudiológica em pacientes queimados de face e pescoço: uma proposta clínica.** São Paulo, 2001.
95p. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
102. UENO, C.M.; MAIO, M.; SALLES, A.G.; FONTANA, C.; FERREIRA, M.C. Tratamento da hiperpigmentação pós-queimaduras em adultos.
Arqu. Catar. de Med., v. 29 (Supl. 1), p. 78-80, 2000.
103. VARANI, J.; GENDIMENICO, G.J.; SHAH, B.; GIBBS, D.; CAPETOLA, R.J.; MEZICK, J.A.; VOORHEES, J.J. A direct comparison of pharmacologic effects of retinoids on skin cells in vitro and in vivo.
Skin Pharmacol., v. 4, p. 254-61, 1991.
104. VARANI, J.; PERONE, P.; GRIFFITHS, C.E.M.; INMAN, D.R.; FLIGIEL, S.E.G.; VOORHEES, J.J. All-trans retinoic acid (RA) stimulates events in organ-cultured human skin that underlie repair. **J. Clin. Invest.**, v. 94, p. 1747-56, 1994.

105. WANG, C.; HUANG, C.; HU, C.S.; CHAN, H. The effect of glycolic acid on the treatment of acne in asian skin. **Dermatol. Surg.**, v. 23, p. 23-9, 1997.
106. WEBSTER, G.F. Topical tretinoin in acne therapy. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 39(2), p. S38-44, 1998.
107. WEINSTEIN, G.D.; NIGRA, T.P.; POCHI, P.E.; SAVIN, R.C.; ALLAN, A.; BENIK, K.; JEFFES, E.; LUFRANO, L.; THORNE, E.G. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin. A multicenter study. **Arch. Dermatol.**, v. 127(5), p. 659-65, 1991.
108. WELSH, B.M.; MASON, R.S.; HALLIDAY, G.M. Topical all-trans retinoic acid augments ultraviolet radiation-induced increases in activated melanocyte numbers in mice. **J. Invest. Dermatol.**, v. 112(3), p. 271-8, 1999.

109. WEST-MAYS, J.A.; COOK, J.R.; SADOW, P.M.; MULLADY, D.K.;
BARGAGNA-MOHAN, P.; STRISSEL, K.J.; FINI, M.E. Differential
inhibition of collagenase and interleukin-1 α gene expression in
cultured corneal fibroblasts by TGF- β , dexamethasone, and retinoic
acid. **Invest. Opht. Vis. Sci.**, v. 40(5), p. 887-95, 1999.
110. WILHELMI, B.J.; BLACKWELL, S.J.; MANCOLL, J.S.; PHILLIPS, L.G.
Creep vs. stretch: a review of the viscoelastic properties of skin.
Ann. Plast. Surg., v. 41(2), p. 215-9, 1998.
111. WOOD, G.D.; BRANCO, J.A. A comparison of three methods of
measuring maximal opening of the mouth. **J. Oral Surg.**, v. 37, p.
175-7, 1979.