

Estudo comparativo entre pentoxifilina e triancinolona no tratamento das cicatrizes hipertróficas pós-queimadura quanto à remodelação do colágeno e das fibras do sistema elástico

Comparative study of pentoxifylline and triamcinolone in the treatment of post-burn hypertrophic scars on the collagen remodeling and elastic system fibers

Luiz Philipe Molina Vana¹, Maria Victoria de Freitas Miranda², César Isaac³, Cláudia Naves Battlehner⁴, Elia Garcia Caldini⁵, Nivaldo Alonso⁶

RESUMO

Introdução: O tratamento das sequelas cicatriciais permanece um desafio na prática diária. Corticosteroides injetáveis são amplamente utilizados no combate a queloides e cicatrizes hipertróficas, mas substâncias como a pentoxifilina (PTF) também têm demonstrado eficácia clínica na modulação dessas cicatrizes. **Objetivos:** No presente estudo, propusemos a comparação dos efeitos da PTF e do corticosteroide triancinolona nas cicatrizes hipertróficas de pacientes vítimas de queimaduras por meio de análise histológica da organização das fibras que contêm colágeno e das fibras do sistema elástico. **Métodos:** Foram estudadas amostras de pele cicatricial de 10 pacientes, entre 20 e 40 anos, com história de queimaduras em tronco, com até 24 meses de evolução, não tratadas cirurgicamente. Cada paciente teve duas áreas cicatriciais tratadas, uma com Hexacetônio de Triancinolona 20 mg/ml e outra com Pentoxifilina 1 mg/ml; tendo sido realizadas três aplicações intracícriciais com intervalos mensais. Uma biópsia de cada área tratada foi colhida após 30 dias de cada aplicação. **Resultados:** Os resultados clínicos foram evidentes e semelhantes para as duas drogas: diminuição da espessura, do prurido, da hiperemia e da consistência da cicatriz. Não se observaram diferenças arquiteturais no tecido conjuntivo subepidérmico quando comparadas a cicatriz original com as cicatrizes após cada tipo de tratamento (grandes feixes de fibras colágenas em todas as direções, com ausência de fibras do sistema elástico). Estudos subsequentes envolvendo a análise da espessura total da cicatriz e o grau de vascularização/inflamação presentes se fazem necessários na investigação da justificativa da eficácia clínica dos tratamentos. **Conclusão:** Concluímos que a PTF teve uma resposta clínica e morfológica similar à triancinolona nos casos tratados.

DESCRITORES: Queimaduras. Cicatriz. Pentoxifilina. Triancinolona.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of scarring sequelae remains a challenge in daily practice. Injecting corticosteroids are widely used to combat keloids and hypertrophic scars, but substances such as pentoxifylline (PTF) have also demonstrated clinical efficacy in modulating these scars. **Objectives:** This study set out to compare the effects of TFP and corticosteroid triamcinolone in hypertrophic scars of burn victims by histological analysis of the organization of the fibers containing collagen and elastic system fibers. **Methods:** Scar skin samples from 10 patients were studied between 20 and 40 years, with a history of burns on the trunk, up to 24 months of evolution, not surgically treated. Each patient had two treated scar areas, one with triamcinolone hexacetone 20 mg/ml and the other with pentoxifylline 1 mg/ml; having been held three intracicatricial applications at monthly intervals. A biopsy of each treated area was harvested after 30 days of each application. **Results:** The clinical results were evident and similar for the two drugs: thinning, itching, hyperemia and scar consistency. There were no differences in architectural subepidermal connective tissue when compared with the original scar scars after each treatment (large bundles of collagen fibers in all directions with no elastic system fibers). Subsequent studies involving the analysis of the total thickness of the scar and the extent of vascularization/inflammation gifts are needed to investigate the reasons of clinical efficacy of treatments. **Conclusion:** We conclude that TFP had a clinical and morphological response similar to triamcinolone in treated cases.

KEYWORDS: Burns. Cicatrix. Pentoxifylline. Triamcinolone.

1. Professor Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
2. Acadêmica de Medicina da Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.
3. Professor Assistente Doutor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
4. Docente Laboratório de biologia Celular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
5. Professor Associado do Laboratório de Investigação Médica "Biologia Celular" e do Centro Multiusuário de Microscopia Eletrônica do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil.
6. Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Luiz Philipe Molina Vana
Rua Batataes 460, cj 11 – São Paulo – SP – CEP: 01423-010
E-mail: philipe@uol.com.br
Artigo recebido: 15/12/2014 • Artigo aceito: 19/2/2015

INTRODUÇÃO

Nos últimos 25 anos, o tratamento das queimaduras mudou profundamente. Antigamente, grandes queimaduras eram tratadas de forma expectante, aguardava-se até que os tecidos desvitalizados fossem eliminados espontaneamente e que se formasse tecido de granulação para que enxertos de pele fossem colocados. Estes eram realizados das mais variadas formas, como a técnica em pequenos selos. Com estes métodos, o fechamento das feridas poderia levar semanas ou até meses.

Na prática médica diária, observamos muitas vezes que as queimaduras superficiais evoluem espontaneamente, levando a uma pele restaurada plana, não endurecida, similar à pele normal e sem retrações¹. Quando uma queimadura profunda cura espontaneamente, em geral evolui para uma cicatriz hipertrófica ou queloidiana, podendo apresentar bridas, sinéquias, alterações de textura e elasticidade com consequentes sequelas funcionais.

Clinicamente, a cicatriz hipertrófica caracteriza-se por ser retraída, elevada, porém, restrita aos seus limites iniciais, de coloração avermelhada, com presença de prurido e passível de regressão ao longo do tempo. Estudos histológicos mostram presença de pequenos vasos, fibroblastos expressando α -actina de músculo liso (miofibroblastos) e feixes espessos de colágeno, dispostos paralelamente à epiderme e abundante presença de mucopolissacarídeos. O colágeno tipo III, tipicamente secretado nas fases iniciais do processo de reparo, pode ser observado tardiamente nessas cicatrizes¹⁻³.

A razão para que se formem cicatrizes hipertróficas são obscuras, sabemos que em queimaduras o tempo decorrente desde a lesão até o momento da epitelização é fator determinante na incidência da cicatriz hipertrófica. Deitch et al.⁴, em 1983, demonstraram que queimaduras que curam a partir de 15 dias têm chance de 33% de evoluir para hipertrofia; já nas queimaduras que curam somente a partir de 21 dias, essa chance é de 95%.

O tratamento da cicatriz hipertrófica permanece um desafio. Muitos métodos têm sido utilizados com eficácias variadas. Podemos citar: ácido retinoico, inibidores da calcineurina, imidazolaquinolinas, radioterapia, crioterapia, silicone em gel, compressão, laser de CO₂, terapia fotodinâmica, luz intensa pulsada, metotrexate, citrato de tamoxifeno, 5-fluorouracil, interferon, antihistamínicos, os corticosteroides injetáveis e a pentoxifilina³.

Os corticosteroides injetáveis são considerados a principal arma no tratamento das cicatrizes hipertróficas, observando-se alguma resposta em 50 a 100% dos pacientes tratados. A taxa de recorrência varia de 9 a 50%⁵⁻¹². A aplicação deve ser realizada na derme superficial, procurando-se evitar injeções profundas que podem levar ao desenvolvimento de atrofia secundária. Outros efeitos adversos são hipopigmentação, telangectasias, necrose e ulceração^{13,14}. O corticosteroide mais utilizado é a triancinolona, na concentração de 10 a 40 mg/ml em aplicações com intervalos variando entre 2 e 6 semanas ou até a regressão da lesão ou o aparecimento de efeitos colaterais¹⁵. O mecanismo de ação parece envolver inibição dos fibroblastos, inibição da produção de colágeno e glicosaminoglicanos,

redução da inflamação, aumento da hipóxia local, aumento da collagenase, inibição da alfa-2-macroglobulina e inibição de fatores de crescimento⁸⁻²².

A pentoxifilina (PTF) (1-hexil-3,7-dimetilxantina) é um derivado trimetilado das xantinas, indicado para o tratamento de deficiência vascular regional, atuando como vasodilatador periférico. Seu efeito sobre cicatrizes hipertróficas foi um achado eventual. Estudos posteriores demonstraram que a PTF diminui a matriz extracelular por meio de: diminuição da proliferação de fibroblastos; diminuição da produção de colágeno, glicosaminoglicanos e fibronectina e estímulo da atividade das collagenases (metaloproteínases que degradam o colágeno e que são secretadas de forma latente, dependendo de ativação para terem efeito)^{2,23-27}.

A fim de se compararem os efeitos da injeção de PTF com os da triancinolona para o tratamento de cicatrizes hipertróficas secundárias a queimaduras, avaliamos histologicamente a organização arquitetural dos componentes da matriz extracelular da derme buscando correlações com os resultados clínicos.

Objetivo

Comparar os efeitos da PTF e da triancinolona nas cicatrizes hipertróficas de pacientes vítimas de queimaduras quanto aos seguintes aspectos:

- Observação da organização das fibras que contêm colágeno, evidenciadas com o uso do método da Picrossirius-hematoxilina²⁸
- Observação da presença e organização das fibras do sistema elástico coradas pelo método da Resorcina-fucsina de Weigert com oxidação prévia²⁹.
- Alterações clínicas quanto à dor, sintomas pós-aplicação e mudanças na cicatriz.

MÉTODO

Foram estudadas amostras de cicatrizes cutâneas de 10 pacientes, entre 20 e 40 anos, de ambos os sexos, com história de queimaduras por fogo ou escaldamento, com mais de 24 meses de lesão, que não foram tratadas nos últimos 6 meses, com diagnóstico clínico de cicatriz hipertrófica. Pacientes da raça negra foram excluídos por apresentarem tendência aumentada de desenvolver cicatrizes hipertróficas e queloides.

Diagnóstico clínico da cicatriz hipertrófica: lesão cicatricial retraída, elevada, restrita aos seus limites iniciais, de coloração avermelhada, de consistência endurecida e com presença de prurido.

Cada paciente teve duas áreas cicatriciais não contíguas tratadas, uma com Hexacetono de Triancinolona 20 mg/ml e a outra com Pentoxifilina 1 mg/ml (ambas com diluição final 1:1 em solução fisiológica 0,9%). As aplicações consistiram em injeções subepidérmicas, intralésionais, com seringa de 1 ml e agulha 0,33x13 em áreas demarcadas de 4 cm². Cada uma das drogas foi aplicada 3 vezes, com intervalos mensais. Trinta dias após cada injeção, foi feita uma biópsia para obtenção de material para análise histológica (biópsia sob

anestesia local com lidocaína a 2% sem vasoconstritor, da espessura total da cicatriz hipertrófica, no interior da área tratada, com *punch* descartável de 4 mm de diâmetro).

Análise clínica

Os pacientes foram analisados quanto à dor durante a aplicação, sintomas no local após a aplicação, prurido na cicatriz, quanto à espessura e dureza da cicatriz após a aplicação, por meio de questionário tipo sim ou não, quando a resposta era sim, o paciente quantificava o sintoma de 1 a 10.

Análise histológica

Após a coleta das biópsias, foram fixadas em paraformaldeído 4% em tampão fosfato (0,2M e pH 7,2) por 24 horas, à temperatura ambiente. Em seguida, foram desidratados em concentração crescente de etanol, diafanizados em xilol, embebidos e incluídos em blocos de parafina, a 65° C. Foram obtidos cortes de 5 micrômetros de espessura em um micrótomo, coletados em lâminas histológicas e corados pelos seguintes métodos, picrossírius-hematoxilina (PSH), *sirius red* e Resorcina-fucsina de Weigert com prévia oxidação pela oxona. Com estas colorações, pudemos identificar o colágeno, que adquire uma intensa coloração vermelha quando analisado sob luz convencional, e o sistema elástico^{28,29}.

RESULTADOS

Análise clínica

A totalidade dos pacientes avaliados referiu melhora das cicatrizes, com diminuição de prurido, espessura e dureza da cicatriz e que a aplicação de PTF era mais dolorosa (Tabela 1). Nenhum paciente referiu qualquer sintoma no local após as aplicações.

Análise histológica

As cicatrizes foram descritas após exame cuidadoso dos cortes corados pelo Picrossírius. As lesões hipertróficas originais apresentaram cobertura epidérmica íntegra, formada por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. A derme mostrou ser formada por tecido conjuntivo constituído principalmente por grossos feixes de fibras colagênicas dispostos oblíqua ou paralelamente à epiderme e frequentemente acompanhados de um feixe vascular. De modo geral, as fibras colagênicas eram mais finas do que as da derme reticular normal, com maior quantidade de material interfibrilar e, no interior de cada feixe, eram dispostas paralelamente entre si. Os feixes encontravam-se densamente empacotados e distribuídos uniformemente desde a junção dermo-epidérmica até as regiões mais profundas da derme, de modo que não foi possível distinguir uma região diferenciada que correspondesse à derme papilar da pele normal. A linha de junção dermo-epidérmica ora encontrava-se retificada ora apresentava alguns cones epiteliais. Não se observaram pelos ou quaisquer outros anexos da pele. Quando se analisaram cortes corados pela Resorcina-fucsina de Weigert, pôde-se observar que as cicatrizes apresentavam ou a completa ausência de fibras do sistema elástico, ou a presença de poucas fibras de espessura fina a intermediária (quando comparadas às fibras normais da pele), longas e distribuídas seguindo a mesma orientação das fibras colagênicas adjacentes. Quando presentes, as fibras do sistema elástico eram mais abundantes na região superficial da derme e iam escasseando com a profundidade.

As cicatrizes após tratamento tanto com pentoxifilina quanto com triancinolona não apresentaram nenhuma diferença na epiderme ou no aspecto e organização do tecido conjuntivo dérmico, nem quando comparadas entre si, nem em relação à cicatriz hipertrófica original, em nenhum dos tempos analisados (Figura 1).

TABELA 1
Resultados clínicos obtidos com respostas tipo sim ou não e escala numérica de 1 a 10. Em destaque, os resultados referentes à dor, maior na aplicação de PTF.

Paciente	Triancinolona				PTF			
	dor	prurido	espessura	dureza	dor	prurido	espessura	dureza
5	5	sim	4	3	9	sim	4	2
2	6	*	5	2	7	*	5	3
3	7	sim	5	3	9	sim	5	3
4	6	sim	4	3	8	sim	6	2
5	8	sim	6	4	6	sim	4	4
6	7	*	3	3	9	*	5	3
7	8	sim	2	3	9	sim	4	2
8	9	*	7	2	10	*	7	3
9	9	sim	5	3	7	sim	6	3
10	8	sim	6	2	9	sim	5	4
Médias	7,3		4,7	2,8	8,3		5,1	2,9

*: não referiam prurido nas cicatrizes

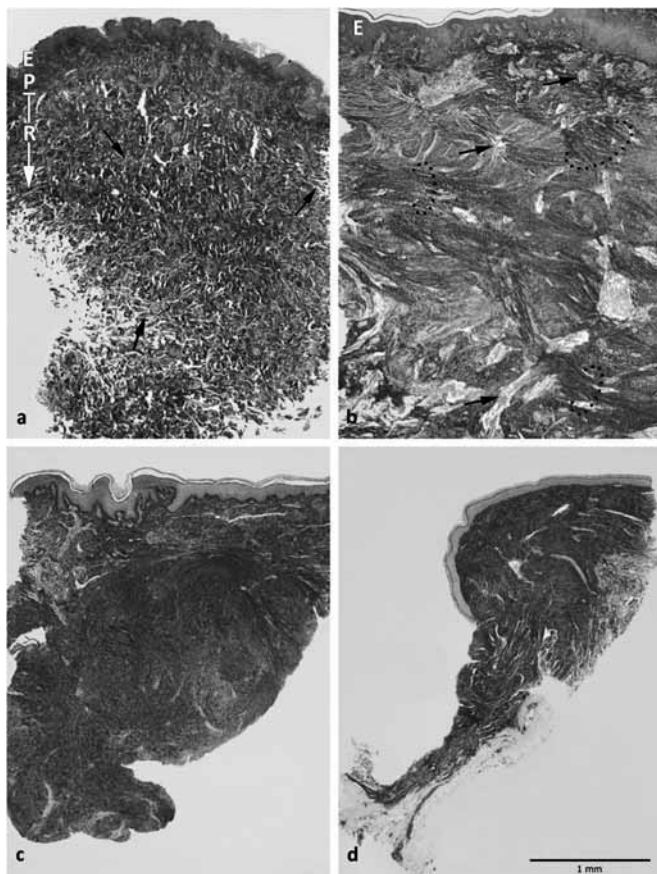


Figura 1 – Cortes histológicos de pele, corados pela Picrossírius-hematoxilina. A- Pele normal, onde se evidencia epiderme (E), derme papilar (P) e derme reticular (R). Mesmo analisando sob pequeno aumento, pode-se notar a diferença no padrão das fibras colagênicas da derme papilar e reticular. A derme papilar forma uma estreita camada logo abaixo da epiderme, não sendo possível delimitar fibras nesse aumento; abaixo dela, a grossa derme reticular é formada por fibras facilmente reconhecíveis, distribuídas em todas as direções, motivo pelo qual sempre aparecem como pequenas extensões de fibras em corte oblíquo (setas), com presença de material interfibrilar evidente. B- Cicatriz original pós-queimadura mostrando epiderme (E) íntegra e derme formada por conjuntivo denso, desde a epiderme até a profundidade, com fibras colagênicas formando feixes grossos (linhas pontilhadas), distribuídos paralela ou obliquamente à epiderme, entre os quais circulam feixes vasculares (setas). C- Cicatriz tratada com 3 doses injetáveis de pentoxifilina; histologicamente, não se notam diferenças na arquitetura do tecido conjuntivo da derme, quando comparado com a cicatriz original (1A). D- Cicatriz após tratamento com 3 doses injetáveis do corticoide triancinolona, em que também não foi possível observar qualquer diferença arquitetural no tecido conjuntivo dérmico, em relação à cicatriz original. Barra de aumento

DISCUSSÃO

A busca na melhoria das cicatrizes hipertróficas é um claro sinal de que até o presente momento ainda não encontramos nenhum tratamento adequado para oferecer aos nossos pacientes. Avançamos muito, mas estamos longe de oferecer um tratamento simples, sem dor, sem efeitos colaterais e com resultados

previsíveis e consistentes. Pacientes vítimas de queimaduras, frequentemente tratados de maneira excessivamente conservadora, evoluem com uma incidência elevada de cicatrizes hipertróficas. Estas são a causa mais comum de queixas destes pacientes, principalmente quanto a prurido, dureza, espessura e aparência das cicatrizes. Estas alterações, juntas, são as responsáveis por quase a totalidade de sequelas estéticas e funcionais nos pacientes vítimas de queimaduras. Isto nos obriga a sempre estar buscando um tratamento para tentar minimizar o sofrimento e até mesmo o estigma que carregam estes pacientes.

Nesta jornada, nos deparamos recentemente com um novo produto, a pentoxifilina, um vasodilatador periférico utilizado há muitos anos no tratamento de insuficiência vascular periférica, que de forma casual foi identificada como possível droga para o tratamento das cicatrizes hipertróficas. Poucos estudos sobre o assunto foram desenvolvidos. Isaac, em 2007, descreveu os mecanismos de ação desta droga em fibroblastos de cicatrizes hipertróficas em queimaduras e de pele não cicatricial. Os resultados promissores deste estudo nos motivaram a desenvolver o presente projeto, no qual avaliamos os benefícios do uso da PTF em cicatrizes hipertróficas em pacientes com sequelas de queimaduras.

Assim, iniciamos o tratamento de pacientes com cicatrizes hipertróficas secundárias às queimaduras com triancinolona e pentoxifilina. Este grupo de voluntários teve algumas cicatrizes tratadas e, como resultados, obtivemos similaridade nos resultados tanto clínicos como histológicos da aplicação das drogas. Apenas um parâmetro se destacou nestes pacientes, a dor, que pareceu maior na aplicação da PTF; no entanto, não foi adotado nenhum método para que a PTF não fosse sempre a segunda droga a ser aplicada, de maneira que os pacientes após a aplicação da triancinolona já estivessem sensibilizados por esta aplicação e referissem assim mais dor na aplicação da PTF. Apesar das duas drogas terem tido resultados similares quanto à melhora da cicatriz, não fizemos nenhuma avaliação com escalas objetivas de avaliação de cicatrizes.

O que nos deixou animados foi a evidência clara que a PTF apresentou uma melhora das lesões. Desta maneira, ela se torna mais uma opção de tratamento. No entanto, pouco sabemos ainda e, por isso, necessitamos identificar melhor as alterações histológicas que ocorrem, os mecanismos de ação envolvidos e os pacientes que melhor respondem a ela. Por isso, estamos iniciando uma nova etapa deste estudo, em que verificaremos a expressão e atividade das metaloproteínases por técnica de Western Blotting e zimografia, além de novas avaliações clínicas, incluindo escala de avaliação de cicatriz de Vancouver.

CONCLUSÃO

Concluímos que não houve diferença entre a PTF e a triancinolona quanto à resposta clínica e ao aspecto histológico nos casos tratados.

REFERÊNCIAS

- 1 Herndon D, ed. *Total Burn Care*. 4th Edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012.
- 2 Isaac, C. Estudo in Vitro da ação de pentoxifilina em fibroblastos oriundos de cicatrizes hipertróficas pós-queimadura e de pele não-cicatrizal [Tese de doutorado]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
- 3 Slemper AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(4):396-402.
- 4 Deitch EA, Wheelahan TM, Rose MP, Clothier J, Cotter J. Hypertrophic burn scars: analysis of variables. *J Trauma*. 1983;23(10):895-8.
- 5 Berman B, Viera MH, Amini S, Huo R, Jones IS. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children. *J Craniofac Surg*. 2008;19(4):989-1006.
- 6 Burns RP Jr, Ferbel B, Tomai M, Miller R, Gaspari AA. The imidazoquinolines, imiquimod and R-848, induce functional, but not phenotypic, maturation of human epidermal Langerhans' cells. *Clin Immunol*. 2000;94(1):13-23.
- 7 Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. *Plast Reconstr Surg*. 1989;84(5):827-37.
- 8 Kelly AP. Medical and surgical therapies for keloids. *Dermatol Ther*. 2004;17(2):212-8.
- 9 Cosman B, Wolff M. Correlation of keloid recurrence with completeness of local excision. A negative report. *Plast Reconstr Surg*. 1972;50(2):163-6.
- 10 Lawrence WT. In search of the optimal treatment of keloids: report of a series and a review of the literature. *Ann Plast Surg*. 1991;27(2):164-78.
- 11 Boyadjiev C, Popchristova E, Mazgalova J. Histomorphologic changes in keloids treated with Kenacort. *J Trauma*. 1995;38(2):299-302.
- 12 Tang YW. Intra- and postoperative steroid injections for keloids and hypertrophic scars. *Br J Plast Surg*. 1992;45(5):371-3.
- 13 Cruz-Korichin NI. Effectiveness of silicone sheets in the prevention of hypertrophic breast scars. *Ann Plast Surg*. 1996;37(4):345-8.
- 14 Clark JA, Cheng JC, Leung KS, Leung PC. Mechanical characterisation of human post-burn hypertrophic skin during pressure therapy. *J Biomech*. 1987;20(4):397-406.
- 15 Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, Khan M. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study. *Br J Plast Surg*. 1992;45(5):374-9.
- 16 Berman B, Bielek HC. Adjunct therapies to surgical management of keloids. *Dermatol Surg*. 1996;22(2):126-30.
- 17 Boyadjiev C, Popchristova E, Mazgalova J. Histomorphologic changes in keloids treated with Kenacort. *J Trauma*. 1995;38(2):299-302.
- 18 Alaish SM, Yager DR, Diegelmann RF, Cohen IK. Hyaluronic acid metabolism in keloid fibroblasts. *J Pediatr Surg*. 1995;30(7):949-52.
- 19 Gadson PF, Russell JD, Russell SB. Glucocorticoid receptors in human fibroblasts derived from normal dermis and keloid tissue. *J Biol Chem*. 1984;259(18):11236-41.
- 20 Krusche T, Worret WJ. Mechanical properties of keloids in vivo during treatment with intralesional triamcinolone acetonide. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(3-4):289-93.
- 21 McCoy BJ, Diegelmann RF, Cohen IK. In vitro inhibition of cell growth, collagen synthesis, and prolyl hydroxylase activity by triamcinolone acetonide. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1980;163(2):216-22.
- 22 Diegelmann RF, Bryant CP, Cohen IK. Tissue alpha-globulins in keloid formation. *Plast Reconstr Surg*. 1977;59(3):418-23.
- 23 Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111(6):1841-52.
- 24 Berman B, Duncan MR. Pentoxifylline inhibits normal human dermal fibroblast in vitro proliferation, collagen, glycosaminoglycan, and fibronectin production, and increases collagenase activity. *J Invest Dermatol*. 1989;92(4):605-10.
- 25 Berman B, Duncan MR. Pentoxifylline inhibits the proliferation of human fibroblasts derived from keloid, scleroderma and morphea skin and their production of collagen, glycosaminoglycans and fibronectin. *Br J Dermatol*. 1990;123(3):339-46.
- 26 Chang CC, Chang TC, Kao SC, Kuo YF, Chien LF. Pentoxifylline inhibits the proliferation and glycosaminoglycan synthesis of cultured fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;129(4):322-7.
- 27 Isaac C, Mathor MB, Bariani G, Paggiaro AO, Herson MR, Goldenstein-Schainberg C, et al. Pentoxifylline modifies three-dimensional collagen lattice model contraction and expression of collagen types I and III by human fibroblasts derived from post-burn hypertrophic scars and from normal skin. *Burns*. 2009;35(5):701-6.
- 28 Montes GS, Junqueira LCU. Histochemical localization of collagen and proteoglycans in tissues: In Nimni ME, ed. *Collagen*, vol 2. Boca Raton: CRC Press; 1988. p.41-72.
- 29 Montes GS. Structural biology of the fibres of the collagenous and elastic systems. *Cell Biol Int*. 1996;20(1):15-27.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.