

FABIANNE MAGALHÃES GIRARDIN PIMENTEL FURTADO

**ESTRESSE PSICOLÓGICO NO PROGNÓSTICO
DE RECIDIVA PÓS-OPERATÓRIA DE
CICATRIZES FIBROPROLIFERATIVAS.**

**Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo, para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.**

**SÃO PAULO
2011**

FABIANNE MAGALHÃES GIRARDIN PIMENTEL FURTADO

**ESTRESSE PSICOLÓGICO NO PROGNÓSTICO
DE RECIDIVA PÓS-OPERATÓRIA DE
CICATRIZES FIBROPROLIFERATIVAS.**

**Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo, para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.**

ORIENTADOR: Prof. BERNARDO HOCHMAN

COORIENTADORES: Prof. PAULO LUIZ FARBER

Prof^a. MARISA CAMPIO MULLER

SÃO PAULO

2011

Furtado, Fabianne Magalhães Girardin Pimentel

Estresse psicológico no prognóstico de recidiva pós-operatória de cicatrizes fibroproliferativas / Fabianne Magalhães Girardin Pimentel

Furtado. – São Paulo, 2011.

XVIII, 270f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica.

Título em inglês: Psychological stress on the prognosis of postoperative fibroproliferative scars recurrence.

1. Estresse Psicológico. 2. Prognóstico. 3. Recidiva. 4. Período Pós-Operatório. 5. Quelóide. 6. Cicatriz Hipertrófica. 7. Resposta Galvânica da Pele.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIRURGIA PLÁSTICA**

COORDENADOR: Prof. Dr. MIGUEL SABINO NETO

DEDICATÓRIA

Bendito és Tu, Senhor, Deus de nosso pai Israel, de eternidade em eternidade [socorro sempre presente, seja em dias bons ou em dias difíceis].

Teus, Senhor, são a grandeza, o poder, a honra, a vitória e a majestade [atributos que nos fazem reconhecer Tua soberania sobre nossas vidas!]; *porque Teu é tudo quanto há nos céus e na terra* [sabedoria, conhecimento, milagres, família, amigos, mestres...]; *Teu, Senhor, é o reino e Tu te exaltaste por chefe sobre todos* [nada e ninguém poderão impedir o Teu agir!].

Riquezas e glória vêm de Ti [e, por isso, dar-nos sempre porção generosa de humildade], *Tu dominas sobre tudo, na Tua mão há força e poder; contigo está o engrandecer e a tudo dar força.*

Agora, pois, ó nosso Deus, graças Te damos, e louvamos o Teu glorioso nome [pois, sabemos de nossas limitações e imperfeições].

Porque tudo vem de Ti, e das tuas mãos To damos [A Ti, este trabalho].

Oração do rei Davi (1015 - 975 a.C) em I Crônicas 29:10-14
[adaptada]

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **MIGUEL SABINO NETO**, Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Plástica e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pela condução humanizada da Pós-Graduação.

À Prof^a. Dr^a. **LYDIA MASAKO FERREIRA**, Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pelos ensinamentos de honestidade, profissionalismo, ética e disciplina.

Ao Prof. **BERNARDO HOCHMAN**, Professor Afiliado da Disciplina de Cirurgia Plástica e Orientador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), por acreditar na vocação individual, agregar espiritualidade ao modelo biomédico e, principalmente, pela inicialização e condução na carreira acadêmica.

Ao Prof. **PAULO LUIZ FARBER**, Professor Colaborador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pela inicialização nos princípios sólidos da Medicina Complementar.

À Prof^a. **MARISA CAMPIO MULLER**, Professora Titular Aposentada da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pelos valiosos ensinamentos em Psicodermatologia.

Aos Profs. **RICHARD ELOIN LIEBANO** e **CARLOS EDUARDO PINFILDI** pelas correções efetuadas na pré-defesa.

Aos **DEMAIS DOCENTES** da Disciplina de Cirurgia Plástica e do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pelas sugestões durante o desenvolvimento da tese.

À Prof^a. Dr^a. **IÊDA TEREZINHA DO NASCIMENTO VERRESCHI**, Professora da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina, por autorizar o uso das instalações do Laboratório de Esteroides da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) para a realização da dosagem do cortisol salivar.

Ao Prof. Dr. **MAURÍCIO NOVAES SOUZA**, Diretor Geral do Instituto Federal Sudeste de Minas Gerais – Campus São João del Rei, que me permitiu terminar o Doutorado, mesmo estando em estágio probatório, apaziguando um coração desesperado.

A **MÁRCIA FONSI ELBREDER**, Enfermeira da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), integrante da equipe da Casa de Cirurgia Plástica, pela organização do atendimento pré e intraoperatório.

A **LÍLIAN FUKUSIMA HAYASHI**, Biomédica do Laboratório de Esteroides do Departamento de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pelo processamento das amostras e dosagem do cortisol salivar.

A **SÂMIA SANTOS CAVASSANI**, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), por intermediar a compra do material de consumo para o processamento e dosagem do cortisol salivar.

A **ÂNGELA CRISTINA BERSCH FERREIRA**, Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pela avaliação do estado nutricional dos pacientes.

Aos **DEMAIS COLEGAS** do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) pelos auxílios constantes oferecidos na formulação desta tese.

Aos **RESIDENTES** da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pela realização do procedimento operatório.

Aos **RESIDENTES** do Setor de Radioterapia do Departamento de Oncologia Clínica e Experimental da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pela realização das sessões de radioterapia.

A **MARTA REJANE DOS REIS SILVA, SILVANA APARECIDA DE ASSIS** e **SANDRA DA SILVA**, Secretárias da Disciplina de Cirurgia Plástica e do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), por facilitarem os trâmites burocráticos.

A **CIBELE CRISTINA MARINO**, Assistente em Administração da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pela organização do atendimento aos pacientes no Ambulatório de Especialidades do Hospital São Paulo.

A **CLAUDETE OLIVEIRA SILVA** e ao **JOSÉ CARLOS DA SILVA**, Assistentes em Administração da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e integrantes da equipe da Casa da Cirurgia Plástica, pela marcação das operações dos pacientes.

A **BERNADETE CASTOR DO NASCIMENTO DOS SANTOS**, Assistente em Administração da Universidade Federal de São Paulo, pela marcação das sessões de radioterapia.

A **CAMILA NÓBREGA CANÊDO** e a **NATÁLIA NÓBREGA CANÊDO**, amigas pessoais, pela importação do aparelho de *biofeedback* de Resposta Galvânica da Pele.

A **TIMOTHY BERNERS-LEE**, criador da Internet. Sem palavras para agradecer a facilidade sem igual de acesso às informações...

Aos **PACIENTES PORTADORES DE CICATRIZES FIBROPROLIFERATIVAS DO SETOR DE CICATRIZES PATOLÓGICAS DA DISCIPLINA DE CIRURGIA PLÁSTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (Unifesp)**, pela voluntariedade e confiança depositada na equipe, o que possibilitou um passo à frente na busca da tão sonhada cura. O nosso compromisso com vocês (aqui, extensivo a todos os portadores de cicatrizes fibroproliferativas) continua...

“How easy it is to aver that mental states or ideas can be converted into physical disease processes... but how difficult it is to prove it or to demonstrate the mechanism.”

Witts LJ. Problem of Clinical Research. Br Med J. 1948 Sep 4;2(4574):455-9.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), que, devido à excelência perante a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), me permitiu o privilégio de ser bolsista por um período de 18 meses. Auxílio indispensável à realização desta tese. Muito obrigada!

“Se os olhos são o espelho da alma, a pele é o espelho da mente”.

Bernardo Hochman, 2009.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	IV
AGRADECIMENTOS.....	V
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE TABELAS.....	XIII
SIGLAS E SÍMBOLOS	XIV
RESUMO	XVIII
1. INTRODUÇÃO	2
2. OBJETIVO	9
3. LITERATURA	11
4. MÉTODOS.....	41
5. RESULTADOS	58
6. DISCUSSÃO	75
7. CONCLUSÕES.....	137
8. REFERÊNCIAS	139
NORMAS ADOTADAS.....	171
ABSTRACT	173
APÊNDICES.....	175
ANEXOS	202
FONTES CONSULTADAS.....	269

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Delimitação da extensão anatômica da localização do queiloide.	42
Figura 2. Delineamento do estudo	46
Figura 3. Escala Visual Numérica (EVN).....	47
Figura 4. Ilustração esquemática da forma de coleta da saliva utilizando o tubo Salivette®.....	51
Figura 5. Análise da Resposta Galvânica da Pele.....	53
Figura 6. Evolução das escalas de YEONG <i>et al.</i> (1997) e SBSES ao longo do seguimento.	63
Figura 7. (A) Dispersão das avaliações da escala de YEONG <i>et al.</i> (1997) dos dois especialistas e (B) gráfico de Bland-Altman.	67
Figura 8. Evolução das pontuações da escala POSAS segundo a avaliação qualitativa dos pacientes durante o seguimento pós-operatório.	68
Figura 9. Pontuação da escala POSAS no pré-operatório e no momento do desfecho para os grupos Recidiva e Não-recidiva.....	69
Figura 10. Gráficos de dispersão para as escalas de YEONG <i>et al.</i> (1997) e POSAS	70
Figura 11. Pontuações da escala POSAS e da escala de YEONG <i>et al.</i> (1997) para os diferentes valores da SBSES.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e sociodemográficas por grupo (Não-recidiva X Recidiva)	44
Tabela 2. Variáveis do Estresse Psicológico por grupo (Não-recidiva X Recidiva)	58
Tabela 3. Regressão logística das variáveis do estresse psicológico.....	59
Tabela 4. Associações entre as variáveis do estresse psicológico	61
Tabela 5. Classificação quanto à presença de recidiva e avaliação qualitativa ao longo do seguimento	62
Tabela 6. Comparações da pontuação das escalas SBSES e de YEONG <i>et al.</i> (1997) entre os grupos (Não-recidiva X Recidiva).....	64
Tabela 7. Avaliação qualitativa em relação à cicatriz	65
Tabela 8. Concordância entre avaliadores na SBSES.....	66
Tabela 9. Coeficiente de correlação intraclasse para a escala de YEONG <i>et al.</i> (1997)	67
Tabela 10. Comparações no pré-operatório e no momento do desfecho da POSAS, por grupo (Não-recidiva X Recidiva).....	70
Tabela 11. Coeficientes de correlação de Pearson entre as escalas de YEONG <i>et al.</i> (1997) e POSAS.....	71
Tabela 12. Medidas descritivas das escalas POSAS e de YEONG <i>et al.</i> (1997) para os diferentes valores da SBSES.....	73

**LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES,
SIGLAS E SÍMBOLOS**

ng	nanograma
µg	micrograma
µl	microlitro
µV	microvolts
ml	Mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
AMED	Allied and Complementary Medicine
AMP	Adenosina Monofosfato
BNI	British Nursing Index
CBG	Corticosteroid Binding Globulin
CFs	Cicatrizes Fibroproliferativas
CRSD	Carrol Rating Scale for Depression
Cyclic AMP	3'-5'-cyclic adenosine monophosphate
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CID	Classificação Internacional de Doenças
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
Da	Dalton
DLQI	Dermatology Life Quality Index
dp	desvio padrão
ECG	Eletrocardiograma
EDA	Electrodermal Activity

EEG	Eletroencefalograma
EIA	Enzyme Immunometric Assay
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assays
Et al.	Et alii (e outros)
EVA	Escala Visual Analógica
EVN	Escala Visual Numérica
FDSS	Fuzzy Decision Suport System
Gy	Gray
GH	Growth Hormone
GSR	Galvanic Skin Response
h	hora
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HHA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
HLA	Human Leukocyte Antigen
Hz	Hertz
IFN	Interferon
IgE	Immunoglobulin E
IF	Interferons
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharide
MBE	Medicina Baseada em Evidência
Mini-Mental	Mini-Exame do Estado Mental
MMP	Matrix Metalloproteinase
MSH	Melanocyte-Stimulating Hormone
MSS	Manchester Scar Scale
NN -	Neural Networks
NF-κB	Fator Nuclear kappa B

NK-A	Neurokinin A
NPY	Neuropeptide Y
NGF	Nerve Growth Factor
PAR	Protease-activated receptor
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Task
PASI	Psoriasis Área and Severity Index
PBS	Phosphate-buffered saline
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PGP	Protein Gene Product
PHA	Phytohaemagglutinin
PIIINP	Procollagen-3-N-Terminal Peptide
POMC	Proopiomelanocortin
POSAS	Patient and Observer Scar Assessment Scale
PRISM	Patient-Reported Impact of Scars Measure
RIA	Radioimmunoassay
rpm	rotações por minuto
s	Segundo
SAM	Simpático-Adreno-Medular
SBSSES	Stony Brook Scar Evaluation Scale
SCL	Skin Conductance Level
SCR	Skin Conductance Response
SGA	Síndrome Geral de Adaptação
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNIE	Sistema Neuroimunoendócrino
SNS	Sistema Nervoso Simpático

SP	Substance P
SRIS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
SUBS	Subjective Units of Distress Scale
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
TNF	Tumor Necrosis Factor
TSST	Trier Social Stress Test
UA	Unidades Arbitrárias
Unifesp	Universidade Federal de São Paulo
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide
VSS	Vancouver Scar Scale
WOS	Web of Science

RESUMO

Introdução: A cronicidade, os tratamentos prolongados e dolorosos e as altas taxas de recidiva fazem da patogênese do quelóide e cicatrizes hipertróficas alvo de permanente investigação. Algumas teorias propuseram a relação de fatores imunológicos, metabólicos, vasculares, genéticos, endócrinos, sebáceos e até virais. A influência do sistema nervoso na indução e exacerbação das doenças cutâneas já está bem definida em dermatopatias como psoríase, vitiligo, e dermatite atópica. Entretanto, para os distúrbios cicatriciais fibroproliferativos, apesar de alguns estudos mostrarem indícios, ainda não existe evidência sobre a importância do estresse psicológico na formação dessas lesões. **Objetivo:** investigar o estresse psicológico no prognóstico de recidiva pós-operatória de cicatrizes fibroproliferativas. **Métodos:** Pacientes com cicatrizes fibroproliferativas (n=25), candidatos à ressecção cirúrgica e radioterapia pós-operatória, passaram por avaliação do estresse psicológico na véspera do procedimento cirúrgico. Os parâmetros avaliados foram: dor e prurido (Escala Visual Numérica), qualidade de vida (Questionário QualiFibro), estresse percebido (Escala de Estresse Percebido), depressão e ansiedade (Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade), cortisol salivar e Resposta Galvânica da Pele (GSR) mínima e máxima, ao repouso e sob estresse (durante o preenchimento dos questionários). Os pacientes foram avaliados no 3º, 6º, 9º e 12º meses de pós-operatório. Em cada retorno, dois especialistas classificavam as lesões em não-recidivada e recidivada. **Resultados:** O grupo Recidiva apresentou maiores valores na GSR durante a situação de estresse. A chance de recidiva aumentou em 34% a cada aumento de 1000 unidades arbitrárias na GSR máxima em estresse. **Conclusão:** O estresse psicológico influenciou na recidiva de cicatrizes fibroproliferativas.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Queloides e cicatrizes hipertróficas são consideradas expressões fenotípicas de diferente intensidade do mesmo distúrbio fisiopatogênico, sendo, portanto, agrupados sob a denominação de cicatrizes fibroproliferativas (CFs) (RAHBAN & GARDNER, 2003; SMEETS *et al.*, 2006). Nesse contexto, recentemente, KÖSE & WASEEM (2008) compararam queloides e cicatrizes hipertróficas às faces de uma mesma moeda.

As CFs possuem prevalência que varia conforme a região geográfica. Nos Estados Unidos da América, é de 1,5% (O'SULLIVAN, O'SHAUGHNESSY, O'CONNOR, 1996); no Reino Unido, de 0,09% (ROCKWELL, COHEN, EHRLICH, 1989); de 15,8%, na Austrália (THOM *et al.*, 2003); e de 16%, na China (LI-TSANG, LAU, CHAN, 2005) e no Congo (DATUBO-BROWN, 1990). No Brasil, não há estudos de prevalência. Entretanto, de acordo com o Censo Dermatológico de 2006, os quelóides passaram a ocupar a 23ª posição no *ranking* das doenças dermatológicas mais comuns entre os pacientes com 15 a 39 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2006).

Pelo fato de possuírem aparência deformante e ocorrerem habitualmente em áreas expostas, essas lesões geram importantes repercussões psicológica e social aos portadores (BOCK *et al.*, 2006; FURTADO *et al.*, 2009). Soma-se a isso, o transtorno físico causado pela dor, prurido, ulcerações e prejuízo na capacidade funcional, quando localizadas em regiões articulares (DAVIES, NDUKA, MOIR, 2004). Essas características prejudicam aspectos como imagem corporal, auto-

estima, função sexual, autoconfiança e sono, influenciando, portanto, diretamente, na qualidade de vida (BALCI *et al.*, 2009).

A patogênese do queiloide ainda não está totalmente esclarecida. Por isso, os tratamentos atuais possuem caráter paliativo (LEVENTHAL, FURR, REITER, 2006; DURANI & BAYAT, 2008; JUCKETT & HARTMAN-ADAMS, 2009; KELLY, 2009). Outro dificultador do entendimento da patogênese é a inexistência de um modelo animal adequado, já que o queiloide ocorre exclusivamente em humanos (HOCHMAN *et al.*, 2005; RAMOS, GRAGNANI, FERREIRA, 2008).

A literatura apresenta diversas direções de pesquisa no sentido de alcançar a prevenção. Há estudos que relacionam a patogênese das CFs com fatores de origem sebácea (FASIKA, 1992; FONG & BAY, 2002), hormonal (SCHIERLE, SCHOLZ, LEMPERTE, 1997), genética (CHEN *et al.*, 2003; BROWN *et al.*, 2008; BROWN & BAYAT, 2009; SHIH & BAYAT, 2010), melanocítica (ROCKWELL, COHEN, EHRLICH, 1989; NIESSEN *et al.*, 1999), vascular (DUSTAN, 1995; SNYDER, ZMUDA, THOMPSON, 1996; IANNELLO *et al.*, 2006), metabólico-nutricional (LOUW *et al.*, 1997; LOUW 2000a; LOUW & DANNHAUSER, 2000; LOUW, 2000b; LOUW, 2007), imunológica (JANSSEN DE LIMPENS & CORMANE, 1982; SMITH, SMITH, FINN, 1987; PLACIK & LEWIS, 1992) e, até mesmo, infecciosa (OKADA & MARUYAMA, 2007; ALONSO, RIOJA, PERA, 2008).

A origem nervosa também vem sendo investigada (PARKHOUSE *et al.*, 1992; ZHANG & LAATO, 2001; LEE *et al.*, 2004; LIANG *et al.*, 2004; SCOTT, MUANGMAN, GIBRAN, 2007; AKAISHI, OGAWA, HYAKUSOKO, 2008; HOCHMAN *et al.*, 2008; OGAWA, 2008a). A pele apresenta um sistema nervoso que, em conjunto com os sistemas

imunológico e endócrino cutâneos, participa efetivamente do processo cicatricial (OAKLANDER & SIEGEL, 2005; ROOSTERMAN *et al.*, 2006; FERREIRA *et al.*, 2009). A interconexão desses sistemas é efetuada por neuropeptídeos, citocinas e hormônios. Por essas relações constitutivas, a pele é considerada um órgão neuroimunoendócrino (O’SULLIVAN, LIPPER, LERNER, 1998; BRAZZINI *et al.*, 2003; PAUS, THEOHARIDES, ARCK, 2006).

A comprovação da relação entre cicatrização cutânea e inervação periférica foi mostrada por trabalhos da década de 90 (EEDY, 1993; HOSOI *et al.*, 1993; PINCELLI, RANTINI, GIANNETTI, 1993; ANSEL *et al.*, 1996; ANSEL *et al.*, 1997). Estudos como o de KIM *et al.* (1998) e BARKER, ROSSON, DELLON (2006) mostraram que a pele denervada apresenta atraso em todas as fases da cicatrização.

O sistema nervoso cutâneo, constituído por fibras do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e sensoriais, influencia variáveis fisiológicas (vasoconstrição, temperatura, secreção, crescimento, diferenciação e nutrição celular) e fisiopatológicas (inflamação, defesa imunológica, proliferação e cicatrização) (ROOSTERMAN *et al.*, 2006). O aumento morfológico na inervação sensorial cutânea tem sido verificado em várias lesões inflamatórias (psoríase, dermatite atópica) (ROOSTERMAN *et al.*, 2006), inclusive, nas CFs (PARKHOUSE *et al.*, 1992; HOCHMAN *et al.*, 2008). Alguns estudos mostram que a quantidade de neuropeptídeos, principalmente Substância P (*Substance P* - SP) e Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (*Calcitonin Gene-Related Peptide* - CGRP), liberada por fibras nervosas em algumas doenças cutâneas atua, localmente, de forma a modular a fase neurogênica da inflamação (SCHOLZEN *et al.*, 1998; STEINHOFF *et al.*, 2003b) e, sistemicamente, ativando células

inflamatórias mononucleadas e secreção de citocinas pelos linfócitos (PETERS *et al.*, 2006).

A pele, além do sistema nervoso próprio, possui também sistemas imune e endócrino análogos aos sistemas homólogos, sistêmicos. Estabelece-se assim um sinergismo funcional entre “periferia e centro” por meio da interação do Sistema Neuroimunoendócrino (SNIE). A comunicação bidirecional faz com que haja resposta central a partir de estresse periférico exógeno (radiação ultravioleta, por exemplo) e estimulação periférica a partir de estresse central endógeno (estresse psicológico, por exemplo) (ARCK *et al.*, 2006).

Quando a pele é submetida a estresse ambiental, o SNIE cutâneo transmite esse estímulo ao Sistema Nervoso Central (SNC) por meio de sinalização drômica. Nessa situação, ocorre a expressão do gene e produção, dentre outros, do Hormônio Liberador da Corticotropina (*Corticotropin Releasing Hormone* - CRH) por células de origem epidérmica e dérmica (queratinócitos, melanócitos, fibroblastos, sebócitos e mastócitos), igual, molecularmente, ao produzido pelo hipotálamo (SLOMINSKI *et al.*, 2001; SLOMINSKI *et al.*, 2006a; SLOMINSKI *et al.*, 2006b; KRAUSE *et al.*, 2007). Esse hormônio se soma ao CRH hipotalâmico que age na adeno-hipófise estimulando a produção de peptídeos derivados da pro-opiomelanocortina (*Proopiomelanocortin* - POMC), Hormônio alfa Estimulador de Melanócitos (*α-Melanocyte-Stimulating Hormone* - MSH), Hormônio Adrenocorticotrópico (*Adrenocorticotropic Hormone* - ACTH), β -endofirina e, no *locus coeruleus* (núcleo que acumula a maior parte dos neurônios adrenérgicos do corpo), induzindo resposta simpática generalizada (GRÜTZKAU *et al.*, 2000; KONO *et al.*, 2001; SLOMINSKI *et al.*, 2004).

Sinergicamente, quando o organismo é submetido a estresse de origem central, certas partes do sistema límbico, principalmente, amígdala e hipocampo, estimulam a produção de CRH pelos núcleos paraventriculares do hipotálamo, e noradrenalina, no *locus coeruleus* (DHABHAR & McEWEN, 1999). A resposta ao estresse é transmitida a todos os órgãos, via eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) e Sistema Nervoso Simpático (SNS), inclusive à pele pela conexão com o SNIE cutâneo (HUTTUNEN *et al.*, 1996; O’SULLIVAN, LIPPER, LERNER, 1998; SLOMINSKI & WORTSMAN, 2000; BRAZZINI *et al.*, 2003; ARCK *et al.*, 2006; PAUS, THEOHARIDES, ARCK, 2006).

De fato, a pele reage diretamente aos estímulos psicoemocionais (VAN MOFFAERT, 1992; GUPTA & GUPTA, 1996; GIELER, 2007). A prevalência de doenças psiquiátricas em pacientes com afecções dermatológicas atinge 40% (HUGHES *et al.*, 1983). Estima-se que até 75% das dermatopatias resultam de transtornos psicofisiológicos (GLUCK & PÉREZ-COTAPOS, 1994). O estudo do binômio mente-pele tem desenvolvido vertiginosamente nas últimas décadas, consolidando o ramo da ciência denominado Psicodermatologia (KOO, DO, LEE, 2000; JAFFERANY, 2007), que está em franco crescimento (Apêndice 1).

Doenças da pele são desencadeadas, exacerbadas ou perpetuadas pelo estresse. A percepção de estímulos estressores, sejam eles de origem física ou psíquica, desencadeia um processo adaptativo de manutenção ativa da estabilidade, denominado alostase (KORTE, KOOLHAAS, MCEWEN, 2005).

Comprovou-se que a percepção do estresse no SNC é transferida para os tecidos periféricos, não só por meio dos hormônios clássicos do estresse, mas também por neurotrofinas e neuropeptídeos (BLACK, 2002,

JOACHIM *et al.*, 2007). Por isso, além do cortisol, prurido e dor vêm sendo utilizados como parâmetros de avaliação do estresse, já que estão associados à liberação de neuropeptídeos pelas fibras nervosas (STEINHOFF *et al.*, 2006). Em algumas psicodermatoses imunoinflamatórias já está estabelecida a proporcionalidade direta entre prurido e dor com a percepção de estresse e vice-versa (CHAPMAN, TUCKETT, SONG, 2008; VERHOEVEN *et al.*, 2008).

O estresse crônico pode precipitar o aparecimento de transtornos psicofisiológicos, bem como de sintomas depressivos e de ansiedade (MARGIS *et al.* 2003). Além de consequência, ansiedade e depressão, também atuam como estímulos causadores do estresse e, dessa forma, retroestimulam o ciclo (JORDAN & WHITLOCK, 1974; GUPTA *et al.*, 1994; HASHIZUME *et al.*, 2005; URPE, BUGGIANI, LOTTI, 2005).

Em situações de estresse, as glândulas sudoríparas écrinas, sendo psicorreativas, aumentam o suor e, conseqüentemente, o conteúdo hídrico e de íons e, assim, a condutância da pele na região palmar (ALLEN, ARMSTRONG, RODDIE, 1973; STORM *et al.*, 2002). A Resposta Galvânica da Pele (*Galvanic Skin Response – GSR*) varia, dependendo do conteúdo hidroeletrolítico.

A influência prognóstica do estresse psicológico na recidiva das CFs no período pós-operatório não foi, até o momento, objeto de nenhum estudo. No entanto, a identificação de fatores de prognóstico pode ser relevante para a escolha terapêutica, individualização do tratamento e entendimento da história natural da doença.

OBJETIVO

2. OBJETIVO

Investigar o estresse psicológico no prognóstico de recidiva pós-operatória de cicatrizes fibroproliferativas.

LITERATURA

3. LITERATURA

A revisão da literatura foi conduzida conforme estratégias de busca descritas no Apêndice 2. Devido à inexistência de trabalhos relacionados com o assunto, foi feita a inclusão de artigos de segunda ordem: aqueles que se associam de modo mais amplo com a área temática. Dessa forma, foram reunidas evidências que, em conjunto, puderam dar suporte e embasamento ao estudo. Em função disso, o presente capítulo está dividido em quatro subcapítulos: 3.1) Psiconeuroimunologia; 3.2) Sistema Neuroimunoendócrino (SNIE) da pele; 3.3) Estresse e SNIE da pele; 3.4) Inervação das cicatrizes fibroproliferativas (CFs); e 3.5) Fatores de influência prognóstica nas cicatrizes fibroproliferativas.

3.1 Psiconeuroimunologia

ISHIGAMI (1919) estudou pacientes com tuberculose crônica durante fases de atividade e inatividade da doença. Observando a opsonização dos bacilos, verificou que a capacidade fagocitária diminuía durante episódios de estresse emocional, levando à imunodepressão e ao consequente aumento da susceptibilidade aos bacilos.

SELYE (1936) *apud* SELYE (1998) desenvolveu estudos sobre o estresse, termo da Engenharia que ele introduziu na Medicina para designar uma síndrome produzida por vários agentes nocivos que gerava uma resposta não-específica no organismo, a qual ele chamou de "Síndrome Geral de Adaptação" (SGA). Submetendo cobaias a situações ameaçadoras,

como exposição ao frio, ao calor, aos raios X, à sangria, a traumatismos físicos, a situações de imobilização forçada, a esgotamento, à exposição a situações penosas, como a proximidade de seus predadores naturais, a injeções de extrato de tecidos animais, de formol, de adrenalina e de insulina, verificou que havia sempre a mesma reação orgânica, caracterizada pela tríade composta de dilatação do córtex da suprarrenal, redução acentuada ou atrofia do timo, do baço, dos gânglios e de todas as estruturas linfáticas, desaparecimento dos eosinófilos do sangue periférico e aparecimento de úlceras no estômago e no duodeno. Esse quadro parecia ser uma única reação inespecífica do organismo diante de qualquer agente nocivo e se produzia quer por causas somáticas, quer por causas psíquicas.

BARTROP *et al.* (1977) publicaram o resultado de investigação prospectiva dos efeitos do estresse intenso sobre a função imunitária. Estudando um grupo de 26 pessoas que tinham perdido seu cônjuge, em comparação com um grupo controle, demonstraram diminuição de linfócitos T nas pessoas enlutadas. Esse fato ocorria sem que fossem observadas alterações das taxas de hormônios glicocorticoides, mostrando que esta diminuição poderia estar relacionada a sinais neurais.

LAUDENSLAGER *et al.* (1983) testaram três grupos de ratos: um que recebeu choques que poderia evitar movendo uma chave, outro que recebeu choques que não poderia evitar e um terceiro, que não recebeu choques. A proliferação linfocitária em resposta à fito-hemaglutinina e à concanavalina A foi suprimida no grupo que não pôde evitar o choque, mas não no que pôde evitar, resultado que sugere ser a possibilidade de controle dos fatores de estresse crítica na modulação da função imunitária.

PERT *et al.* (1985), após o isolamento da endorfina, se dedicaram à pesquisa de outras substâncias químicas, naturais do cérebro, implicadas na transmissão de informações para o corpo, e passaram a encontrar um número crescente de peptídeos, aos quais denominaram de neuropeptídeos. Verificaram ainda a existência de alta densidade de receptores para esses neuropeptídeos no sistema límbico, intimamente ligado ao processamento das emoções, e na medula espinhal, entrada das informações sensoriais.

GRAHAM, DOUGLAS, RYAN (1986) classificaram 235 indivíduos de acordo com o nível de estresse, por meio do *Life Events Inventory*, da *Daily Hassles Scale* e do *General Health Questionnaire*. Ao final de seis meses, ficou evidenciado que o grupo com níveis maiores de estresse teve mais episódios de infecção respiratória aguda (média de 2,71 contra 1,56, $p < 0,05$) e mais dias com sintomas (média de 29,43 contra 15,42, $p < 0,05$).

COHEN, TYRRELL, SMITH (1991) reuniram 394 indivíduos sadios que foram distribuídos em dois grupos, após avaliação do nível de estresse. Cada participante do estudo recebeu gotas nasais que continham vírus respiratórios. Os resultados mostraram que os quadros de infecção respiratória ($p < 0,005$) e resfriados clinicamente evidentes ($p < 0,02$) aumentaram, de modo dose-dependente, com o grau de estresse psicológico.

3.2 Sistema Neuroimunoendócrino (SNIE) da pele

O'SULLIVAN, LIPPER, LERNER (1998) relataram que em 1990 nos Estados Unidos da América ocorreu um maior número de visitas aos consultórios de profissionais que exercem homeopatia, acupuntura, quiropraxia e aromaterapia em relação aos serviços médicos alopáticos tradicionais (cerca de 40 milhões de visitas a mais). A justificativa estaria na abordagem holística oferecida por aqueles profissionais: ao invés de o foco ficar restrito à doença e à sintomatologia associada, como convencionalmente, o atendimento contemplava a totalidade do ser biopsicossocial. Os autores mostraram que a rede de comunicação entre a mente e o SNIE da pele seria um exemplo de representação anatômica dessa integralidade.

BRAZZINI *et al.* (2003), em um artigo de revisão, destacaram que o promissor futuro no campo da dermo-neurociência estaria condicionado à análise pormenorizada da integração entre mente e o SNIE da pele. Os autores indicaram que a comunicação bidirecional seria possível por conta da “linguagem comum” entre os sistemas nervoso, imune e endócrino, estabelecida por meio de neuropeptídeos, citocinas e hormônios. Essa comunicação permitiria a modulação na produção e distribuição de melanina, na atividade imune, na função vascular, na recepção sensorial, na termorregulação, na secreção exógena e na transformação de pró-hormônios ou hormônios em diferentes moléculas ativas, visando à integridade estrutural da barreira cutânea. As vias eferentes de integração da mente com o SNIE da pele passariam por centros como córtex e sistema límbico, e o reconhecimento dessa ligação estaria em concordância com a

observação de que o estresse psicológico modula a resposta imunoinflamatória cutânea, já notada em algumas dermatoses como psoríase, dermatite atópica e urticária crônica.

ROOSTERMAN *et al.* (2006) realizaram revisão focada na função do sistema nervoso na biologia cutânea e nas doenças. Destacaram que interações neurocutâneas influenciam uma variedade de funções fisiológicas e fisiopatológicas, incluindo crescimento celular, imunidade, inflamação, prurido e cicatrização. Essas interações seriam mediadas por fibras drômicas e antidrômicas as quais liberam neurotransmissores e ativam receptores específicos em células-alvo cutâneas. Fatores neurotróficos, além de promoverem a regulação dos processos de divisão e diferenciação das células neuroectodérmicas, participam de propriedades funcionais da pele, auxiliando na regulação do sistema imune. Na pele, a interação ligante-receptor seria modulada por endopeptidases que, em conjunto, com as demais estruturas, estão envolvidas com a homeostase. Os autores finalizam o artigo realçando que um entendimento profundo da neuroimunoendocrinologia cutânea seria de utilidade no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para diversas dermatoses.

3.3 Estresse X SNIE da pele

URPE, BUGGIANI, LOTTI (2005) fizeram referência a um modelo biopsicossocial, segundo o qual, fatores psicológico e social influenciariam no adoecimento por dois mecanismos principais: 1º) por um processo psicossocial que inclui aspectos como saúde mental, humor e personalidade

e 2º) pelo comportamento relacionado a hábitos saudáveis como a prática de exercícios, dieta balanceada e atitude antitabagista. De acordo com este modelo, a interação desses fatores com características biológicas individuais (genética ou constitucional) geraria predisposição e vulnerabilidade à doença. Nesse contexto, se enquadraria a Psiconeuroimunologia, campo com, aproximadamente 35 anos de evolução, que se ocupa da análise das interrelações entre o cérebro, comportamento e sistema imunológico no curso e desfecho das doenças. Segundo os autores, a pele seria um “cérebro difuso” com conexões com elementos dos sistemas imunológico e endócrino que responderia a quaisquer estímulos estressores periféricos e centrais.

PAUS, THEOHARIDES, ARCK (2006), em artigo de revisão, referiram que a pele é o modelo ideal para estudar a comunicação entre vias periféricas e sistêmicas de resposta ao estresse, já que possui um circuito neuroimunoendócrino equivalente ao circuito central. A origem embrionária comum, tanto a pele quanto o sistema nervoso possuem origem ectodérmica, evidenciaria a função de órgão sensorial, alvo e fonte de sinalização bidirecional neuroimunoendócrina, por meio de neurotransmissores, neuropeptídeos, neurotrofinas e neurohormônios. Os autores propuseram que a interconexão de sistemas essenciais como o nervoso, o imune e o endócrino regeriam o binômio mente-pele. Além disso, enfatizam que os mastócitos devem ser considerados o “painel central de controle” na regulação entre as interfaces desses sistemas.

WALBURN *et al.* (2009) realizaram revisão sistemática com metanálise para verificar a correlação entre estresse psicológico e

cicatrização cutânea. Para a estratégia, foram utilizadas as palavras *distress*, *stress*, *anxiety*, *depression* e *wound healing*, *ulcer*, *transepidermal water loss*. A busca foi realizada nas bases *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *MEDLINE*, *MEDLINE In-process*, *Web of Science (WOS)*, *EMBASE*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)*, *PsycINFO*, *Allied and Complementary Medicine (AMED)* e *British Nursing Index (BNI)* e resultou em 2575 artigos, publicados até outubro de 2007. Destes, somente 22 foram incluídos na revisão sistemática por se enquadrarem nos critérios de inclusão. A metodologia foi baseada nos critérios do *checklist QUOROM*. Foram incluídas feridas clínicas agudas e crônicas, criadas por *punch*, bolhas e as provocadas por fita adesiva (*tape stripping*). Na metanálise, a correlação entre estresse e cicatrização foi de $r=-0,42$ (95% CI=-0,51 a -0,32; $p<0,01$), mostrando que quanto maior o estresse, pior a cicatrização.

3.3.1 Estresse X Sistema Nervoso

3.3.1.1 Neuropeptídeos

JOACHIM *et al.* (2007) mostraram em um estudo controlado em camundongos (C57BL/6) fêmeas de oito semanas que a exposição ao estresse sonoro ou à injeção subcutânea de Fator de Crescimento Neural (*Nerve Growth Factor – NGF*) recombinante aumenta a expressão de Substância P (*Substance - SP*) e do Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (*Calcitonin Gene-Related Peptide – CGRP*) nos neurônios do gânglio da raiz dorsal (C5 à T3) e o número de fibras nervosas sensoriais da derme que contém SP e CGRP, correspondentes ao nível da raiz. Por sua

vez, a neutralização do NGF recombinante, por meio da aplicação intraperitoneal de anticorpo policlonal de coelho anticamundongo, diminui SP e CGRP em ambos os locais. Nesse estudo, os animais foram distribuídos em quatro grupos. No 1º grupo, 14 dias após a depilação, os animais (n=4) foram submetidos a 24h de estresse sonoro (emitido por repelente eletrônico para roedores acoplado à gaiola com frequência de 300 Hz e intervalo de 15 s). No 2º grupo, os animais (n=4) receberam injeção subcutânea de NGF (10 µl/camundongo com concentração de 100µg/ml em *Phosphate-buffered saline* - PBS). No 3º grupo, os animais (n=4) receberam aplicação intraperitoneal de 200µl de anticorpo anti-NGF na diluição com PBS de 1:1.500. A morte dos animais ocorreu no 16º dia após a depilação (2º dia após a aplicação do estresse sonoro, NGF e anti-NGF). As análises teciduais foram realizadas por imunofluorescência. A expressão de neuropeptídeos nos gânglios foi indicada pelo neuromarcador retrógrado *fluorogold* a 2%. A quantificação das terminações nervosas na derme foi realizada por histomorfometria. Os autores concluíram que a percepção de estresse pelo sistema nervoso central é transferida aos tecidos periféricos, como a pele, não somente pelo eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) e pelo Sistema Nervoso Simpático (SNS), mas também via neuropeptídeos.

HENDRIX (2008), baseando-se em PAVLOVIC *et al.* (2008), esquematizou os três eixos do estresse. Aos tradicionais, HHA e SNS, acrescentou o terceiro, que qual denominou de “interações neuroimunes periféricas”. Este eixo seria composto pela ativação de mastócitos por intermédio da liberação de SP pelas fibras nervosas neuropeptidérgicas, após algum estímulo central estressor. Com a degranulação, haveria quimiotaxia para outros mediadores inflamatórios, favorecendo o

desenvolvimento de eritema e edema, fenômenos relacionados à inflamação neurogênica. O autor sugere que, na pele, a ativação do terceiro eixo estaria relacionada à exacerbação de dermatites.

3.3.1.1.1 Prurido e dor

GUPTA *et al.* (1994) investigaram a relação entre prurido e depressão em um grupo de pacientes com psoríase (n=77), dermatite atópica (n=143) e urticária crônica idiopática (n=32). Os pacientes foram instruídos a classificar o prurido de zero (nenhum prurido) a dez (prurido muito intenso), com base em uma Escala Visual Analógica (EVA), e a preencher a *Carrol Rating Scale for Depression* (CRSD). Foi observada correlação positiva entre a intensidade do prurido e a pontuação da CRSD (r de Pearson=0,34, $p<0,0001$). A correlação, por grupo, foi de $r=0,32$, $p=0,004$ para o grupo de pacientes com psoríase; de $r=0,21$, $p=0,013$ para o grupo de dermatite atópica; e de $r=0,34$, $p=0,06$ para o grupo com urticária crônica idiopática. Os pacientes, independentemente do grupo, que possuíam prurido acima de 5,5 na escala visual analógica, também apresentaram maior pontuação na CRSD ($p<0,05$).

IKOMA *et al.* (2003a) relataram que a modulação periférica do prurido e da dor poderia ser provocada a partir da sensibilização dos pruri e nociceptores, por meio de mediadores inflamatórios. Além disso, em pacientes com prurido crônico, o aumento da densidade intradérmica de fibras nervosas contribuiria para a diminuição do limiar de disparo desses receptores cutâneos.

STEINHOFF *et al.* (2003a) detalharam o mecanismo neurogênico do prurido, via Receptor tipo 2 Ativado por Protease (*Protease-Activated Receptor 2 - PAR₂*) da membrana plasmática das terminações nervosas sensoriais. De acordo com o proposto, fatores endógenos (inflamação, infecção, estresse psicológico) e exógenos (ruptura da barreira cutânea e radiação ultravioleta) estimulariam, via PAR₂, um específico grupo de fibras nervosas do tipo C. Essa ativação drômica induziria o acionamento da cascata de sinalização da periferia (via gânglio da raiz dorsal) para o Sistema Nervoso Central (SNC), via trato espinotalâmico lateral. Por mecanismo axonal antidrômico, as terminações nervosas liberariam neuropeptídeos, o que agravaria a resposta pruriginosa, caracterizando um mecanismo positivo de *feedback*. A influência de estressores psicológicos também causaria a liberação de hormônios do eixo HHA, ativando a degranulação de mastócitos, potencializando a sensação de prurido.

3.3.1.2 Resposta Galvânica da pele (*Galvanic Skin Response - GSR*)

SARTI (1998) destacou a utilização do método de *biofeedback* nas doenças dermatológicas que cursam com prurido (localizado ou generalizado) e/ou hiperidrose. Uma vez que transforma o nível de atividade autonômica e/ou somática em sinais sensoriais e visuais perceptíveis, possibilita ao paciente reconhecer, interpretar e controlar os sintomas. Os parâmetros psicofisiológicos mais utilizados são a Resposta Galvânica da Pele (*Galvanic Skin Response - GSR*), o tônus muscular, a temperatura corporal e a atividade elétrica cerebral. No artigo, o autor relata o caso de um universitário de 22 anos com hiperidrose que apresentava agravamento da doença nos períodos de prova e nas ocasiões

em que tinha que cumprimentar as outras pessoas com aperto de mão. Após 20 sessões de treinamento, nas quais fez uso da técnica de relaxamento respiratório, ocorreu redução nos níveis de suor, quantificada por um aparelho de *biofeedback* que analisava a GSR.

MIN, CHUNG, MIN (2005) avaliaram a resposta de sinais fisiológicos (eletroencefalograma - EEG, eletrocardiograma - ECG, frequência respiratória, temperatura da pele, GSR) gerada por situações imaginárias desagradáveis (entrar em um banheiro público sujo, presenciar vômitos, sofrer agressão por um desconhecido, encontrar cabelo na comida); de prazer (estar com amigos, praticar *snowboard*, receber presentes e praticar escalada); de excitação (olhar para baixo do topo de um edifício, atravessar uma ponte sobre um penhasco, falar em público, ser perseguido à noite); e de relaxamento (assistir televisão após tomar banho, tomar o sol da primavera, aquecer-se no inverno de frente a uma lareira, deitar em uma cama confortável). Foram selecionados 32 indivíduos saudáveis (16 homens e 16 mulheres, com média de idade de 24 anos). Os sinais foram obtidos por meio do equipamento BIOPAC MP 100, processados pelo *software* Acgknowlodge™ 35.2, em uma sala com temperatura ambiente e umidade relativa controladas. Os eletrodos do EEG foram posicionados no lobo frontal e parietal. Os do ECG foram colocados em ambos os braços e no pé direito. O eletrodo para verificação da temperatura da pele e da resposta galvânica da pele foi posicionado no IV dedo da mão esquerda e nos II e III dedos da mão esquerda, respectivamente. A verificação da frequência respiratória foi avaliada por meio de um eletrodo posicionado sobre o tórax. Antes de cada participante imaginar, durante 30 s, em cada uma das situações (desprazer, prazerosa,

de excitação e de relaxamento) foram analisados os sinais na condição de repouso. Ao final de cada situação imaginária, o participante descansava por cerca de cinco minutos. As médias das amplitudes de cada um dos sinais foram normalizadas e convertidas em porcentagem. O traçado do EEG mostrou que na situação de prazer houve aumento da razão $\alpha/\alpha+\beta$ em relação ao repouso. O contrário ocorreu em relação à situação de desprazer. Não houve diferença entre as situações de excitação e relaxamento em relação ao repouso. A razão $\beta/\alpha+\beta$ foi menor na situação de prazer em relação ao repouso e maior na situação de desprazer. Não houve diferença entre excitação e relaxamento em relação ao repouso. A temperatura da pele e o intervalo R-R diminuíram no estado de excitação em relação ao repouso. A resposta galvânica da pele e a frequência respiratória aumentaram em relação ao repouso, indicando ativação da atividade nervosa simpática.

SEQUEIRA *et al.* (2009) enfatizaram que o funcionamento de qualquer órgão inervado pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA) pode servir, em potencial, como índice da atividade mental, uma vez que existe contínuo mecanismo de resposta entre o centro e a periferia. Revisaram a forma pela qual parâmetros autonômicos eletrofisiológicos poderiam contribuir para o entendimento do substrato neural do processamento emocional. A atividade eletrodérmica (*ElectroDermal Activity* – EDA) é um termo amplo utilizado para descrever as mudanças elétricas cutâneas que ocorrem em resposta ao SNS. Essas variações dependem da quantidade de suor secretada pelas glândulas sudoríparas écrinas, principalmente localizadas nas regiões palmar e plantar. Na medida em que a secreção está sob controle simpático e neurohormonal, influências do SNC são

transmitidas às glândulas écrinas. Por esse motivo, a atividade sudorípara écrina é também conhecida como suor palmar, suor emocional ou suor mental, em diferenciação ao suor termorregulatório. O controle central da EDA é realizado por meio de estímulos inibitórios ou excitatórios oriundos da formação reticular do tronco encefálico. Circuitos descendentes chegam aos neurônios sudomotores, localizados na coluna intermediolateral da medula espinhal e, até a pele, pelas fibras pós-ganglionares. A ativação dessa via pode sofrer influências do hipotálamo, sistema límbico (amígdala, hipocampo e giro do cíngulo) e áreas corticais frontais, o que ratifica a relevância da eletrofisiologia do SNS como meio de avaliação da reatividade emocional. A condutância da pele pode ser manifestada em mudanças graduais, que podem ser tônicas, de longa duração ou fásicas, eliciadas por estímulos e por atividades do sujeito. Mudanças tônicas e fásicas não são fenômenos essencialmente diferentes, pois são causados por mudanças semelhantes na atividade das glândulas sudoríparas. O nível tônico é chamado nível de condutividade da pele (*Skin Conductance Level* – SCL) e acontece tanto em resposta a alguma alteração na condição do sujeito como espontaneamente. As respostas fásicas podem ser chamadas de resposta eletrodérmica, resposta galvânica da pele, resposta psicogalvânica ou resposta de resistência da pele.

3.3.2 Estresse X Sistema Imune

MAES *et al.* (1998) investigaram, em 38 estudantes (19-22 anos; 27 mulheres) de graduação de Ciências Biomédicas da Universidade de Antuérpia, a influência do estresse psicológico na produção de citocinas inflamatórias e imunorregulatórias. Os voluntários não apresentavam

qualquer tipo de doença ou alteração no exame de sangue previamente à inclusão no estudo. Alterações na síntese de Fator de Necrose Tumoral- α (*Tumor Necrosis Factor* – TNF), interferon- γ (IFN), Interleucina-6 (*Interleukin* - IL), IL-10, IL-4 e antagonista do receptor de IL-1 foram avaliadas no sobrenadante da cultura das amostras de sangue, após estimulação com fitohemaglutinina (*phytohaemagglutinin* – PHA) e lipopolissacarídeo (*lipopolysaccharide* – LPS). As amostras de sangue foram coletadas em três momentos distintos: 45 (“condição neutra pré”) e 36 dias (“condição neutra pós”), em média, antes e depois, respectivamente, de uma difícil prova acadêmica e no dia anterior (“condição de estresse”) à mesma. Nesses mesmos tempos, os voluntários preencheram a Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale* – PSS) e o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (*State-Trait Anxiety Inventory* – STAI). Os estudantes foram distribuídos em dois grupos de acordo com as pontuações na PSS e no STAI: (1) estudantes com elevada percepção de estresse (n=11), assim classificados se a diferença entre a pontuação da PSS na condição de estresse e condição neutra pré fosse maior que 10,5; e (2) estudantes com elevada ansiedade (n=23), assim classificados se a diferença entre a pontuação do STAI na condição de estresse e condição neutra pré fosse maior que 8. Os estudantes com elevada percepção de estresse apresentaram maior produção de TNF- α (p=0,0001), IFN- γ (p=0,0003), IL-6 (p=0,028) e antagonista do receptor de IL-1 (p=0,006) em relação aos estudantes com baixa percepção de estresse. Os estudantes com elevada ansiedade apresentaram maior produção de IFN- γ (p=0,002) e menor produção de IL-10 (p=0,0001) e IL-4 (p=0,03) do que os estudantes não-ansiosos. Os resultados, de acordo com os autores, sugerem que, em humanos, mudanças na produção de citocinas pró-inflamatórias, TNF- α , IFN- γ , IL-6, e citocinas anti-inflamatórias, IL-10 e IL-4, fazem parte da

resposta homeostática ao estresse psicológico e que a ansiedade induzida pelo estresse está relacionada à resposta Th1.

GLASER *et al.* (1999) avaliaram a associação entre estresse psicológico e a resposta inflamatória local em 36 mulheres saudáveis. O *status* psicológico foi avaliado com PSS, Inventário de Afeto Positivo e Negativo (*Positive and Negative Affect Schedule*) e o *Psychiatric Epidemiological Research Inventory Life Events Scale*. Foram feitas oito bolhas estéreis de 8mm cada, por mecanismo de sucção, na região ventral do antebraço não-dominante. O líquido de cada bolha foi drenado (0,05-0,1 ml) com seringa estéril, e a raiz (epiderme) removida. Posteriormente, o local da lesão foi envolvido com um plástico selado, preenchido com 0,8-1 ml de 70% de soro autólogo em solução salina balanceada de *Hanks*. Metade da solução foi aspirada depois de cinco horas, e a outra metade, após 24 horas para quantificação por ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (*Enzyme-linked Immunosorbent Assays - ELISA*) de IL- α 1 e IL-8. Por quimioluminescência, foram avaliados o cortisol plasmático, Hormônio do Crescimento (*Growth Hormone - GH*) e cortisol salivar. Quinze mulheres consideradas estressadas, com pontuação média na PSS de 11,9 (0-56), apresentaram níveis menores de IL-1 α ($p < 0,03$) e IL-8 ($p < 0,03$) após 5 e 24 horas da formação das bolhas. As voluntárias que possuíam níveis baixos de ambas citocinas após 24 horas e que experimentaram afeto negativo ($n=12$) apresentaram maior nível de cortisol salivar ($p < 0,05$). Os autores concluíram que o estresse psicológico altera a produção de citocinas pró-inflamatórias no local da ferida.

BUSKE-KIRSCHBAUM *et al.* (2002) investigaram o impacto do estresse psicológico agudo na função de imune de portadores de dermatite atópica, com diagnóstico há pelo menos cinco anos, com idade média de 25 anos (n=36). O grupo controle foi composto por 37 voluntários, com idade média de 24,5 anos, que não possuíam história familiar de atopias. Os indivíduos foram submetidos ao *Trier Social Stress Test* (TSST) que consistia em uma tarefa de falar em público e em uma tarefa aritmética mental (série de subtração). Antes do teste, todos receberam instruções de como deveriam realizar as tarefas. Após as instruções, ficaram em repouso por dois minutos. As sessões ocorreram entre dez e doze horas da manhã. Amostras de sangue foram coletadas dez minutos antes do teste, um, dez e 60 minutos depois do teste (1ª sessão), e 24 horas após seu início (2ª sessão), seguindo os mesmos períodos da 1ª sessão, após os dois minutos iniciais de repouso. A análise dos leucócitos mostrou elevação dos linfócitos, monócitos, neutrófilos e basófilos dez minutos após o teste ($p < 0,001$). Não houve diferença entre os grupos. O número de eosinófilos foi maior nos portadores de dermatite atópica ($p < 0,01$). O nível de Imunoglobulina E (*Immunoglobulin E* - IgE) foi maior no grupo estudo, 24 horas após o teste (ELISA; $p < 0,05$). A exposição ao teste resultou em elevação de IFN- γ (ELISA; $p < 0,001$) e na atenuação da concentração de IL-4 ($p < 0,001$), sem diferenças entre os grupos. Os autores sugeriram que as alterações imunológicas e o agravamento dos sintomas em portadores de dermatite atópica podem estar associados ao estresse.

3.3.3 Estresse X Sistema Endócrino

SLOMINSKI *et al.* (1999) propuseram a existência de um eixo cutâneo equivalente ao eixo HHA, via neuroendócrina clássica da resposta ao estresse sistêmico. A pele humana expressa elementos do HHA, incluindo os peptídeos derivados da Proopiomelanocortina (*Proopiomelanocortin* - POMC), Hormônio Liberador da Corticotropina (*Corticotopin-Releasing Hormone*-CRH), receptores CRH-1 e CRH-2 (CRH-R₁, CRH-R₂) e enzimas-chave da síntese de corticosteroides. A expressão desses elementos é similar à hierarquia de sinalização estrutural do eixo HHA. Nos melanócitos e fibroblastos, a estimulação dos receptores CRH-R₁ e CRH-R₂, induzida pelo CRH, hiperregula a expressão dos peptídeos derivados da POMC e a produção de Hormônio Adrenocorticotrópico (*Adrenocorticotropic Hormone* – ACTH), através da ativação da via dependente de Adenosina 3',5'-Monofosfato cíclico (3'-5'-*cyclic adenosine monophosphate* – cyclic AMP). Melanócitos respondem com maior produção de cortisol, que é dependente da atividade da POMC. Fibroblastos respondem ao CRH e ACTH, com aumento da produção de corticosterona, mas não do cortisol. O cultivo de células humanas do folículo piloso também mostra um eixo funcional equivalente ao eixo HHA, incluindo síntese e secreção de cortisol, que, por *feedback* negativo, atua na expressão de CRH. Os autores sustentam a existência de um sistema local de resposta ao estresse em virtude da produção desses hormônios pelas células cutâneas.

KORAY *et al.* (2003) comprovaram a associação entre ansiedade e níveis de cortisol salivar no líquen plano (doença crônica inflamatória da

mucosa oral e da pele). Quarenta pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de líquen plano oral (24 mulheres e 16 homens com idade média de 35,17 anos) e 40 indivíduos-controle (22 mulheres e 18 homens com idade média de 34 anos) preencheram o STAI e tiveram coletadas amostras de cortisol salivar entre 9:00 e 9:15h. Nenhum indivíduo deveria ter doença sistêmica, estar em uso de corticosteroides e ser fumante. Os níveis de cortisol foram avaliados por ensaio enzimático imunométrico (*Enzyme Immunometric Assay* - EIA). Os níveis médio de cortisol salivar, ansiedade-estado e ansiedade-traço foram nos grupos estudo e controle, respectivamente, de 1,46 e 0,93 $\mu\text{g}/\text{dl}^1$ ($p < 0,001$); de 48,84 e 39,45 ($p < 0,001$); e de 48,85 e 39,45 ($p < 0,001$). Os autores confirmaram a hipótese de que a doença está relacionada ao estresse.

RICHARDS *et al.* (2005) investigaram a ativação do eixo HHA em pacientes com psoríase. Quarenta pacientes com idade entre 18 e 70 anos com início da doença antes dos 40 anos, e 40 indivíduos-controle foram selecionados. No dia anterior ao estudo, os indivíduos passaram por avaliação psicológica, que consistia no preenchimento do Questionário de Preocupação do Estado da Pensilvânia (*Penn State Worry Questionnaire*) e do Questionário de Percepção da Doença (*Illness Perception Questionnaire*) e avaliação clínica na qual a gravidade da psoríase era analisada de acordo com o Índice de Severidade da Psoríase por Área (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI). A avaliação neuroendócrina basal foi realizada por meio da razão do cortisol urinário/creatinina e do cortisol salivar. Também foi efetuada a análise dos genótipos HLACw6 e CRH. No dia do experimento, foi inserida uma cânula no braço não-dominante para retirada das amostras de sangue venoso. A pressão arterial e a frequência cardíaca

foram aferidas no braço dominante. Após 30 minutos da introdução da cânula, foi coletada a 1ª amostra de 5ml de sangue venoso. Na sequência, os indivíduos foram submetidos, de maneira aleatória, aos três estímulos estressores: cognitivo, por meio do Teste Auditivo Comparado de Audição Seriada (*Paced Auditory Serial Addition Task* – PASAT); emocional, pelo *Stroop Colour Conflict Task* modificado; e de desempenho social, pelo *Trier Paradigm*. A duração de cada estímulo foi de dez minutos. Foram permitidos 30 minutos de repouso entre os estímulos. Imediatamente após o término de cada estímulo, os participantes preencheram a *Subjective Units of Distress Scale* (SUBS), tinham aferidas a pressão arterial e a frequência cardíaca e coletada amostra de sangue venoso para dosagem do cortisol. No grupo controle, houve correlação entre frequência cardíaca e cortisol sérico após o estímulo estressor de desempenho social ($r=0,38$; $p<0,05$), o que não foi evidenciado no grupo estudo ($r=0,07$). Pacientes que acreditavam que a psoríase fosse responsiva ao estresse apresentaram menor nível de cortisol salivar basal ($p<0,01$) e cortisol sérico, ($p=0,016$) após o estímulo estressor de desempenho social, do que pacientes que não percebiam relação entre estresse e o agravamento da doença. Não houve diferença entre os grupos nos demais parâmetros. Os autores inferiram que pacientes com psoríase apresentam uma resposta alterada do eixo HHA quando submetidos a estresse social agudo. Essa alteração pode servir como forma de preparação nos casos de exacerbação da doença. Ainda não foi esclarecido se a anormalidade na regulação do eixo HHA é determinada geneticamente ou consequência da doença.

3.4 Inervação das cicatrizes fibroproliferativas

KADANOFF (1969) publicou um relato de três casos em que investigou o processo de inervação das cicatrizes queloidais. As lesões de três pacientes adultas foram resultantes de queimadura. As duas primeiras apresentavam lesões no dorso do pé; uma com idade de 27 anos e tempo de evolução do queleide de 8 meses; a outra com 53 anos de idade, portadora de uma lesão com duração de 10,5 meses (paciente “8m” e “10,5m”, respectivamente). A terceira, com idade de 43 anos, apresentava lesão no dorso, com 44 meses de evolução (paciente “44m”). Em relação aos exames histológicos, as lâminas foram coradas pela técnica de impregnação por prata. Nos três casos, confirmou-se a arquitetura microscópica típica de queleide. Nas lesões das pacientes “8m” e “10,5m”, o tecido queleideal possuía poucas fibras nervosas, estando praticamente ausentes na região central. As fibras que penetravam no queleide cursavam acompanhando o trajeto de vasos sanguíneos, a partir do tecido conjuntivo normal lateral e profundo à lesão, onde havia um agrupamento maior de fibras nervosas. No queleide da paciente “8m”, algumas fibras se dirigiam diretamente ao epitélio, a partir de confluências laterais à lesão, fato que não ocorreu no queleide da paciente “10,5m”. Na paciente “44m”, o autor observou uma maior quantidade de fibras nervosas intralesionais. Segundo o autor, a presença de maior quantidade de fibras nervosas no queleide mais antigo comprovaria o fato de esse tecido, apesar da intensa compactação, poder receber a inervação. O autor afirmou que a inervação de cicatrizes normotróficas seria mais abundante que nas cicatrizes queloidais, apesar do incipiente estágio desse tipo de investigação à época.

PARKHOUSE *et al.* (1992) pesquisaram, por imuno-histoquímica, presença de fibras nervosas e de neuropeptídeos em nove cicatrizes hipertróficas, cinco cicatrizes normotróficas e três fragmentos de pele, utilizados como controle. Além da maior quantidade de fibras nervosas na pele em relação às cicatrizes normotróficas, os autores demonstraram que, somente nas cicatrizes hipertróficas, as terminações nervosas imunocoradas conseguiam penetrar na densa matriz colágena, ficando orientadas na direção dos fibroblastos. Além da maior densidade de fibras nervosas nas cicatrizes hipertróficas em relação aos outros tecidos estudados, outra diferença foi a presença de neuropeptídeos pró-inflamatórios na base da epiderme, apenas nas cicatrizes hipertróficas. Os autores concluíram que as cicatrizes hipertróficas apresentam um caráter neural peculiar, não existente nas cicatrizes normotróficas e na pele.

CROWE *et al.* (1994) pesquisaram a presença de neuropeptídeos em relação aos sintomas de prurido e dor de cicatrizes hipertróficas. Utilizaram para esse estudo nove amostras de tecido de cicatrizes hipertróficas e cinco de cicatrizes normotróficas. Foram obtidas três amostras de pele, como controle, da adjacência das cicatrizes. Os cortes histológicos foram avaliados por imunofluorescência. Esse estudo demonstrou um aumento no número de neuropeptídeos pró-inflamatórios, contidos nas terminações nervosas das cicatrizes hipertróficas, em relação à pele, em contraste com a ausência desses neurotransmissores nas cicatrizes normotróficas, havendo, portanto, uma atividade inflamatória nociceptiva nas cicatrizes hipertróficas.

ALTUN *et al.* (2001) conduziram um estudo prospectivo para investigar a proliferação de fibras nervosas durante a cicatrização de queimaduras e analisar possíveis diferenças, nesse contexto, entre cicatrizes hipertróficas e normotróficas por queimadura. Amostras desses tecidos foram obtidas de 22 pacientes, com idade entre 19 e 74 anos, com cicatrização espontânea de queimaduras. Amostras das cicatrizes e de pele adjacente, como controle, foram obtidas, de cada paciente, com 1, 4 e 7 meses após a queimadura. Somente no 4º e no 7º mês, as cicatrizes das queimaduras foram classificadas como hipertróficas ou normotróficas. As lâminas foram coradas por imuno-histoquímica por anticorpos monoclonais para *Protein Gene Product 9,5* (PGP 9,5) e CGRP, e anticorpos policlonais para SP, Neurocinina A (*Neurokinin A - NK-A*), Peptídeo Intestinal Vasoativo (*Vasoactive Intestinal Peptide - VIP*) e o Neuropeptídeo Y (*Neuropeptide Y - NPY*). Dois investigadores examinaram as fibras nervosas na epiderme e derme papilar da cicatriz e da pele. Os resultados demonstraram um aumento progressivo na quantidade de fibras nervosas nas cicatrizes, principalmente a partir do 4º mês pós-queimadura. Porém, até o 7º mês, essa quantidade não atingiu o nível de inervação da pele, tanto nas cicatrizes normotróficas como nas hipertróficas. Observou-se, também, um aumento da quantidade de fibras nervosas nas cicatrizes normotróficas em relação às hipertróficas. Em relação à presença dos neuropeptídeos, não foram registradas diferenças significativas. Os autores concluíram que a maior quantidade de fibras nervosas nas cicatrizes normotróficas em relação às hipertróficas poderia ser por uma função reguladora específica no mecanismo de cicatrização ou pela perda regional de fibras nervosas cutâneas pela própria queimadura.

ZHANG & LAATO (2001) estudaram as fibras nervosas de cicatrizes hipertróficas e normotróficas. Obtiveram duas amostras de cicatriz hipertrófica de dois pacientes, com evolução cicatricial de cinco e 13 meses. As cicatrizes normotróficas, também de dois pacientes, tinham tempo de evolução de nove dias e 22 anos, respectivamente. Amostras de pele normal, utilizadas como controle, foram obtidas de quatro pacientes a partir do excesso de pele remanescente de cicatriz hipertrófica. Por meio de imunofluorescência indireta, utilizando anticorpo de camundongo monoclonal antiproteína de neurofilamentos, constataram que a cicatriz hipertrófica estava permeada por um número maior de ramos axônicos em relação à pele, e esta, por sua vez, continha um número maior de fibras em relação à cicatriz normotrófica. A partir desses resultados, os autores explicaram uma razão para as cicatrizes hipertróficas apresentarem dor e para as cicatrizes normotróficas se apresentarem hipoestésicas, indicando que o componente neural está envolvido em cicatrizes hipertróficas.

LEE *et al.* (2004) estudaram o estado funcional das fibras nervosas no queiloide, avaliando a alodínia (dor a estímulos táteis leves), a aloclinese (sensitividade ao prurido) e a termorrecepção. A partir de estímulos inócuos que, normalmente, não provocariam dor ou prurido, realizaram testes nas lesões queiloideais, na pele periqueiloideal e na pele da região contralateral, como controle. Nesse estudo autocontrolado, foram utilizados 28 pacientes, numa faixa etária entre 18 e 55 anos, não portadores de neuropatias ou neuralgias atuais ou pregressas, sem histórico de alcoolismo. Os pacientes foram orientados a informar o momento em que pudessem estar sentindo dor ou prurido, por meio de finos filamentos de escova, pressionados suavemente de uma distância de 8 cm na pele

periqueloideal até o centro do queloide. Também responderam sobre a intensidade dos sintomas, utilizando uma escala analógica em sentido crescente, com valores de 0 a 10. Obtiveram como resultados que, no queloide, 86% dos pacientes referiram prurido e 46%, dor. Dos pacientes que referiram prurido, 92% relataram-no na margem do queloide, e daqueles que referiram dor, 77% a localizaram no setor central do queloide. O limiar de termorrecepção, testado por meio de termoeletrodos, foi anormal ao calor e frio nas lesões queloideais. Os autores concluíram que as alterações sensitivas no queloide seriam consequentes de uma neuropatia funcional das fibras nervosas cutâneas.

HOCHMAN *et al.* (2008) quantificaram fibras nervosas no queloide. Foram comparadas amostras de queloide e de pele adjacente da região torácica de 27 pacientes não-brancas. As fibras nervosas foram coradas por imuno-histoquímica, pela reação à proteína S-100. A quantificação das fibras nervosas dérmicas foi feita por contagem direta em cada tecido. A profundidade da fibra nervosa mais superficial, em relação à camada granulosa, foi mensurada por régua histológica. Os dados obtidos também foram analisados em função do tempo de evolução das lesões. As amostras de queloide apresentaram quantidade maior de fibras nervosas ($p < 0,001$) em comparação com o tecido cutâneo adjacente à lesão. A fibra nervosa mais superficial no queloide estava a uma profundidade maior que na pele ($p < 0,001$). Os autores concluíram que o queloide apresenta maior quantidade de fibras nervosas dérmicas numa profundidade maior em relação à pele.

AKAISHI, OGAWA, HYAKUSOKU (2008) apresentaram a hipótese de inflamação neurogênica para a formação das CFs. Segundo esta hipótese, o estresse mecânico causado, por exemplo, pela pele esticada, estimularia noci e mecanorreceptores, provocando a liberação de neuropeptídeos das fibras sensoriais, incluindo SP e CGRP. A ligação dos neuropeptídeos aos seus respectivos receptores em várias células da pele ativaria células endoteliais, células musculares lisas, liberação de histamina pelos mastócitos e de citocinas como o TGF- β e NGF. O aumento na regulação de TGF- β ativaria os fibroblastos. Na ausência do estresse mecânico, o NGF poderia induzir a liberação de neuropeptídeos pelas fibras sensoriais, perpetuando o ciclo. As diferenças individuais na formação das CFs poderiam ser baseadas em diferenças na reatividade para neuropeptídeos e neurotrofinas. Os autores propuseram o uso de antagonistas de neuropeptídeo como método eficaz contra as CFs e salientaram a necessidade de mais estudos experimentais e clínicos para a confirmação da hipótese.

OGAWA (2008a) propôs uma resposta excessiva nos noci e mecanorreceptores de fibras sensoriais da pele como hipótese para as CFs. Examinando a especificidade da localização de quelóides, a tensão da pele em algumas áreas poderia constituir-se em estímulo mecânico e resultaria na geração das lesões. O autor ratifica a importância de estudos de vias de sinalização relacionados à mecanotransdução, canais iônicos mecanossensitivos, moléculas de adesão celular e dinâmica do citoesqueleto para esclarecimento da patogênese.

3.5 Fatores de influência prognóstica nas CFs

BERNSTEIN (1964) relatou que existe uma relação entre a concentração de α -1 globulina e a origem etnológica populacional. Nos países de clima tropical, a população tende a apresentar diminuição da porcentagem de α -1 globulina. Em uma série composta por 74 indivíduos, os níveis de α -1 globulina estavam diminuídos, em relação à faixa média, em 40% por grama, em 71 indivíduos. A correlação do teste em demonstrar diminuição de α -1 globulina no queloide foi superior a 90%.

NAKAMURA *et al.* (1997) estudaram a proporção do fluxo sanguíneo da pele após esternotomias. Setenta e cinco pacientes foram acompanhados por três meses após a operação. A média de idade dos pacientes (51 meninos e 24 meninas) foi de $2,7 \pm 2,3$ anos (2 dias-12 anos). As cicatrizes foram avaliadas de acordo com o fluxo sanguíneo regional, medido por LASER Doppler. A avaliação da taxa do fluxo de sangue da pele foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo na cicatriz pelo fluxo de sangue abaixo do umbigo. Os vinte e um pacientes (28%) que desenvolveram cicatriz hipertrófica após a operação apresentaram aumento na taxa do fluxo sanguíneo da pele em relação àqueles que não desenvolveram ($2,7 \pm 1,3$ versus $1,4 \pm 0,6$; $p < 0,001$). Estes dados sugerem que a taxa do fluxo de sangue da pele, melhor que a análise isolada do fluxo sanguíneo na cicatriz, afetou o desenvolvimento de cicatriz hipertrófica.

ULRICH *et al.* (2002) mostraram que a concentração sérica do peptídeo amino-terminal do pró-colágeno tipo III (PIIINP) de 19 pacientes com CFs, após queimaduras, no pré-operatório, no 2º, 3º, 7º e 14º dias e nos 1º, 3º e 6º meses de pós-operatório, foi maior do que em 19 pacientes controle submetidos à cirurgia plástica eletiva. Enquanto a concentração no grupo controle se manteve praticamente estável em 5 ng/ml, nos pacientes com CFs, ela variou de 9 ng/ml no pré-operatório, chegando a quase 14 ng/ml no 7º dia de pós-operatório, mantendo-se elevada até o final do período de observação, no 6º mês.

ULRICH *et al.* (2003) determinaram, por ELISA, as concentrações séricas de TIMP-1, MMP-2 e MMP-9, no pré-operatório e no pós-operatório, de 22 pacientes com queimadura aguda. Os pacientes foram acompanhados por seis meses para determinar o desenvolvimento de fibrose tecidual e para correlacionar as concentrações séricas dos marcadores analisados com o grau da reação fibrótica, utilizando os critérios do *Burn Scar Index*. As amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes da operação e nos 1º, 3º, 7º e 14º dias e um, três e seis meses após a operação. Vinte pacientes que se submeteram a cirurgias plásticas eletivas formaram o grupo controle. Os níveis séricos de TIMP-1 nos pacientes queimados aumentaram de maneira significativa no 3º dia de pós-operatório ($p < 0.05$). As concentrações séricas durante o seguimento pós-operatório mantiveram-se elevadas ($p < 0,05$) em comparação com valores pré-operatórios. Em comparação com o grupo controle, as concentrações séricas no pós-operatório de TIMP-1 dos pacientes queimados foram significativamente maiores ($p < 0,05$) em todos os momentos e se correlacionaram com a superfície corporal queimada no 3º e

7º dias de pós-operatório ($p < 0,05$; $r^2 = 0,46$ versus $r^2 = 0,53$) e com o *Burn Scar Index* no 6º mês ($p < 0,05$; $r^2 = 0,65$). Os níveis séricos de MMP-2 e MMP-9 apresentaram elevação significativa ($p < 0,05$) entre os dias 3 e 14 de pós-operatório nos pacientes queimados.

FIGUEIREDO *et al.* (2008) analisaram, retrospectivamente, 48 queloides tratados em um período de cinco anos, os quais mantiveram seguimento mínimo de 18 meses. As modalidades terapêuticas utilizadas foram as já reconhecidas pela literatura e seguiram protocolo pré-estabelecido. Foram considerados para análise a regressão completa e o tratamento sem resposta favorável. Das 48 lesões analisadas (45% do gênero masculino e 55% do feminino), a idade média foi de 24 anos (8-69 anos), a melhora completa, considerando-se os diversos tratamentos adotados no serviço, foi alcançada em 64,5% dos queloides. Quando analisados os pontos de corte, observou-se maior índice de cura para lesões menores que 20 mm e maior índice de recidiva para as maiores de 40 mm (ANOVA, $p = 0,042$). Para as lesões > 20 mm, a exérese associada à betaterapia foi significativamente superior à administração intralesional de corticoide (qui-quadrado; $p < 0,04$). Neste trabalho, em relação à resposta terapêutica, o tamanho da lesão foi o principal fator prognóstico.

FILYAEVA *et al.* (2008), levando em consideração os estudos de HORMBREY *et al.* (2003) e WANG *et al.* (2005), patentearam um método para prever o risco de desenvolvimento de cicatriz hipertrófica após mastoplastia. De acordo com os autores, o parâmetro se basearia em níveis séricos pré-operatórios de VEGF igual ou acima de 1,51 ng/ml.

VIANI *et al.* (2009) avaliaram, retrospectivamente, fatores de prognóstico que prediziam a recorrência de queiloide após exérese cirúrgica associada à irradiação de estrôncio 90 (Sr90), com dose total de 20 Gy (10 frações diárias), em 612 pacientes (892 quelóides). A recorrência foi caracterizada pela constatação de queiloide em local tratado previamente. A mediana do segmento foi de 61 meses. A análise multivariada mostrou que o tamanho do queiloide (> 5 cm) conseguiu predizer a recidiva ($p < 0,0001$). Nesse mesmo estudo, outros fatores de prognóstico foram o tratamento prévio ($p < 0,0001$) e as lesões oriundas de queimadura ($p < 0,001$). Não foram fatores significantes, para o prognóstico, o intervalo entre a cirurgia e radioterapia, o gênero e a idade.

MÉTODOS

4. MÉTODOS

O presente estudo é clínico, primário, analítico, observacional e prospectivo, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp sob o número 0936/08 (Apêndice 3). Os participantes deram o seu aval por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 4).

4.1 Casuística

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados pacientes portadores de cicatrizes fibroproliferativas (CFs) que permitiram ressecção completa e fechamento primário, de ambos os gêneros, sem distinção de cor da pele, com idade entre 18 e 55 anos, e com pelo menos a 5ª série do Ensino Fundamental. As lesões deveriam localizar-se, em sentido súpero-inferior, entre um plano transversal posicionado em ambos os pontos antropométricos *acromion* (a) e um plano transversal no nível do ponto *xiphoidale* (xi), situado entre o corpo do esterno e o processo xifoide do esterno, nas faces anterior e posterior do tronco (ERDMANN, 1997) (Figura 1). No caso de múltiplas lesões, a escolha ficou a critério do paciente.

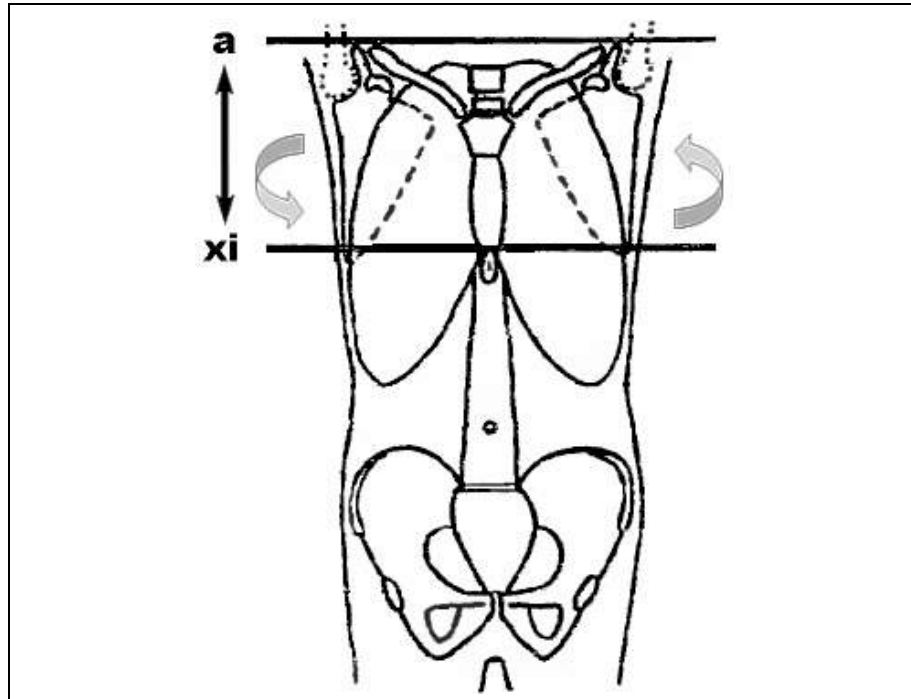


Figura 1. Delimitação da extensão anatômica da localização do queloide.

Abrange a circunferência corporal entre o plano transversal situado nos pontos *acromion* (a) e o plano transversal no ponto *xiphoidale* (xi). Reimpressa de “Fibras nervosas e melanócitos no queloide: estudo Morfométrico”, por B. Hochman, [tese]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2005. p. 22. Reimpressa com autorização.

4.1.2 Critérios de não-inclusão

Não foram incluídos pacientes com diagnóstico de doença psiquiátrica e aqueles que não obtiveram, no mínimo, 18 pontos no Mini-Exame do Estado Mental (Mini-Mental) (Anexo 1); doenças metabólicas, do colágeno, autoimunes e do sistema nervoso; portadores de neoplasia e aqueles com hiperidrose. Também não participaram do presente estudo

trabalhadores noturnos, gestantes, lactantes e ex-lactante há menos de seis meses, desnutridos e portadores de deficiências físicas que impediram o preenchimento dos questionários. Em relação às cicatrizes, foram excluídas aquelas com tratamento prévio há menos de seis meses e aquelas oriundas de queimaduras.

4.1.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes cujas cicatrizes evoluíram no pós-operatório com deiscência ou infecção e aqueles que não completaram qualquer uma das etapas do estudo.

4.1.4 Descrição

O recrutamento dos pacientes foi feito no período de março a setembro de 2009 pelo Setor de Cicatrizes Patológicas da Disciplina de Cirurgia Plástica da Unifesp no Ambulatório de Especialidades do Hospital São Paulo, de maneira consecutiva. Dos 32 pacientes selecionados na primeira consulta, dois não compareceram para análise dos parâmetros de estresse psicológico, dois não realizaram o procedimento operatório e três não retornaram para o seguimento pós-operatório. As características clínicas e sociodemográficas dos pacientes que completaram o presente estudo foram obtidas por meio do questionário de anamnese (Apêndice 5). A este, foram acrescentados os dados de cor de pele obtidos pela classificação de FITZPATRICK (1988) (Anexo 2) e os dados da classificação econômica, seguindo os critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (Abep) (Anexo 3). Os grupos Não-recidiva e Recidiva

mostraram-se homogêneos e diferiram em apenas quanto à causa. No grupo Recidiva, houve predomínio de acne como motivo do aparecimento da lesão (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas e sociodemográficas por grupo (Não-recidiva X Recidiva)

(continua)

Variáveis	Desfecho		valor-p
	Não-recidiva (n=7)	Recidiva (n=18)	
Gênero (Feminino)[‡]	4 (57,1%)	12 (66,7%)	0,673
Idade (anos)[†]	30,4 (5,5)	28,3 (8,2)	0,542
Índice de Massa Corporal (Kg/m²)[‡]	23,5 (23,0-27,6)	23,5 (22,1-24,8)	0,856
Porcentagem de gordura corporal[†]	33,9 (6,1)	30,7 (9,9)	0,969
Estado civil[‡]			
Solteiro	3 (42,9%)	14 (77,8%)	0,180
Casado	3 (42,9%)	3 (16,7%)	
Viúvo	1 (14,3%)	0 (0,0%)	
Divorciado	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Dominância (Destro)[‡]	6 (85,7%)	16 (88,9%)	>0,999
Fase menstruação[‡]			
Lútea	2 (50,0%)	7 (58,3%)	0,446
Folicular	1 (25,0%)	3 (25,0%)	
Ovulatória	1 (25,0%)	0 (0,0%)	
Sem informação	0 (0,0%)	2 (16,7%)	
Duração da doença (anos)[‡]	3,0 (1,5 - 6,0)	5,5 (3,0 - 10,0)	0,136
Motivo do aparecimento da lesão[‡]			
Acne	1 (14,3%)	14 (77,8%)	0,008*
Ferimento acidental sem infecção	3 (42,9%)	1 (5,6%)	
Varicela	1 (14,3%)	1 (5,6%)	
Intervenção cirúrgica sem infecção	2 (28,6%)	1 (5,6%)	
Ferimento acidental com infecção	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Tipo de lesão (Classificação de Muir)[‡]			
Tipo I	1 (14,3%)	3 (16,7%)	0,121
Tipo II	4 (57,1%)	15 (83,3%)	
Tipo III	2 (28,6%)	0 (0,0%)	

Tabela 1. Características clínicas e sociodemográficas por grupo (Não-recidiva X Recidiva)

(conclusão)

Variáveis	Desfecho		valor-p
	Não-recidiva (n=7)	Recidiva (n=18)	
Lesões múltiplas (Sim)[‡]	4 (57,1%)	14 (77,8%)	0,355
Familiares com a mesma doença (Sim)[‡]	2 (28,6%)	10 (55,6%)	0,378
Lesão em crescimento (Sim)[‡]	2 (28,6%)	11 (61,1%)	0,202
Tratamento prévio[‡]			
Nenhum	4 (57,1%)	13 (72,2%)	0,187
Cirurgia	2 (28,6%)	0 (0,0%)	
Infiltração	1 (14,3%)	3 (16,7%)	
Cirurgia + betaterapia	0 (0,0%)	2 (11,1%)	
Rinite (Sim)[‡]	0 (0,0%)	4 (22,2%)	0,294
Sinusite (Sim)[‡]	0 (0,0%)	1 (5,6%)	>0,999
Asma/bronquite (Sim)[‡]	1 (14,3%)	1 (5,6%)	0,490
Outra alergia (Sim)[‡]	2 (28,6%)	2 (11,1%)	0,548
Hipertensão Arterial Sistêmica (Sim)[‡]	0 (0,0%)	1 (5,6%)	>0,999
Úlcera gástrica (Sim)[‡]	0 (0,0%)	5 (27,8%)	0,274
Anticoncepcional oral (Sim)[‡]	1 (25%)	3 (25,0%)	>0,999
Hiperemia reativa (Sim)[‡]	5 (71,4%)	12 (66,7%)	>0,999
POSAS[‡]	37,7 (8,8)	41,8 (10,3)	0,367
Classes socioeconômicas – Abep[‡]			
B1	1 (14,3%)	1 (5,6%)	0,603
B2	2 (28,6%)	5 (27,8%)	
C1	3 (42,9%)	4 (22,2%)	
C2	1 (14,3%)	7 (38,9%)	
D	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Cor de pele – Fitzpatrick[‡]			
Tipo II	2 (28,6%)	5 (27,8%)	0,084
Tipo III	4 (57,1%)	2 (11,1%)	
Tipo IV	1 (14,3%)	6 (33,3%)	
Tipo V	0 (0,0%)	5 (27,8%)	
MINI MENTAL[‡]	29,0 (27,0 - 29,0)	29,0 (28,0 - 29,0)	0,801

[‡]Teste exato de Fisher – dados descritos em n(%); [†]Teste t de Student – dados descritos em média(desvio padrão); [‡]Teste de Mann-Whitney – dados descritos em mediana (intervalo interquartil); POSAS: *Patient and Observer Scar Assessment Scale*; *p<0,05.

4.2 Delineamento do estudo

O presente estudo foi dividido em duas etapas. A primeira, pré-operatória, consistiu na realização da anamnese e da coleta dos parâmetros indicativos do estresse psicológico. A segunda, a fase de seguimento pós-operatório, perdurou por até 12 meses, e teve por objetivo verificar a recidiva da lesão no período pós-operatório (Figura 2).

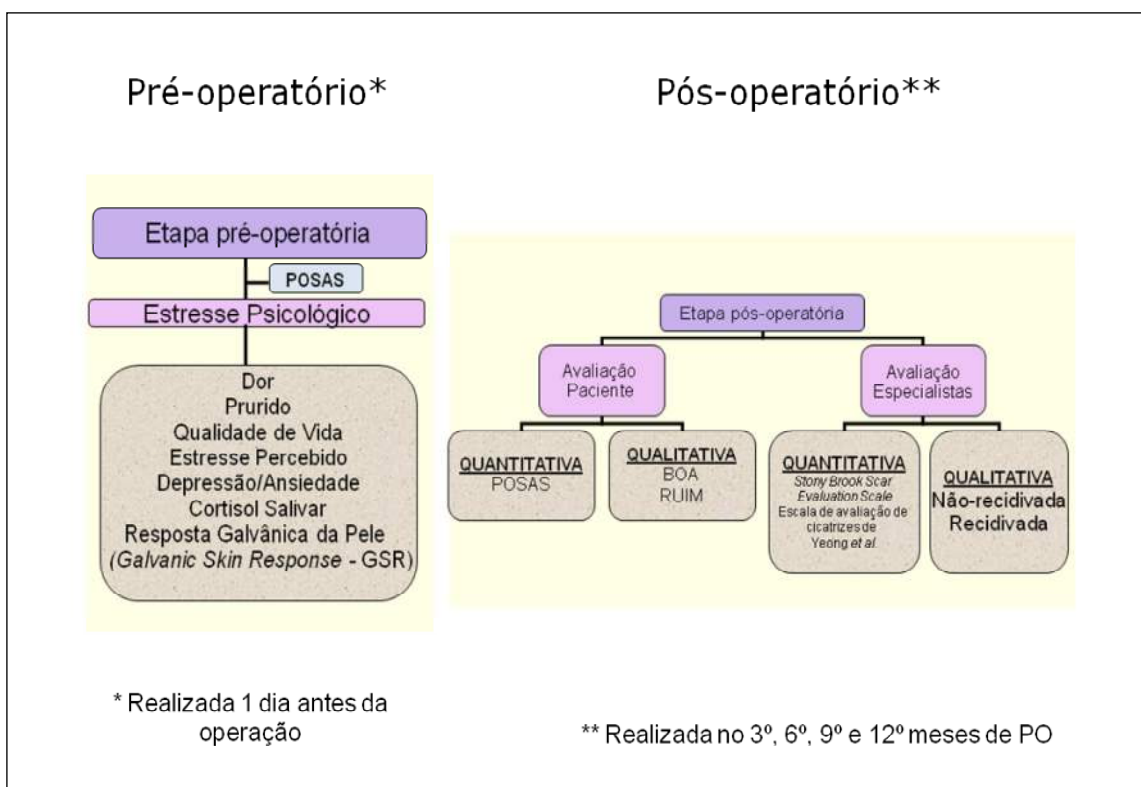


Figura 2. Delineamento do estudo

A etapa pré-operatória consistiu na avaliação dos parâmetros indicativos do estresse psicológico (dor, prurido, qualidade de vida, estresse percebido, depressão, ansiedade, cortisol salivar e resposta galvânica da pele) e no preenchimento, pelo paciente, da escala POSAS, um dia antes da operação. A etapa pós-operatória constou na classificação (não-recidivada e recidivada) da cicatriz por dois avaliadores especialistas que também preencheram as escalas de YEONG *et al.* (1997) e a *Stony Brook Scar Evaluation Scale*. Os pacientes classificavam a cicatriz em boa e ruim e preenchiam novamente a POSAS no 3º, 6º, 9º e 12º mês de pós-operatório.

4.2.1 Primeira etapa: coleta dos parâmetros indicativos do estresse psicológico

Esta etapa foi realizada no dia anterior à operação. Previamente à coleta, os itens da POSAS (DRAAIJERS *et al.*, 2004c) (Anexo 4), exclusivos para avaliação dos pacientes, foram respondidos.

4.2.1.1 Prurido e dor

A quantificação do prurido e da dor foi efetuada utilizando a Escala Visual Numérica (EVN), graduada de 0 (zero) à 10 (dez) (Figura 3). O(A) paciente respondeu o quanto coçava e doía a sua cicatriz, apontando um número da escala, após receber instrução de que a nota 0 representava nenhum prurido e nenhuma dor e, a nota 10, representava prurido e dor insuportáveis.



Figura 3. Escala Visual Numérica (EVN)

Registro da intensidade, de zero a dez, da dor e prurido do paciente. Zero= ausência dos sintomas; Dez= nível máximo dos sintomas.

4.2.1.2 Questionários

Foram autoaplicados na sequência qualidade de vida, estresse percebido, ansiedade e depressão, em um mesmo ambiente claro e silencioso. Após as instruções de preenchimento, específicas para cada questionário (Anexos de 5 a 7), o(a) paciente permaneceu sozinho na sala até completar o preenchimento de todas as questões. Em caso de dúvida, o(a) paciente foi orientado(a) a reler a afirmação quantas vezes fossem necessárias. Ao final, a pesquisadora verificou se todos os itens haviam sido assinalados.

4.2.1.2.1 Qualidade de Vida

Utilizou-se o questionário de qualidade de vida para pacientes portadores de queiloide e cicatriz hipertrófica, QualiFibro/Cirurgia Plástica – Uniesp, criado por BOCK *et al.* (2006) e traduzido para o português por FURTADO *et al.* (2009) (Anexo 8). Este questionário é composto por 15 itens divididos no momento da computação dos escores em duas escalas. A primeira escala é composta pelos itens nº. 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13 e 14 os quais refletem os prejuízos psicológicos e a segunda avalia os prejuízos físicos por meio dos itens nº. 1, 2, 4, 6 e 8. Há ainda uma pergunta acerca da intenção de cometer suicídio (item nº 15). De acordo com a resposta assinalada, cada item poderá receber um dos seguintes valores: -5, -3, -1, 1, 3 ou 5. Multiplica-se por -1 a pontuação dos itens 3 e 12, devido a seu sentido positivo. O escore, por escala, é calculado, utilizando média aritmética simples (Quadro 1).

Quadro 1. Fórmula para cálculo dos escores das escalas psicológica e física do Questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica – Unifesp

Escala que avalia os prejuízos psicológicos

$$\text{Escore A} = \frac{\text{soma dos valores dos itens nº. 3(-1), 5, 7, 9, 10, 11, 12(-1), 13 e 14}}{9}$$

Escala que avalia os prejuízos físicos

$$\text{Escore B} = \frac{\text{soma dos valores dos itens nº 1, 2, 4, 6 e 8}}{5}$$

4.2.1.2.2 Estresse percebido

Para a análise do estresse, foi utilizada a Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale - PSS*) (COHEN, KAMARCK, MERMELSTEIN, 1983) cuja versão em português foi validada por LUFT *et al.* (2007) (Anexo 9). A PSS possui 14 questões com opções de resposta que variam de 0 a 4 (0=nunca; 1=quase nunca; 2=às vezes; 3=quase sempre 4=sempre). As questões com conotação positiva (4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13) têm sua pontuação somada invertida, da seguinte maneira: 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 e 4=0. As demais questões são negativas e devem ser somadas diretamente. O total da escala é a soma das pontuações destas 14 questões. Os escores podem variar de 0 a 56.

4.2.1.2.3 Ansiedade e depressão

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (*The Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS) (ZIGMOND & SNAITH, 1983) tem 14 itens: sete voltados para a avaliação da ansiedade (HADS-A) e sete, para a depressão (HADS-D). No Brasil, foi validada por BOTEGA *et al.* (1998) (Anexo 10). Cada um dos seus itens pode ser pontuado de 0 a 3, compondo uma pontuação máxima de 21 pontos para cada subescala.

4.2.1.3 Cortisol salivar

O(A) paciente foi orientado(a) a não fumar e ingerir comida e bebida duas horas antes da coleta da saliva. A pesquisadora inspecionou a cavidade oral para verificar a existência de sangramentos gengivais. Após 20 minutos de repouso, depois de realizar leves bochechos com água, o(a) paciente foi instruído(a) a coletar a amostra de saliva utilizando o dispositivo Salivette® (Sarstedt, Rommelsdor, Germany), constituído por um tubo plástico que contém um rolo de algodão de alta absorção que deveria ser colocado abaixo da língua, seguindo o roteiro apresentado na Figura 2, desenvolvido pelo manual do mesmo (Anexo 11). As amostras foram coletadas entre 8 e 9 horas da manhã.

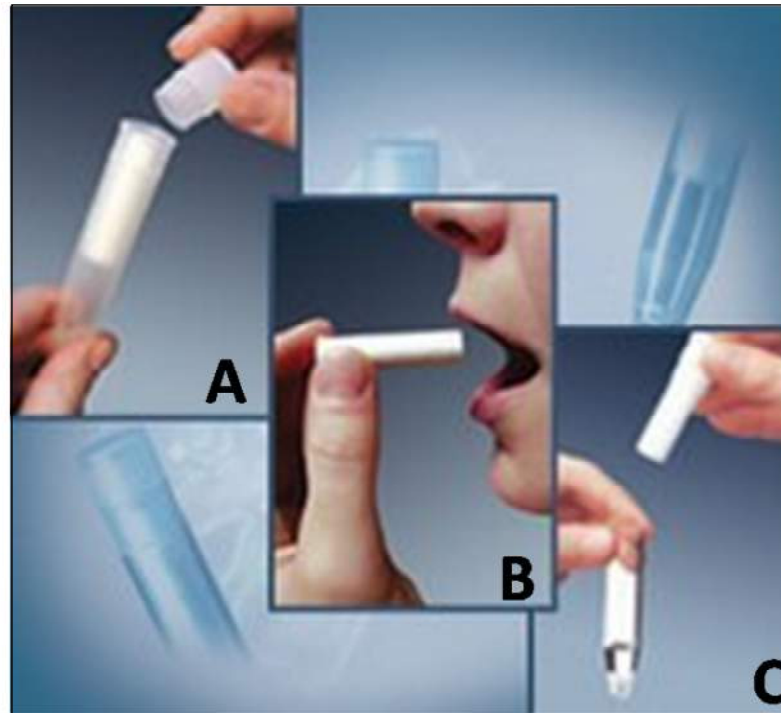


Figura 4. Ilustração esquemática da forma de coleta da saliva utilizando o tubo Salivette®.

A: Remoção da tampa superior do tubo.

B: Colocação do rolo de algodão, presente no interior do tubo, embaixo da língua (mantido por 15 minutos).

C: Retirada do algodão da boca e recolocação no tubo. A seguir, procede-se ao fechamento do tubo.

Fonte: FLEIRA (c1992-2011)

Na sequência, as amostras foram levadas ao Laboratório de Esteroides da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina da Unifesp, estocadas em *freezer* a -20°C até o radioimunoensaio. Neste, após centrifugação de dez minutos a uma velocidade de 1500 rpm, 100 μl foram pipetados diretamente no tubo de ensaio, e [1,2,6,7- ^3H] Cortisol (Anexo 12) e um anticorpo contra cortisol produzido em coelho contra o

conjugado cortisol 3-carboxi metil oxima (CMO) – albumina bovina (BSA) foram adicionados. A curva padrão utilizada foi a Hydrocortisone - ³⁴ - pregnene-11b, 17a, 21triol – 3,20-dione (catálogo nº H-4001, Sigma Chemical Company) e foi feita a incubação *overnight* em geladeira, seguida da adição de Carvão-Dextran e centrifugação a 10°C (3200 rpm). A separação da fração livre da ligada foi feita com carvão ativado. Foi realizada a contagem do sobrenadante que foi decantado no frasco de cintilação.

No mesmo ensaio, a fração livre de cortisol salivar foi determinada em duplicata. Os valores de dosagem de cortisol salivar foram expressos em ng/dL.

4.2.1.4 Resposta galvânica da pele (*Galvanic Skin Response* – GSR)

A preparação que antecedia a análise da GSR consistiu na aclimatização do paciente, por 20 minutos, em um ambiente com temperatura e umidade monitoradas por termo-higrômetro digital (Instrutherm HT-210®). No início desse período, os dedos indicador e médio da mão não-dominante foram limpos com água e sabonete líquido vegetal de glicerina Granado® com auxílio de um chumaço de algodão hidrófilo Apolo® e enxugados com papel toalha. Os valores máximo e mínimo (em unidades arbitrárias - UA) da GSR obtidos com o aparelho de *biofeedback* (GSR2) e processados por meio do *software* CalmLink 1.0 - modo gráfico (Anexo 13) - instalado em um computador portátil (modelo HP Pavilion ze2420BR), foi registrado em dois momentos: após o repouso, por 15 minutos, denominada de “GSR basal”, e durante o preenchimento dos questionários, denominada de “GSR sob estresse”. Em ambos os

períodos, o(a) paciente permaneceu na posição sentada com os dedos sobre os sensores do aparelho, conforme demonstrado na Figura 5. Previamente às análises, para cada paciente, o aparelho foi calibrado, seguindo as instruções do manual (Anexo 14), e os sensores limpos com álcool isopropílico 99,8% (Implastec®). A UA foi inicialmente calibrada de modo a indicar o limiar individual do participante.

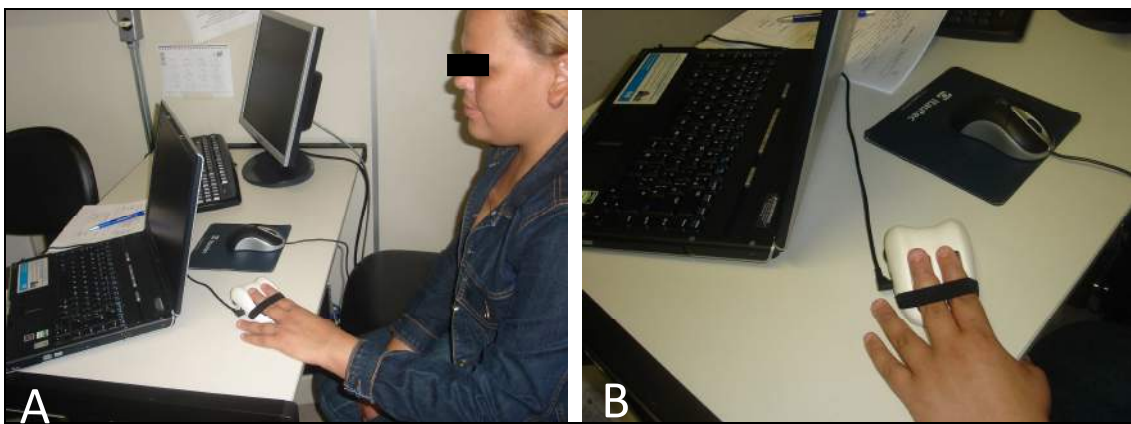


Figura 5. Análise da Resposta Galvânica da Pele

A: Disposição do equipamento em relação ao paciente

B: Detalhe do posicionamento dos dedos

4.2.2 Protocolo operatório

A operação para ressecção da cicatriz fibroproliferativa era realizada ambulatorialmente, seguindo as instruções descritas em comunicado específico e encaminhado aos residentes da Disciplina de Cirurgia Plástica da Unifesp (Apêndice 6). A pesquisadora acompanhou todas as operações.

Ao término do procedimento, o(a) paciente foi orientado(a) a fazer curativo diário, com gaze embebida em solução de NaCl a 0,9% coberta por uma camada de Micropore™. O paciente poderia fazer uso de paracetamol ou dipirona, conforme prescrição.

4.2.3 Segunda etapa: seguimento pós-operatório para avaliação de recidiva

O paciente deveria comparecer para consulta nos 3º, 6º, 9º e 12º meses seguintes à operação. A data do primeiro retorno (3º mês) era marcada no dia anterior à operação, após a coleta dos parâmetros indicativos do estresse psicológico. Além do registro no sistema informatizado do Setor de Marcação de Consultas do Hospital São Paulo, o paciente recebia um cartão individualizado ratificando as datas das consultas (Apêndice 7). Caso percebesse alguma anormalidade no período pós-operatório, deveria se dirigir ao ambulatório, independentemente da data da próxima consulta.

Em cada retorno, dois avaliadores procediam à avaliação da aparência da cicatriz, baseando-se nos critérios da escala de YEONG *et al.* (1997) (Anexo 15) e SINGER *et al.* (2007) (Anexo 16). Ao final, os avaliadores deveriam classificar a cicatriz em recidivada e não-recidivada. Em caso de discordância, era promovida uma reunião entre os especialistas para obtenção de consenso. Os pacientes com cicatrizes recidivadas finalizavam a participação do estudo e iniciavam tratamento específico, conforme indicação.

Após a operação, a opinião dos(as) pacientes sobre as cicatrizes era avaliada novamente de acordo com os itens da POSAS (DRAAIJERS *et al.*, 2004c). Os pacientes também classificavam a aparência da cicatriz em boa ou ruim.

4.2.4 Análise estatística

As variáveis observadas foram descritas em frequências absolutas e porcentagens, no caso das variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas foram descritas em médias e desvios padrão, caso normalmente distribuídas, ou em medianas e intervalos interquartis, caso contrário. A distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada por médias, medianas, coeficientes de assimetria e curtose e testes de normalidade de Kolmogorov Smirnov, além de histogramas, gráficos de comparações de quantis para a distribuição normal (*Normal plot*) e gráficos do tipo *boxplot* (Apêndice 8).

As comparações entre os grupos Não-recidiva e Recidiva foram feitas por testes Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas, e testes t de Student ou Mann-Whitney para as variáveis numéricas.

Para identificar fatores associados à ocorrência de recidiva, foram utilizados modelos de regressão logística simples e múltipla (abordagens univariada e multivariada, respectivamente). As variáveis que apresentaram valor p menor ou igual a 0,15 na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla. A partir deste modelo, foi conduzida uma seleção das variáveis pelo método *stepwise*, mantendo no modelo apenas as variáveis estatisticamente influentes na recidiva.

A associação entre as variáveis numéricas (discretas e contínuas) foi estudada com o uso do coeficiente de correlação de Spearman.

A evolução dos pacientes ao longo do tempo foi descrita em frequências absolutas e porcentagens no caso das variáveis qualitativas (recidiva e avaliação qualitativa do paciente), e por gráficos do tipo *boxplot*, no caso das variáveis quantitativas [escalas de YEONG *et al.* (1997) e SINGER *et al.* (2007)]. A avaliação das pontuações das escalas de YEONG e SBSES entre os grupos (Recidiva x Não-recidiva) foi feita pelo teste de Mann-Whitney.

A concordância entre os dois especialistas em relação às avaliações qualitativas foi avaliada pelo coeficiente de concordância Kappa. Quanto à SBSES, a concordância foi avaliada de forma descritiva, considerando frequências absolutas e porcentagens. Para a escala de YEONG *et al.* (1997), a concordância foi avaliada por meio de gráficos de dispersão, gráficos de Bland-Altman e coeficientes de correlação intraclasse.

As diferenças entre POSAS I (pré-operatório) e II (no momento do desfecho – recidiva ou não) foram estudadas com um modelo de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas, considerando dois fatores: desfecho (fator intergrupos) e momento (fator intragrupo), bem como a interação entre eles. As comparações múltiplas foram ajustadas pelo método de Bonferroni.

Todas as análises foram conduzidas considerando o nível de significância de 5% e com o uso do programa estatístico SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Em relação às variáveis do estresse psicológico, os grupos Não-recidiva e Recidiva apresentaram diferenças na Resposta Galvânica da Pele (*Galvanic Skin Response* – GSR) na situação de estresse (Tabela 2). O grupo Recidiva apresentou os maiores valores.

Tabela 2. Variáveis do Estresse Psicológico por grupo (Não-recidiva X Recidiva)

Variáveis	Desfecho		Valor- p
	Não-recidiva (n=7)	Recidiva (n=18)	
Dor (Sim) [‡]	4 (57,1%)	11 (61,1%)	>0,999
Intensidade da dor (0 a 10) [‡]	3,0 (0,0-5,0)	5,5 (0,0-7,0)	0,361
Prurido (Sim) [‡]	5 (71,4%)	16 (88,9%)	0,548
Intensidade da coceira (0 a 10) [‡]	4,0 (0,0 - 7,0)	7,0 (5,0 - 8,0)	0,088
QualiFibro - Físico (-5 a 5) [†]	-1,2 (3,1)	0,9 (2,1)	0,069
QualiFibro - Psicológico (-5 a 5) [†]	-0,3 (2,7)	0,8 (2,0)	0,311
Estresse Percebido (0 a 56) [†]	24,7 (10,1)	22,6 (10,9)	0,663
Ansiedade (0 a 21) [†]	6,57 (3,78)	6,67 (4,74)	0,963
Depressão (0 a 21) [†]	5,9 (3,9)	5,7 (3,5)	0,907
Cortisol salivar (ng/dL) [†]	714,9 (350,0)	743,5 (293,7)	0,837
GSR mínima basal (UA) [‡]	1,5 (1,0 - 1,5)	1,5 (0,9 - 1,5)	0,549
GSR máxima basal (UA) [†]	8,1 (3,9)	9,2 (3,8)	0,556
GSR mínima em estresse (UA) [‡]	0,1 (0,0 - 0,5)	1,5 (1,5 - 1,5)	0,004*
GSR máxima em estresse (UA) [†]	5,7 (4,7)	9,8 (3,6)	0,026*

[‡]Teste exato de Fisher – dados descritos em n(%); [†]Teste t de Student – dados descritos em média(desvio padrão); [‡]Teste de Mann-Whitney – dados descritos em mediana (intervalo interquartil); UA: Unidades Arbitrárias; *p<0,05

A análise de regressão logística mostrou que na análise univariada os fatores mais associados à recidiva foram intensidade do prurido, escala física do questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica - Unifesp e GSR sob estresse (destacadas em negrito na Tabela 3). No entanto, na análise multivariada, apenas a GSR máxima em estresse permaneceu com diferença significativa. A chance de recidiva aumenta em 34% a cada aumento de 1000 Unidades Arbitrárias (UI) na GSR máxima em estresse (RC = 1,34; IC 95%:[1,01; 1,77], p= 0,040).

Tabela 3. Regressão logística das variáveis do estresse psicológico

	Univariada		Multivariada	
	RC (IC 95%)	Valor-p	RC (IC 95%)	Valor-p
Dor (n=15)	1,18 (0,20: 6,93)	0,856		
Intensidade da dor	1,13 (0,85: 1,49)	0,402		
Prurido (n=21)	3,20 (0,35: 28,94)	0,301		
Intensidade do prurido	1,26 (0,95: 1,68)	0,109		
QualiFibro -Físico	1,44 (0,95: 2,17)	0,082		
QualiFibro - Psicológico	1,25 (0,82: 1,90)	0,303		
Estresse	0,98 (0,90: 1,07)	0,648		
Ansiedade	1,01 (0,82: 1,23)	0,961		
Depressão	0,98 (0,76: 1,27)	0,902		
Cortisol salivar (ng/dL)	1,00 (1,00:1,00)	0,829		
GSR mínima basal (UA) [◇]	0,52 (0,07: 3,82)	0,518		
GSR máxima basal (UA) [◇]	1,08 (0,85: 1,37)	0,539		
GSR mínima em estresse (UA)[◇]	9,22 (1,73: 49,15)	0,009		
GSR máxima em estresse (UA)[◇]	1,29 (1,01: 1,66)	0,042	1,34 (1,01; 1,77)	0,040*

◇: expressa em múltiplos de 1000. RC: Razão de chances (*Odds Ratio*);
*p<0,05; UA: Unidades Arbitrárias

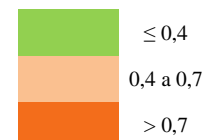
A associação entre as características de estresse psicológico foi analisada por coeficientes de correlação de Spearman. São observadas altas correlações entre Estresse Percebido e Ansiedade ($\rho = 0,787$; $p < 0,001$), Estresse e Depressão ($\rho = 0,749$; $p < 0,001$) e Depressão e Ansiedade ($\rho = 0,887$; $p < 0,001$). Foram estabelecidas correlações moderadas entre Dor e Prurido ($\rho = 0,434$; $p < 0,030$), Dor e QualiFibro – Físico ($\rho = 0,410$; $p < 0,042$); Dor e QualiFibro – Psicológico ($\rho = 0,414$; $p < 0,039$), Dor e Ansiedade ($\rho = 0,540$; $p < 0,005$), Dor e Depressão ($\rho = 0,475$; $p < 0,016$), Prurido e QualiFibro – Físico ($\rho = 0,596$; $p < 0,002$), QualiFibro – Físico e QualiFibro – Psicológico ($\rho = 0,454$; $p < 0,023$), QualiFibro – Psicológico e Estresse ($\rho = 0,422$; $p < 0,036$) e Ansiedade ($\rho = 0,557$; $p < 0,004$) e Depressão ($\rho = 0,518$; $p < 0,008$), GSR Mínima basal e GSR Máxima basal ($\rho = 0,507$; $p < 0,010$), GSR Máxima basal e GSR Máxima estresse ($\rho = 0,512$; $p < 0,009$) e GSR Mínima estresse e GSR Máxima estresse ($\rho = 0,632$; $p < 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4. Associações entre as variáveis do estresse psicológico

	Dor	Prurido	QF Físico	QF Psic.	Estres.	Ansied.	Depres.	Cortisol	GSR Mín. basal	GSR Máx. basal	GSR Mín. estresse	GSR Máx. estresse
Dor	1	0,434 (0,030)	0,410 (0,042)	0,414 (0,039)	0,258 (0,212)	0,540 (0,005)	0,475 (0,016)	-0,164 (0,434)	-0,047 (0,823)	-0,087 (0,68)	-0,002 (0,991)	0,073 (0,73)
Prurido		1	0,596 (0,002)	0,362 (0,075)	0,173 (0,409)	0,253 (0,223)	0,212 (-0,310)	0,114 (0,587)	0,159 (0,448)	0,056 (0,79)	0,035 (-0,870)	0,330 (0,107)
QF Físico			1	0,454 (0,023)	0,091 (0,665)	0,146 (0,487)	0,152 (0,467)	-0,079 (0,706)	0,053 (0,802)	-0,096 (0,647)	0,060 (0,775)	0,160 (0,444)
QF Psicológico				1	0,422 (0,036)	0,557 (0,004)	0,518 (0,008)	-0,390 (0,054)	-0,025 (0,906)	-0,066 (0,755)	-0,088 (0,677)	0,093 (0,657)
Estresse					1	0,787 (<0,001)	0,749 (<0,001)	0,051 (0,808)	0,381 (-0,060)	0,228 (0,273)	-0,375 (0,065)	-0,020 (0,925)
Ansiedade						1	0,887 (<0,001)	-0,087 (0,678)	0,197 (0,344)	0,147 (0,482)	-0,303 (0,141)	0,125 (0,553)
Depressão							1	-0,104 (0,619)	0,316 (0,124)	0,196 (0,348)	-0,199 (0,339)	0,202 (0,332)
Cortisol								1	0,239 (0,250)	0,012 (0,956)	-0,041 (0,846)	-0,113 (0,592)
GSR Mínima basal									1	0,507 (0,010)	0,024 (0,909)	0,138 (0,511)
GSR Máxima basal										1	0,191 (0,361)	0,512 (0,009)
GSR Mínima estresse											1	0,632 (0,001)
GSR Máxima estresse												1

Coeficiente de correlação de Spearman

(valor-p)



QF: QualiFibro; QF Psic: escala psicológica do questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica – UNIFESP; Estres: Escala de Estresse Percebido; Ansied: Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (HADS – Ansiedade); Depres: Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (HADS – Depressão); Mín: Mínima; Máx: Máxima.

Dos 25 pacientes observados, 15 apresentaram recidiva no 3º mês e três no 6º mês. Sete pacientes foram acompanhados até o 12º mês e não apresentaram recidiva (Tabela 5).

Tabela 5. Classificação quanto à presença de recidiva e avaliação qualitativa ao longo do seguimento

		Período no pós-operatório de retorno ambulatorial			
		3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Desfecho	Não-recidiva	10 (40,0%)	7 (70,0%)	7 (100,0%)	7 (100,0%)
	Recidiva	15 (60,0%)	3 (30%)	-	-
Avaliação qualitativa do paciente	boa	12 (48,0%)	7 (70,0%)	6 (85,7%)	6 (85,7%)
	ruim	13 (52,0%)	3 (30,0%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)
Avaliação qualitativa do especialista I	boa	11 (44,0%)	6 (60,0%)	7 (100,0%)	7 (100,0%)
	ruim	14 (56,0%)	4 (40,0%)	-	-
Avaliação qualitativa do especialista II	boa	11 (44,0%)	6 (60,0%)	7 (100%)	7 (100,0%)
	ruim	14 (56,0%)	4 (40,0%)	-	-

Dados descritos em número de pacientes e % sobre o total de pacientes em observação no período.

Os pacientes cujas cicatrizes recidivaram apresentaram valores maiores na escala de YEONG *et al.* (1997). Entre os pacientes que não apresentaram recidiva, não houve variação ao longo do tempo, tanto na escala de YEONG *et al.* (1997) quanto na SBSSES (Figura 6). Para ambas as escalas, as melhores pontuações foram dadas para as cicatrizes do grupo Não-recidiva (Tabela 6). Os resultados foram semelhantes para os dois especialistas.

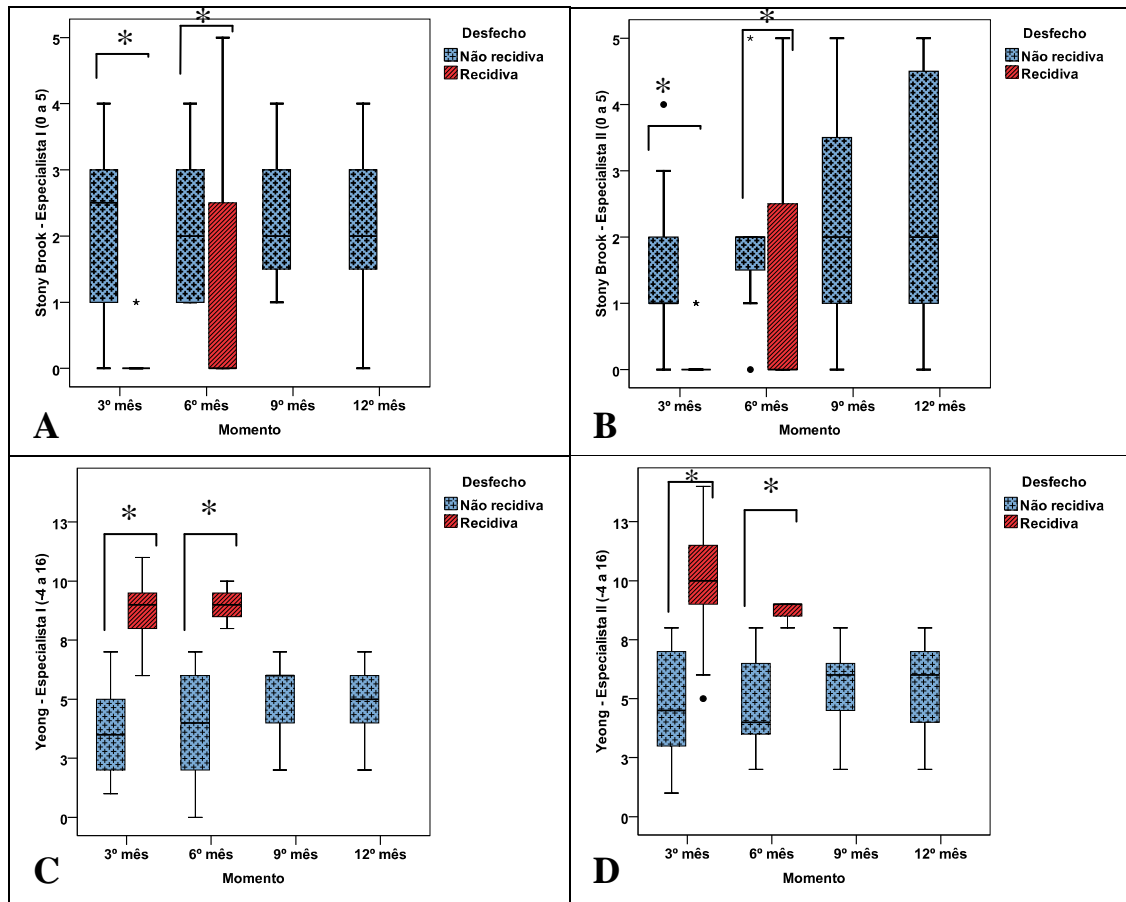


Figura 6. Evolução das escalas de YEONG *et al.* (1997) e SBSES ao longo do seguimento.

A e B: Pontuação da SBSES, de acordo com o avaliador 1 e 2, respectivamente, para os grupos Não-recidiva e Recidiva, durante o seguimento pós-operatório.

C e D: Pontuação da escala de YEONG *et al.* (1997), conforme o avaliador 1 e 2, respectivamente, para os grupos Não-recidiva e Recidiva, durante o seguimento pós-operatório.

* $p < 0,05$

Tabela 6. Comparações da pontuação das escalas SBSES e de YEONG *et al.* (1997) entre os grupos (Não-recidiva X Recidiva)

	Desfecho		p [‡]
	Não-recidiva (n=7)	Recidiva (n = 18)	
SBSES – Especialista I	2,0 (1,0 - 3,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	<0,001
SBSES– Especialista II	1,0 (1,0 - 2,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	<0,001
Yeong – Especialista I	4,0 (2,0 - 6,0)	9,0 (8,0 - 10,0)	<0,001
Yeong – Especialista II	4,0 (3,0 - 7,0)	9,5 (9,0 - 11,0)	<0,001

Dados descritos em Mediana (1º Quartil – 3º Quartil); ‡ teste de Mann Whitney

Em relação às avaliações qualitativas, antes da reunião de consenso, nota-se que a concordância entre pacientes e especialistas é moderada: entre paciente e especialista 1, o coeficiente Kappa observado foi 0,649; e entre paciente e especialista 2, ele foi 0,609. A concordância entre especialistas foi maior (Kappa=0,783) (Tabela 7).

Tabela 7. Avaliação qualitativa em relação à cicatriz

		Especialista I			Kappa (erro padrão); p
		Não-recidivada	Recidivada	Total	
Paciente	Boa	27 (87,1%)	4(22,2%)	31 (63,3%)	0,649 (0,113); < 0,001
	Ruim	4 (12,9%)	14 (77,8%)	18 (36,7%)	
	Total	31(100,0%)	18(100,0%)	49(100,0%)	
As porcentagens estão descritas segundo a avaliação do especialista I					
		Especialista II			Kappa (erro padrão); p
		Não-recidivada	Recidivada	Total	
Paciente	Boa	26 (86,7%)	5 (26,3%)	31 (63,3%)	0,609 (0,117); < 0,001
	Ruim	4 (13,3%)	14 (73,7%)	18 (36,7%)	
	Total	30 (100%)	19 (100%)	49 (100%)	
As porcentagens estão descritas segundo a avaliação do especialista I					
		Especialista II			Kappa (erro padrão); p
		Não-recidivada	Recidivada	Total	
Especialista I	Boa	28 (93,3%)	3 (15,8%)	31 (63,3%)	0,783 (0,092); < 0,001
	Ruim	2 (6,7%)	16 (84,2%)	18 (36,7%)	
	Total	30 (100%)	19 (100%)	49 (100%)	







As porcentagens estão descritas segundo a avaliação do especialista II

Cada especialista realizou 49 avaliações pela escala SBSES, tendo os dois especialistas concordado em 26 (53%) das avaliações. Entre as discordâncias, o especialista II considerou um ponto a mais que o especialista I em 9 (18%) das avaliações e considerou um ponto a menos que o especialista I em 9 (18%) das avaliações. Em 4 avaliações (8,2%), os

especialistas discordaram por dois pontos e, em uma avaliação (2,0%), discordaram por 3 pontos (Tabela 8).

Tabela 8. Concordância entre avaliadores na SBSES

		Especialista II						Total
		0	1	2	3	4	5	
Especialista I	0	17 (34,7%)	1 (2,0%)	0	0	0	0	18 (36,7%)
	1	2 (4,1%)	5 (10,2%)	3 (6,1%)	0	0	0	10 (20,4%)
	2	0	4 (8,2%)	2 (4,1%)	0	0	0	6 (12,2%)
	3	0	2 (4,1%)	3 (6,1%)	1 (2,0%)	2 (4,1%)	2 (4,1%)	10 (20,4%)
	4	0	1 (2,0%)	0	0	0	3 (6,1%)	4 (8,2%)
	5	0	0	0	0	0	1 (2,0%)	1 (2,0%)
	Total	19 (38,8%)	13 (26,5%)	8 (16,3%)	1 (2,0%)	2 (4,1%)	6 (12,2%)	49 (100,0%)

-  Número de avaliações (%) que receberam a mesma pontuação na SBSES dos dois especialistas
-  Número de avaliações (%) que diferiram em 1 ponto. O Especialista I atribuiu 1 ponto a mais que o Especialista II.
-  Número de avaliações (%) que diferiram em 1 ponto. O Especialista II atribuiu 1 ponto a mais que o Especialista I.
-  Número de avaliações (%) que diferiram em 2 pontos. O Especialista I atribuiu 2 pontos a mais que o Especialista II.
-  Número de avaliações (%) que diferiram em 2 pontos. O Especialista II atribuiu 2 pontos a mais que o Especialista I.
-  Número de avaliações (%) que diferiram em 3 pontos. O Especialista I atribuiu 3 pontos a mais que o Especialista II.

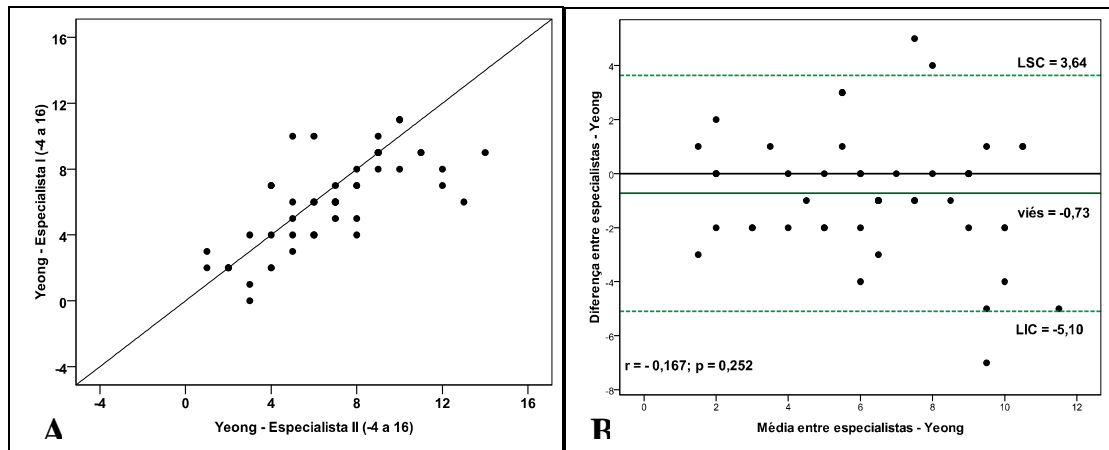


Figura 7. (A) Dispersão das avaliações da escala de YEONG *et al.* (1997) dos dois especialistas e (B) gráfico de Bland-Altman.

LSC: Limite Superior de Concordância; LIC: Limite Inferior de Concordância

No gráfico de dispersão das avaliações de YEONG *et al.* (1997) dos dois especialistas e no gráfico de Bland-Altman, nota-se concordância moderada entre os especialistas (Figura 7). O coeficiente de correlação intraclassa observado foi 0,708 (Tabela 9).

Tabela 9. Coeficiente de correlação intraclassa para a escala de YEONG *et al.* (1997)

Escola de avaliação de cicatriz (-4 a 16)
Coeficiente de correlação intraclassa (IC 95%)
0,708 (0,527; 0,826)

Os valores da *Patient and Observer Scar Assessment Scale* (POSAS) para os pacientes que avaliaram a cicatriz como ruim foram maiores que os valores dos pacientes que apresentaram avaliação boa ($p < 0,001$), independentemente do período de retorno considerado (3º ou 6º mês). Não houve alteração significativa nos valores de POSAS ao longo do tempo ($p = 0,756$) (Figura 8).

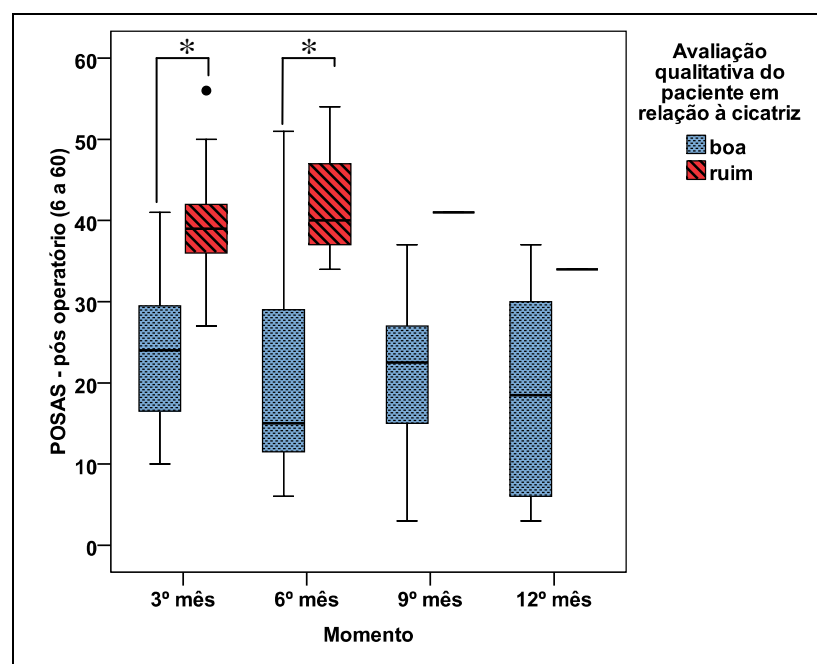


Figura 8. Evolução das pontuações da escala POSAS segundo a avaliação qualitativa dos pacientes durante o seguimento pós-operatório.

* $p < 0,001$

Os pacientes que não tiveram suas cicatrizes recidivadas, apresentaram valores menores de POSAS no momento do desfecho quando comparado ao momento pré-operatório (Figura 9).

Não há diferenças entre POSAS no instante pré e no momento do desfecho para o grupo Recidiva ($p = 0,519$). No instante pré-operatório, não há diferença entre os grupos que recidivaram ou não em relação ao POSAS ($p=0,367$). No momento do desfecho, os que não recidivaram apresentaram valores menores de POSAS quando comparados ao grupo Recidiva ($p = 0,001$). No grupo que não recidivou, houve redução significativa no pós quando comparado ao pré-operatório ($p = 0,004$) (Tabela 10).

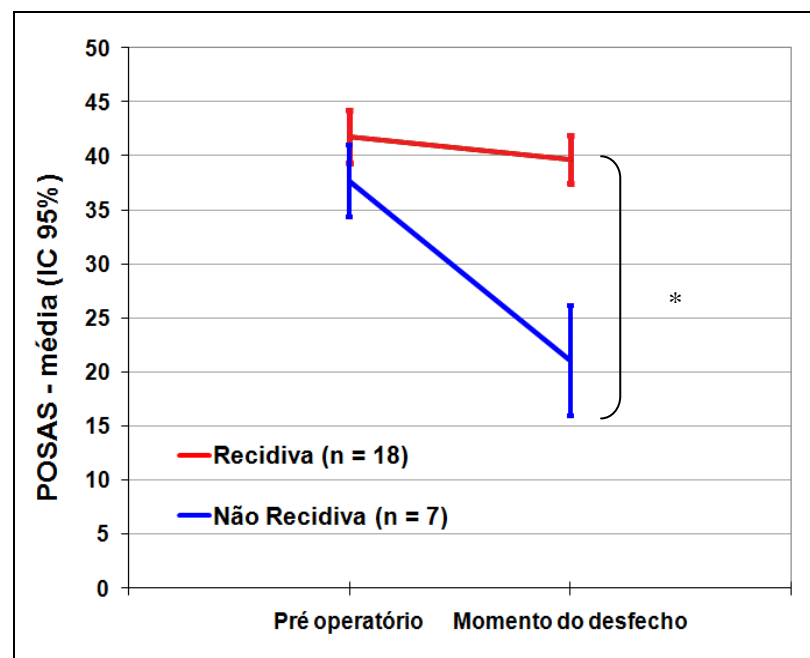


Figura 9. Pontuação da escala POSAS no pré-operatório e no momento do desfecho para os grupos Recidiva e Não-recidiva.

* $p < 0,05$

Tabela 10. Comparações no pré-operatório e no momento do desfecho da POSAS, por grupo (Não-recidiva X Recidiva)

	Momento	
	Pré-operatório	Desfecho
Não-recidiva	37,7 (30,0; 45,5)	21,0 (12,7; 29,3)* ⁺
Recidiva	41,8 (36,9; 46,6)	39,7 (34,5; 44,9)

ANOVA com medidas repetidas. Dados descritos em média (IC 95%).

+p<0,05 quando comparado ao pré-operatório.

*p<0,05 quando comparado ao grupo com recidiva.

As pontuações das escalas de YEONG *et al.* (1997) e POSAS são positivamente correlacionadas (Figura 10). Esta tendência é confirmada pelos coeficientes de correlação linear de Pearson calculados para estas medidas (Tabela 11).

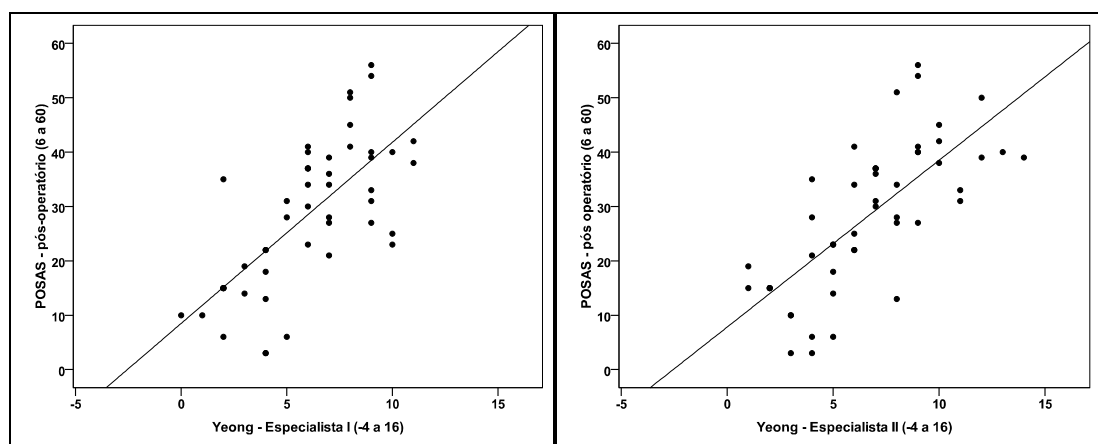


Figura 10. Gráficos de dispersão para as escalas de YEONG *et al.* (1997) e POSAS

Relação dos valores numéricos das escalas POSAS e YEONG *et al.* (1997) para o especialista I (A) e especialista II (B).

Tabela 11. Coeficientes de correlação de Pearson entre as escalas de YEONG *et al.* (1997) e POSAS

	POSAS (PO)	Yeong Espec. I	Yeong Espec. II
POSAS (PO)	1	0,695 (<0,001)	0,718 (<0,001)
Yeong - Especialista I	-	1	0,730 (<0,001)
Yeong - Especialista II	-	-	1

Dados descritos em Coeficiente de correlação de Pearson (valor p). PO: Pós-operatório; Espec.: Especialista

Em relação às escalas de YEONG *et al.* (1997) POSAS e SBSES, valores intermediários da SBSES estão associados a valores menores da POSAS e da YEONG *et al.* (1997) (Figura 11 e Tabela 12). Este comportamento foi observado para os dois especialistas.

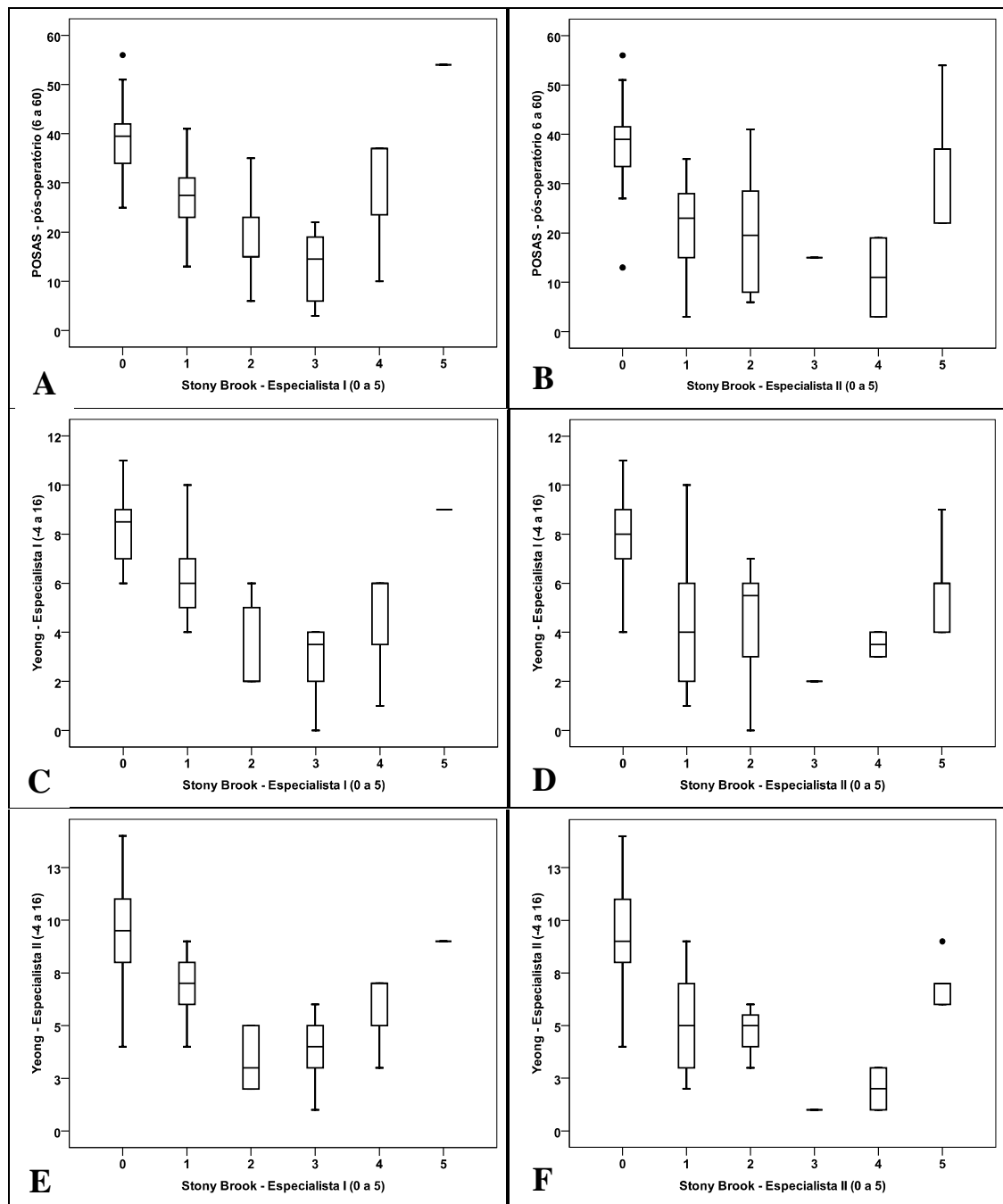


Figura 11. Pontuações da escala POSAS e da escala de YEONG *et al.* (1997) para os diferentes valores da SBSSES

A e B: Pontuações da POSAS e SBSSES no pós-operatório, de acordo com o Especialista I e Especialista II, respectivamente, no momento do desfecho.

C: Pontuações da escala de YEONG *et al.* (1997) e SBSSES no pós-operatório, de acordo com o Especialista I, no momento do desfecho.

D: Pontuações da escala de YEONG *et al.* (1997), de acordo com o Especialista I e SBSSES, de acordo com o Especialista II no pós-operatório, no momento do desfecho.

E: Pontuações da escala de YEONG *et al.* (1997), de acordo com o Especialista II e SBSSES, de acordo com o Especialista I no pós-operatório, no momento do desfecho.

F: Pontuações da escala de YEONG *et al.* (1997) e SBSSES no pós-operatório, de acordo com o Especialista II, no momento do desfecho.

Tabela 12. Medidas descritivas das escalas POSAS e de YEONG *et al.* (1997) para os diferentes valores da SBSSES

Stony Brook	POSAS pós-operatório		Yeong Especialista I		Yeong Especialista II		
	Média(dp)	Mediana	Média(dp)	Mediana	Média(dp)	Mediana	
Especialista I	0	39,3(7,9)	39,5	8,5(1,4)	8,5	9,6(2,5)	9,5
	1	27,5(7,6)	27,5	6,5(1,8)	6,0	6,8(1,5)	7,0
	2	18,2(9,8)	15,0	3,2(1,8)	2,0	3,3(1,5)	3,0
	3	13,2(7,3)	14,5	3,(1,3)	3,5	3,8(1,8)	4,0
	4	30,3(13,5)	37,0	4,8(2,5)	6,0	6,0(2,0)	7,0
	5	54,0	54,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Especialista II	0	38,1(9,6)	39,0	8,1(1,7)	8,0	9,6(2,3)	9,0
	1	20,8(9,5)	23,0	4,7(3,2)	4,0	4,9(2,4)	5,0
	2	19,9(12,8)	19,5	4,5(2,4)	5,5	4,8(1,0)	5,0
	3	15,0	15,0	2,0	2,0	1,0	1,0
	4	11,(11,3)	11,0	3,5(,7)	3,5	2,(1,4)	2,0
	5	34,8(11,9)	37,0	5,8(1,8)	6,0	7,(1,1)	7,0

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Apesar de alguns animais apresentarem lesões semelhantes ao queloide, por que ele é exclusivo do ser humano? Assim, *a priori*, pode haver implicação etiológica de um comportamento associado à doença, de natureza psíquica, já que o humano é o ser mais intelectualizado da escala biológica.

6.1 SOBRE O PROJETO

6.1.1 Embasamento Teórico

A ideia de que mente e corpo são duas partes distintas se consolidou com o filósofo e matemático francês René Descartes. De acordo com Descartes, a verdade científica deveria ser expressa em termos matemáticos, pois considerava a matemática uma linguagem perfeita. Tudo o que não pudesse ser medido ou pesado, ou representado por uma expressão matemática, não deveria ser considerado pela Ciência. Seu método analítico consiste em chegar aos menores componentes de qualquer fato para, a partir das partes, entender o funcionamento do todo. Se, por um lado, o método cartesiano favoreceu o desenvolvimento de teorias científicas e de grandes avanços materiais, por outro, levou à visão reducionista da Ciência, na qual se perde a noção do conjunto. Sob essa ótica, a divisão entre mente e corpo passou a ser verdade para a ciência biomédica, sendo os processos mentais relegados a segundo plano, na condição de não-científicos, já que não era possível quantificá-los nem demonstrá-los concretamente (AZAMBUJA, 2000).

Entretanto, o entendimento das relações entre os sistemas nervoso, endócrino e imunológico implicou uma mudança na visão do ser humano. Pesquisas sobre a relação da mente com o corpo foram iniciadas no final do século XIX, com Jean-Martin Charcot, Sigmund Schlomo Freud e Carl Gustav Jung, e consolidadas no século XX (CANNON, 1914; ISHIGAMI, 1919; BARTROP *et al.*, 1977; GRAHAM, DOUGLAS, RYAN, 1986; COHEN, TYRRELL, SMITH, 1991; O’SULLIVAN, LIPPER, LERNER, 1998; SELYE, 1998; CASTRO, ANDRADE, MULLER, 2006).

Em 1914, de acordo com a hipótese do fisiologista americano Walter Cannon, a resposta ao estresse é um mecanismo de sobrevivência evolucionário adaptativo, “psicofisiológico”, que permite ao indivíduo reagir ao estresse agudo – pelas reações de luta ou fuga – ou à exposição ao estresse crônico, poupando reservas energéticas. Qualquer estímulo, psico ou fisiológico, que perturbasse o organismo, fazia-o em sua totalidade (CANNON, 1914).

Estudos posteriores fizeram com que ganhasse aceitação o papel do estresse emocional como fator precipitante de doenças crônicas e a noção de que o estresse poderia ser um dos componentes de qualquer doença, não só daquelas designadas como psicossomáticas (BARTROP *et al.*, 1977; LAUDENSLAGER *et al.*, 1983; GRAHAM, DOUGLAS, RYAN, 1986, COHEN, TYRRELL, SMITH, 1991; KORAY *et al.*, 2003; RICHARDS *et al.*, 2005; WALBURN *et al.*, 2009).

Já se imaginava que o cérebro e o sistema imunitário deveriam comunicar-se por meio de mensageiros originados no Sistema Nervoso Central (SNC), transmitidos até as células pelos nervos e pelo sangue e, de maneira retrógrada, as células imunitárias também deveriam informar o cérebro acerca de mudanças periféricas.

A dúvida que ainda permanecia era a respeito de se essas possíveis mensagens só eram transmitidas em condições extremas ou se isso era um processo normal, que ocorria permanentemente entre o sistema nervoso e as células imunitárias. FELTEN *et al.* (1985) provaram que fibras nervosas adrenérgicas inervam o plexo vascular e o parênquima do baço, timo, gânglios linfáticos, placas linfoides do intestino e medula óssea. Nesses locais, observaram a presença de linfócitos T em contato com as terminações nervosas e concluíram que a presença de inervação adrenérgica e possível inervação peptidérgica poderia servir como importante ligação anatômica entre o sistema nervoso e elementos do sistema imunológico aos quais transmitiriam informação por meio principalmente da noradrenalina, liberada pelas terminações nervosas e captada pelos receptores dos linfócitos, constantemente. Quando os nervos dos órgãos linfoides eram bloqueados, a atividade dos linfócitos caía em 80%.

Assim, a robustez dos fatos criou o campo de pesquisa conhecido como Psiconeuroimunologia, termo cunhado por ROBERT ADER no início da década de 80 (ADER, 1983). Diante disso, não mais se sustenta a concepção cartesiana de mente isolada do corpo. A existência da unidade mente-corpo, com funcionamento integrado entre os sistemas neuroendócrino e imunológico, faz com que toda atividade mental resulte em comportamentos somáticos, sendo estes fisiológicos ou patológicos, o que norteou o presente estudo (AZAMBUJA, 2000; URPE, BUGGIANI, LOTTI, 2005)

6.1.1.1 Estresse Psicológico

Estresse psicológico é um prevalente aspecto da vida, usualmente disparado por um estímulo estressor que induz uma reação no cérebro (percepção do estresse) (ARCK *et al.*, 2006). Estressores e estresse são conceitos distintos (THORNTON & ANDERSERN, 2006). Perturbações na homeostase do corpo, causadas por elementos estressores, excitam respostas que permitem superar o quadro ou adaptar-se a ele. A essas reações orgânicas aos estímulos estressores dá-se o nome de estresse (PALDAOF, LEROUX, BUSSY, 2001).

Recentemente, teorias vêm introduzindo uma visão mais ampla de estresse, envolvendo o conceito de alostase, ou “estabilidade por meio da mudança”. Essa visão afirma que os sistemas corporais possuem um estado de fluidez responsivo às demandas. Demandas repetidas, contudo, exigem reação dos sistemas para o retorno à homeostase. Essa reação produz um desgaste ou carga alostática no organismo (THORNTON & ANDERSERN, 2006).

Os mecanismos de resposta ao estresse compreendem aspectos cognitivos, comportamentais e fisiológicos. A avaliação cognitiva classifica os estímulos em benéficos, irrelevantes ou perigosos (PALDAOF, LEROUX, BUSSY, 2001). Essa avaliação é baseada na história pessoal, aprendizado e experiências prévias. Nesta fase, o relevante é como o sujeito vivencia a situação de estresse e verifica suas capacidades e recursos de enfrentamento para elaboração de resposta às demandas percebidas. As respostas comportamentais básicas de um estressor são enfrentamento (ataque), evitação (fuga), passividade (colapso) (MARGIS *et al.*, 2003). Fatores individuais, como personalidade, coping e características sociais,

moderam o efeito dos estressores na resposta psicológica do estresse (LAZARUS, 1993; THORNTON & ANDERSEN, 2006). A nível fisiológico, as respostas são elicitadas, principalmente, nos sistemas nervoso (hiperfunção adrenérgica) e endócrino (com hipersecreção hormonal da adrenal) com repercussões no sistema imunológico (TAUSK, ELENKOV, MOYNIHAN, 2008).

Nesse contexto, é possível explicar a falta de relação verificada por FURTADO *et al.* (2009) entre fatores clínicos e repercussão psicológica das cicatrizes fibroproliferativas (CFs). Pacientes com queloides há mais de 10 anos, recidivados e visíveis, submetidos a tratamento prévio, não apresentaram diferença na pontuação do domínio psicológico do questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica – Unifesp em relação a pacientes com queloides há menos de um ano, não-visíveis e sem tratamento prévio. A inexistência de diferença na pontuação do domínio psicológico do questionário entre os grupos pode ser em função da representação individual da doença para o paciente. A construção dessa representação está alicerçada em fatores cognitivos e comportamentais. Por isso é que a avaliação do especialista, clínica e objetiva, não consegue dimensionar o impacto da doença e do tratamento para o paciente. Baseado nesse preceito, é que se complementa a avaliação do especialista com a do doente, utilizando para isso os questionários de qualidade de vida genéricos e/ou específicos (HALIOUA, BEUMONT, LUNEL, 2000).

OLAITAN (2009) mostrou que o queiloide não repercutia negativamente na vida na maior parte dos nigerianos inseridos em seu estudo. Na África, o queiloide é visto como forma de identificação e beleza e pode ser provocado, intencionalmente, nos rituais de escarificação

(AYENI, AYENI, JACKSON, 2007). Esse exemplo ratifica a importância do fator social na percepção da doença.

A indissociação entre mente e corpo do processo saúde-doença recebeu ao longo do tempo várias designações (CERCHIARI, 2000). A décima revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID - 10) define transtornos somatoformes como a queixa persistente de sintomas físicos associada à busca permanente de assistência médica, apesar da ausência de anormalidade orgânica. Os sintomas e queixas somáticas não resultam de simulação consciente e causam grande sofrimento emocional, repercutindo na vida social e ocupacional do indivíduo. O transtorno somatoforme se distingue do que tradicionalmente tem sido chamado de distúrbios psicossomáticos pela inexistência de dano físico. Tanto nos transtornos somatoformes quanto nos distúrbios psicossomáticos, os fatores psicológicos contribuem para o início, a severidade e a duração dos sintomas.

6.1.1.1.1 Estresse X Inflamação

O estresse, além de levar a uma diminuição de adoção de hábitos saudáveis, está também relacionado à aquisição e aumento de comportamentos prejudiciais à saúde como consumo de álcool, tabagismo e dietas hiperlipídicas e hiperglicídicas (THORNTON & ANDERSEN, 2006). Assim, acaba por criar fatores favoráveis ao acúmulo de gordura corporal.

O tecido adiposo que, atualmente, é considerado órgão endócrino em virtude da produção de citocinas metabolicamente ativas como a leptina, a

adiponectina, a resistina, o VEGF, o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1), a IL-6, o TNF- α e TGF-beta1 (RICHARDSON *et al.*, 1992; VETTOR *et al.*, 2005; CAO, 2007; FERRANTE, 2007; WOZNIAK *et al.*, 2009), pode potencializar o estado inflamatório sistêmico crônico.

Estudos já relacionam o queloide com inflamação (BERNSTEIN, 1964; GHAZIZADEH *et al.*, 2007; GHAZIZADEH, 2007; UITTO, 2007; HAZRATI & HOOMAND, 1977; DUSTAN, 1995; SNYDER, ZMUDA, THOMPSON, 1996; IANNELLO *et al.*, 2006; ARDEKANI *et al.*, 2009; LOUW, 2000a; AKAISHI, OGAWA, HYAKUSOKU, 2008). GHAZIZADEH *et al.*, (2007) documentaram, *in vitro*, um aumento na expressão de IL-6 e de seus respectivos receptores, em fibroblastos de queloide. Devido a essa constatação, foi sugerido que as estratégias terapêuticas deveriam ser direcionadas também para o bloqueio do receptor dessa citocina (GHAZIZADEH, 2007).

BERNSTEIN (1964) relatou que a taxa de sedimentação eritrocitária, um marcador inflamatório, está invariavelmente elevada em queloides com atividade clínica (aqueles que apresentam hiperemia, prurido e dor). Ainda, esse autor comprovou que os valores do teste retornariam à normalidade quando houvesse uma regressão da atividade clínica.

HAZRATI & HOOMAND (1977) observaram aumento de infiltração linfocitária tecidual no queloide quando comparados aos carcinomas de pele. Ademais, mostraram que o nível sérico de linfócitos e as reações de hipersensibilidade imediata e tardia estavam elevados no grupo de pacientes com queloide.

Hipertensão, doença com marcado componente inflamatório, e o queloide podem estar interligados (DUNSTAN, 1995; SNYDER, ZMUDA, THOMPSON, 1996). Inclusive, já se preconiza a utilização de

antihipertensivos no tratamento dos queloides (IANNELLO *et al.*, 2006; ARDEKANI *et al.*, 2009).

Mais recentemente, a hipótese inflamatória neurogênica foi proposta por AKAISHI, OGAWA, HYAKUSOKU (2008) e OGAWA (2008a). De acordo com esta, o estresse mecânico causado pela tensão nas margens de uma sutura ou na periferia do próprio queleide estimularia os nociceptores e mecanocetores das fibras sensoriais cutâneas. A estimulação dessas fibras causaria a liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios como o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (*Calcitonin Gene-Related Peptide - CGRP*) e a Substância P (*Substance P - SP*).

Assim como na Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) (GAETKE *et al.*, 1997; BERGER, 2006), FERREIRA (2010) mostrou que os níveis séricos de zinco estavam diminuídos enquanto os de cobre e manganês estavam elevados ($p < 0,05$) em 61 portadores de queleide em relação aos indivíduos controle ($n=50$). Além disso, o percentual de gordura corporal foi maior nos pacientes com queleide ($p < 0,05$).

Pelo exposto acima, é possível inferir que uma excessiva quantidade de tecido adiposo poderia predispor o desenvolvimento das CFs, ou representar um fator de risco ao mesmo. Considerando o aumento do tecido adiposo como consequência indireta do estresse psicológico (relacionada à diminuição de adoção de hábitos saudáveis e à aquisição de hábitos prejudiciais) e condição não restrita somente a ele, esse parâmetro de recidiva não foi utilizado no presente estudo.

6.1.1.2 Psiconeuroimunologia X Pele

A pele e o sistema nervoso têm uma ligação direta de origem, já que ambos provêm da ectoderme. A pele, com o sentido do tato, e os olhos, com o sentido da visão, são os dois órgãos mais importantes no fornecimento de informações ao SNC sobre o ambiente. Portanto, o que se passa na pele influencia diretamente o SNC, e o que se passa nele, tem repercussão sobre a pele.

A interação da pele com o sistema neuroendócrino e o sistema imunológico está sendo esclarecida pelos elementos desses dois sistemas presentes no tegumento cutâneo (SLOMINSKI & WORTSMAN, 2000; ARCK *et al.*, 2006). Para que se dê essa interação é preciso que existam: 1. contatos celulares entre fibras nervosas e células cutâneas e imunológicas; 2. secreção cutânea de neuromediadores; 3. receptores para esses mediadores nas células cutâneas ou imunológicas; e 4. modulação das funções cutâneas ou imunológicas pelos neuromediadores (MISERY, 1996; HENDRIX, 2008). Pela constatação na pele dessas interações, é que se passou à denominação de Sistema Neuroimunoendócrino (SNIE) cutâneo (BRAZZINI *et al.*, 2003).

KATZ (1985), enfatizando os estudos pioneiros de Sulzberger, ratificou a pele como órgão da imunidade. A função imunitária da pele foi confirmada quando se observou a existência de uma população de linfócitos T residente, que interage com as células epidérmicas. Essas células se revelaram linfócitos em fase de maturação, que tinham passado pelo timo e vinham completar sua especialização na pele sob a influência do queratinócito, o que passou a conferir à pele um papel semelhante ao do timo no ciclo de desenvolvimento dos linfócitos originados da medula.

Esse fato transformou a pele em um componente integral do sistema imunológico humano. Outras investigações mostraram que a pele tem os outros elementos necessários para caracterizá-la como órgão imunitário (KATZ, 1985; SHIMADA & KATZ, 1988; GLASER *et al.*, 1999; BUSKE-KIRSCHBAUM *et al.*, 2002). As células de Langerhans cumprem a função de apresentar antígenos às células imunitárias e de ativar os linfócitos T pela secreção de interleucina-1 (IL-1). Os queratinócitos são a fonte de muitos mediadores, como interleucinas (Interleukins – IL), intérférons (IF), fator estimulador de colônias, fator de necrose tumoral (Tumor Necrosis Factor – TNF), fatores de crescimento e diversas outras citocinas (SHIMADA & KATZ, 1988). As células endoteliais das vênulas pós-capilares da derme papilar, derme profunda e apêndices cutâneos aumentam a expressão das moléculas de adesão necessárias para atrair leucócitos da circulação. Essa estrutura confere à pele o papel de órgão de imunovigilância.

A pele é inervada por terminações originadas do sistema sensorial e do sistema nervoso autônomo. Os nervos somáticos mielinizados provêm de células nervosas ganglionares, chegam ao tecido subcutâneo onde formam um plexo na derme profunda. A partir dessa camada, dividem-se em feixes e constituem outro plexo na junção da derme média com a derme papilar, de onde emergem terminações livres, terminações dilatadas (corpúsculos de Merkel-Ranvier) e receptores corpusculares ligados à pressão ou à tração (corpúsculos de Ruffini, corpúsculos táteis de Wagner-Meissner, corpúsculos lamelares de Vater-Pacini, corpúsculos cutâneo-mucosos e outros corpúsculos bulboides, como de Krause e de Golgi-Mazzoni). A inervação autônoma, a maioria não mielinizada, atende a vasos sanguíneos, músculos eretores do pelo, glândulas sudoríparas e

sebáceas, melanócitos e mastócitos (ANSEL *et al.*, 1997; ROOSTERMAN *et al.*, 2006).

As fibras do sistema nervoso estão intimamente relacionadas com as células cutâneas, estabelecendo, assim, uma conexão neuroimunitária na pele. A comunicação se dá em base química por meio de secreções tanto das terminações nervosas quanto dos componentes cutâneos. Os nervos segregam neuropeptídeos e neurhormônios para os quais as células da pele possuem receptores. Os queratinócitos, as células endoteliais, as células de Langerhans, os linfócitos, os macrófagos, os fibroblastos e as plaquetas também produzem seus mediadores, as citocinas, classificadas em interleucinas, interferons, citotoxinas, fatores estimuladores de colônias, fatores de crescimento, fatores supressores e inibitórios, de modo que a pele recebe e produz substâncias mensageiras que transmitem as informações dos nervos para as células e destas para aqueles (PAUS, THEOHARIDES, ARCK, 2006; FERREIRA *et al.*, 2009).

Após sua liberação no terminal nervoso, parece não existir mecanismo de reabsorção dos neuropeptídeos, que são hidrolisados por exo e endopeptidases com ampla especificidade. Há neuropeptídeos na pele com significativa quantidade de funções. Cerca de 20 foram demonstrados até agora: SP, neuropeptídeo Y, peptídeo intestinal vasoativo (*Vasoactive Intestinal Peptide - VIP*), peptídeo histidinaisoleucina, peptídeo histidina-metionina, somatostatina, neurotensina, neurocininas A e B, CGRP, peptídeo liberador da gastrina (*Gastrin-releasing Peptide - GRP*), bradicinina, dinorfina, acetilcolina, catecolaminas, endorfinas e encefalinas, galanina, Peptídeo Ativador da Adenilciclase Pituitária (*Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide - Pacap*) (EEDY, 1993; LOTTI, HAUTMANN, PANCONESI, 1995; PETERS *et al.*, 2006). Alguns neuropeptídeos podem

coexistir no mesmo nervo, caso do neuropeptídeo Y, que coexiste com noradrenalina em nervos simpáticos em torno de vasos sanguíneos em vários leitos vasculares (EEDY, 1993). Também se encontram neurohormônios na pele, como a prolactina, hormônio estimulador do melanócito (MSH) e ACTH (SLOMINSKI *et al.*, 1999).

As células cutâneas também podem desempenhar propriedades semelhantes às das células nervosas, como expressão de receptores para neurotransmissores e produção de neuromediadores. As células de Merkel possuem grânulos e vesículas neurosecretoras que contêm neuropeptídeos, produzem fator de crescimento de nervos e seu receptor e possuem propriedades elétricas. As células de Langerhans expressam certas proteínas geralmente encontradas em células do sistema nervoso, produzem proopiomelanocortina e são moduladas, por meio de seus receptores, pelo CGRP, SP, GRP e MSH. Os queratinócitos podem produzir proopiomelanocortina, acetilcolina, dopamina, adrenalina e noradrenalina e certos queratinócitos basais parecem diferenciar-se em células neuroendócrinas epidérmicas, como as células de Merkel. Os melanócitos produzem enzimas que participam da síntese de catecolaminas. Na derme, fibroblastos têm receptores para SP, bombesina e somatostatina (MISERY, 1997).

Todas essas complexas relações de nervos, células cutâneas e células imunitárias e secreções de neurotransmissores, neuropeptídeos, neurohormônios e citocinas indicam a existência da rede neuroimunendócrina da pele, em que se processa a ligação entre mente e pele, e lançam alguns preceitos sobre os mecanismos fisiopatológicos das alterações da pele (BRAZZINI *et al.*, 2003; JOACHIM *et al.*, 2007). É possível, com essas informações, começar a entender como um fato

psíquico, como um estresse, pode se transformar em sintoma cutâneo, e como uma alteração da pele pode gerar um estado mental de ansiedade. Essa é uma situação inteiramente individual, não havendo padrão nem regra.

A influência dos fatores psicossociais varia de um indivíduo para outro dentro de uma mesma doença (CASTRO, ANDRADE, MULLER, 2006). Um mesmo evento poderá desencadear um sintoma isolado, como prurido, ou um quadro clínico, como urticária, ou nenhuma mudança na pele. Cada pessoa vive uma condição exclusiva, dependente da sua possibilidade e da sua habilidade em lidar com fatores de tensão. Mesmo que haja a possibilidade externa, muitas vezes a limitação é interna, decorrente do sistema de crenças do indivíduo. A percepção da realidade, por meio do filtro das crenças, torna-o competente ou incompetente para superar a situação com consequente estado emocional, que é o que vai finalmente determinar a alteração cutânea (AZAMBUJA, 2000).

É assim que se obtêm os quadros das dermatoses ligadas ao estresse nas quais o sistema nervoso desempenha importante papel por meio de seus mediadores químicos, caso da psoríase, da dermatite atópica, do prurigo nodularis, do vitiligo, de certas urticárias, de exacerbações da dermatite atópica e da dermatite seborreica, de recidivas de herpes simples, de hiperidrose axilar e palmoplantar e de neurodermites.

A psoríase coincide com um aumento da concentração da SP na pele (FARBER & NALL, 1993). Além disso, o fator de necrose tumoral aumenta na pele psoriática. Na dermatite atópica, há aumento da densidade de fibras nervosas positivas para SP e CGRP, diminuição da inervação adrenérgica e desaparecimento das fibras nervosas imunorreativas à somatostatina. Em lesões de prurigo nodular, a densidade de fibras

nervosas está aumentada e há liberação de SP, VIP e CGRP (LOTTI, HAUTMANN, PANCONESI, 1995). No vitiligo, o número de fibras nervosas permanece constante, mas sua imunorreatividade para neuropeptídeo Y aumenta (Al'ABADIE *et al.*, 1994).

Por tudo isso, está concretizado que os sistemas neuroendócrino e imunológico, a mente e a pele formam um grande circuito de permanente informação e interconexão (O'SULLIVAN, LIPPER, LERNER, 1998). Nesse circuito, as moléculas mensageiras e seus receptores são a linha de base da comunicação mente-corpo. Elas são tanto parte da transdução da informação entre mente, corpo, célula e gene quanto são as palavras, emoções, imagens e sensações.

Essa intrincada estrutura da pele mostra que se trata de um órgão de múltiplas funções, das quais se conhece até agora apenas uma parte. O tegumento cutâneo está inserido no contexto global do organismo fornecendo informações simultâneas aos seus mais diversos componentes. Seus elementos têm uma extensa representação no cérebro. As áreas sensório-motoras do córtex cerebral situam-se em cada um dos lados do sulco central, a circunvolução pré-central é predominantemente sensorial e a pós-central, motora. A permanente estimulação da pele pelo ambiente externo permite ao SNC fazer os ajustamentos necessários a cada instante. Essa influência parece ser maior do que se possa suspeitar, a julgar por resultados de diversas investigações focalizadas nos efeitos dos estímulos cutâneos.

6.1.1.3 Cicatrizes fibroproliferativas (CFs)

Há quase 205 anos, em sua primeira descrição por Alibert, o caráter tumoral do queleide já era sobressalente (*les cancroïdes*). Entretanto, na atualidade, a doença ainda é ignorada por alguns especialistas que a veem apenas como um problema de natureza estética (OGAWA, 2008b). Há de se ressaltar que as queixas primárias dos pacientes vão muito além daquelas relacionadas à pigmentação. Prurido, dor, incapacidade funcional e sensação de estiramento são comumente relatados pelos portadores (BOCK *et al.*, 2006; FURTADO *et al.*, 2009). BALCI *et al.* (2009) mostraram que a qualidade de vida dos pacientes com CFs está tão prejudicada quanto aquela dos pacientes com psoríase. Excetuando o domínio tratamento do *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), no qual houve pontuação maior no grupo de pacientes com psoríase, para todos os outros (sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, relação interpessoal e trabalho/escola) não houve diferenças entre os grupos. A falta de eficiência nas opções de tratamento clínico, a possibilidade de recorrência pós-operatória e as chances elevadas de surgimento de novas lesões produzem uma percepção de doença crônica nestes pacientes.

Na atualidade, existem múltiplas vertentes (endocrinológica, sebácea, genética, melanocítica, vascular, metabólico-nutricional, imunológica) que tentam explicar a patogênese das CFs (JANSSEN DE LIMPENS & CORMANE, 1982; SMITH, SMITH, FINN, 1987; ROCKWELL, COHEN, EHRLICH, 1989; FASIKA, 1992; PLACIK & LEWIS, 1992; DUSTAN, 1995; SNYDER, ZMUDA, THOMPSON, 1996; LOUW *et al.*, 1997; SCHIERLE, SCHOLZ, LEMPERTE, 1997; NIESSEN *et al.*, 1999; LOUW 2000a; LOUW & DANNHAUSER, 2000; LOUW,

2000b; FONG & BAY, 2002; CHEN *et al.*, 2003; IANNELLO *et al.*, 2006; LOUW, 2007; OKADA & MARUYAMA, 2007; ALONSO, RIOJA, PERA, 2008; BROWN *et al.*, 2008; BROWN & BAYAT, 2009; SHIH & BAYAT, 2010). De maneira isolada, essas vertentes não sustentam completamente o mecanismo etiológico dessas lesões, que, inexplicavelmente, podem se desenvolver em segmentos parciais de uma mesma cicatriz (ROCKWELL, COHEN, EHRlich, 1989; McGROUTHER, 1994), têm predileção anatômica por certas regiões corporais e apresentam caráter temporal, uma vez que ferimentos ao longo dos anos podem ou não predispor o desenvolvimento desse distúrbio cicatricial em um mesmo indivíduo.

Entretanto, todas estas vertentes não são excludentes. Em cada uma delas há relação do mecanismo proposto com o sistema nervoso cutâneo (FERREIRA *et al.*, 2009). Por isso, o presente estudo foi idealizado a partir da identificação e compilação dos elementos comuns aos artigos publicados sobre o tema.

As fibras nervosas da pele possuem, naturalmente, uma distribuição anatômica específica, e a densidade dessas fibras varia nas diferentes regiões anatômicas. Assim, a intensidade do processo inflamatório reparador cutâneo pode variar em função da região corporal comprometida e de acordo com a quantidade e tipo de terminações nervosas locais (BESNÉ, DESCOMBES, BRETON, 2002). Dessa forma, poder-se-ia, em tese, cogitar um paralelismo entre o padrão de distribuição neural cutâneo e o caráter anatômico e bizarro do quelóide. Ainda, corroboraria, de forma indireta, o fato de a inervação cutânea e sua função diminuírem com a idade (BESNÉ, DESCOMBES, BRETON, 2002), em concordância com o fato de o quelóide ser menos frequente a partir da sexta década de vida.

A influência de fatores psicoemocionais na modulação do processo de cicatrização pode alterar as propriedades bioelétricas cutâneas (GARCIA *et al.*, 1990; SLOMINSKI, PAUS, SCHADENDORF, 1993; MISERY, 2000). A variação do status cutâneo pelas variações psicológicas poderia explicar o caráter temporal do queloide.

A pesquisa de terminações nervosas cutâneas pode ser um caminho viável para tentar obter uma compreensão mais abrangente do mecanismo deflagrador das CFs. A literatura cita indícios da interrelação do queloide com fatores neurogênicos. As primeiras evidências foram relativas às cicatrizes hipertróficas (KADANOFF, 1969; PARKHOUSE *et al.*, 1992; CROWE *et al.*, 1994; ALTUN *et al.*, 2001; ZHANG & LAATO, 2001; LIANG *et al.*, 2004). Posteriormente, comprovou-se o mesmo em relação aos queloides (LEE *et al.*, 2004; HOCHMAN *et al.*, 2008). Portanto, em razão do crescente consenso de as cicatrizes hipertróficas serem consideradas expressão fenotípica de menor intensidade do queloide (MUIR, 1990; TREDGET *et al.*, 1997; RAHBAN & GARNER, 2003), torna-se necessária a unificação conceitual e nosológica dessas lesões, que, no presente estudo, foram agrupadas sob a denominação de “cicatrizes fibroproliferativas (CFs)”, termo adotado também por RAHBAN & GARNER (2003) e SMEETS *et al.* (2006).

6.2 SOBRE OS MÉTODOS

Nos estudos com seguimento, o período de tempo em que os indivíduos são observados deve ser significativo na história natural da doença em questão. No caso das CFs, KOVALIC & PEREZ (1989), após seguimento médio de 9,8 anos de 75 pacientes que foram submetidos à

ressecção cirúrgica e radioterapia, relataram que o tempo médio de recidiva foi de 12,8 meses. No presente estudo, a maior parte das recidivas (60%) aconteceu na primeira avaliação pós-operatória (3º mês). Esse dado ratifica aqueles encontrados por van de KAR *et al.* (2007) que mostraram recorrência de 71,9% em 32 lesões acompanhadas por um tempo médio de 19 meses, indicando a necessidade de aprimoramento desse método terapêutico (FLICKINGER, 2010), já que a associação da exérese com a radioterapia é considerado, por outros estudos, um dos mais eficientes (ARNAULT *et al.* 2009; VIANI *et al.*, 2009; OGAWA 2010).

Apesar de a primeira avaliação ocorrer no 3º mês de pós-operatório, todos os pacientes foram orientados a retornar ao ambulatório a qualquer tempo, caso percebessem crescimento, vermelhidão, prurido e dor na cicatriz. Três pacientes compareceram antes do 3º mês. Em dois pacientes, a cicatriz havia recidivado e, por isso, eles foram excluídos do estudo, para serem submetidos a tratamento.

No presente estudo, com o objetivo de diminuir as perdas durante o seguimento (que, ao final, totalizaram 21,8% com as sete exclusões), os pacientes recebiam um cartão com a data do retorno (Apêndice 7). Além disso, cinco dias antes da data do retorno, a pesquisadora telefonava lembrando-lhes a marcação. Os pacientes também tinham ciência do número do telefone móvel da pesquisadora para uso em caso de necessidade.

Por um lado benéfica, a facilidade de acesso à telefonia móvel, por outro, constituiu fator dificultante. Para maior parte dos pacientes, era a única forma de contato. Não havia telefone fixo. Assim, quando o número indicado pelos pacientes na primeira consulta não mais existia em virtude

de perda, roubo ou bloqueio pela operadora, o contato era feito por carta simples.

6.2.1 Casuística

O único aspecto em que os grupos se diferiram foi em relação à causa da lesão. Acne foi o motivo mais frequente entre os pacientes do grupo Recidiva. Não foi ao acaso, já que há evidências crescentes de que o mecanismo molecular subjacente à ligação entre estresse psicológico e acne está relacionado à expressão de receptores de vários mediadores neuroimunoendócrinos pelas glândulas sebáceas (ZOUBOULIS & BÖHM, 2004). O estresse central ou periférico pode induzir inflamação na unidade pilosebácea, levando ao desenvolvimento ou à exacerbação da acne. As glândulas sebáceas exibem função endócrina periférica independente e expressam receptores para neuropeptídeos. O CRH, cuja presença foi confirmada *in vitro* em sebócitos humanos, é capaz de induzir a síntese lipídica e interagir com a testosterona e α -MSH e seus receptores, regulando a melanogênese e a sebogênese (GANCEVICIENE *et al.*, 2009a; GANCEVICIENE *et al.*, 2009b).

CHIU, CHON, KIMBALL (2003) estudaram a relação entre o estresse percebido (por meio da PSS) e a exacerbação da acne, avaliando mudanças na gravidade da doença (pela escala de Leeds) durante períodos de prova e sem-prova de 22 estudantes universitários. No período de prova, foi observada maior gravidade da acne e do estresse percebido ($p < 0,01$ para ambos). Utilizando análise de regressão e ajuste para os efeitos das variáveis de confusão como mudanças nas horas de sono, qualidade do sono, qualidade da dieta e número de refeições por dia, o aumento da

gravidade da acne foi significativamente associada a níveis elevados de estresse ($r = 0,61$, $p < 0,01$), enquanto a mudança da qualidade da dieta foi a única outra associação significativa ($p = 0,02$). Assim, infere-se que o estresse psicológico pode influenciar o agravamento da acne.

6.2.2 Metodização dos parâmetros indicativos do estresse psicológico

6.2.2.1 Dor e prurido

A Escala Visual Analógica (EVA) é um método quantitativo, validado e reprodutível (CARLSSON, 1983), comumente utilizado na prática clínica. A facilidade e rapidez na aplicação e o pronto entendimento pelo paciente recomendam seu uso. Recentemente, RITTER *et al.* (2006) mostraram que a sensibilidade da Escala Visual Numérica (EVN) é tão similar quanto àquela obtida pela EVA.

Inicialmente, a EVA foi utilizada com o propósito de avaliar dor crônica (CARLSSON, 1983). Entretanto, o método foi ampliado e incorporou a análise de outros sintomas como fadiga (LORIG *et al.*, 2008), dispneia (LEECE *et al.*, 2004) e prurido (DOUGLAS *et al.*, 1986).

6.2.2.2 Questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica - Unifesp, Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale – PSS*) e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (*Hospital Anxiety and Depression Scale- HADS*)

Os instrumentos foram autoadministrados. Esse modo de aplicação apresenta as vantagens de não precisar de um entrevistador treinado e de não encarecer o processo avaliatório. Além disso, de acordo com CORLESS, NICHOLAS, NOKES (2001), este formato permite resguardar a privacidade do respondente, evitando sua exposição frente a um entrevistador, o que, talvez, mascararia suas respostas. Entre as desvantagens, estão a exclusão de pacientes analfabetos ou com baixa escolaridade e a possibilidade de preenchimento incompleto (da MOTA FALCÃO, CICONELLI, FERRAZ, 2003). No presente estudo, após o preenchimento dos questionários pelos pacientes, conferiram-se todas as questões. Nenhum questionário foi perdido por estar incompleto.

A escolha do modo autoadministrado também foi necessária em virtude do registro da “GSR sob estresse”. A condição de estresse foi estabelecida durante o preenchimento dos questionários. Caso os questionários fossem aplicados por meio de entrevista, o aumento do nervosismo e, conseqüentemente, do suor poderia acontecer pelo constrangimento do paciente em expor seus sentimentos para o pesquisador ou, pelo não entendimento daquilo que estava sendo perguntado, mas não, necessariamente pelo conteúdo dos instrumentos. Neste último caso, a sós, o paciente ficava mais à vontade para ler quantas vezes fossem necessárias até que o entendimento da questão fosse conseguido. Na literatura, a realização de cálculos matemáticos e o discurso em público são as situações mais comuns para a avaliação da GSR sob estresse. As características socioeducacionais dos pacientes do Ambulatório de Cicatrizes Patológicas da Disciplina de Cirurgia Plástica não permitiram o emprego dessas mesmas técnicas no presente estudo.

A exigência da 5ª série do Ensino Fundamental para a inclusão neste trabalho, embora fator limitante, foi estabelecida para que se garantisse a correta interpretação dos itens do questionário. O refinamento para a inclusão de pacientes no aspecto cognitivo foi realizado por meio do questionário Mini-Exame do Estado Mental (Mini-Mental), composto por 30 itens, com subtestes que avaliam orientação espaço-temporal, memória imediata, evocação, atenção e linguagem. (FOLSTEIN, FOLSTEIN, McHUGH, 1975). A influência da educação na *performance* cognitiva foi demonstrada por BERTOLUCCI *et al.* (1994). No Brasil, em uma população geral, para indivíduos com nível educacional elementar (< 8 anos de estudo), o corte de 18 pontos obteve sensibilidade de 75,6% e especificidade de 96,6%. No presente estudo, de maneira surpreendentemente, uma paciente de 19 anos com o 2º grau completo, não foi incluída por não conseguir a pontuação mínima no Mini-Mental.

6.2.2.2.1 Questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica – Unifesp

O questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica – Unifesp, único instrumento específico para avaliação da qualidade de vida de portadores de CFs, foi validado para o uso no Brasil por FURTADO *et al.* (2009), a partir do questionário específico proposto por BOCK *et al.* (2006). A versão original do questionário foi desenvolvida pela seleção de itens relacionados com as principais queixas físicas e psicológicas associadas a esta desordem.

A análise de qualidade de vida foi incluída pela necessidade de se conhecer a percepção da doença pelo próprio doente. Se este se sente limitado nos aspectos físico, social ou psicológico, certamente a doença

está atuando como estímulo estressor constante. No caso do QuliFibro/Cirurgia Plástica – Unifesp, a presença de itens que avaliam aspectos físicos, como prurido, dor e limitação de movimento, e psicossociais, como sentimento de estigmatização e disfunção sexual, pode indicar a magnitude exata da repercussão da doença na vida do paciente.

6.2.2.2 Estresse percebido

COHEN, KAMARCK, MERMELSTEIN (1983) propuseram a Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale* - PSS) para medir o grau no qual os indivíduos percebem as situações como estressantes. Esta escala foi inicialmente apresentada com 14 itens (PSS 14), sendo também validada com 10 (PSS 10) (COLE, 1999; REIS, HINO, AÑEZ, 2010). Os itens foram designados para verificar o quanto imprevisível, incontrolável e sobrecarregada os respondentes avaliam suas vidas. Esses três fatores têm sido considerados componentes centrais na experiência de estresse. A PSS é uma escala geral que pode ser usada em diversos grupos etários, desde adolescentes até idosos, pois não contém questões específicas do contexto. A ausência de questões específicas de contexto é um fator importante na escala e, provavelmente, a razão pela qual esta escala tenha sido validada em diversas culturas (REMOR, 2006; LUFT *et al.*, 2007; RAMÍREZ & HERNÁNDEZ, 2007; MIMURA & GRIFFITHS, 2008).

No presente estudo, a utilização da PSS se deveu ao fato de ser esse o instrumento mais utilizado na literatura para avaliação do estresse percebido. Uma das vantagens em utilizar um instrumento mundialmente aceito é poder fazer comparações com outros estudos.

6.2.2.2.3 HADS

A literatura descreve vários instrumentos para a avaliação da ansiedade e da depressão, tais como a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMILTON, 1959), o Inventário de Ansiedade IDATE I (SPIELBERGER, GORSUCH, LUSHENE, 1970), os Inventários de Ansiedade (BECK *et al.*, 1988) e de Depressão de Beck (BECK *et al.*, 1961) e a HADS (ZINGMOND & SNAITH, 1983). A maior parte deles foi criada para ser aplicada pelo entrevistador em pacientes com transtornos psiquiátricos. Os Inventários de Ansiedade e de Depressão de Beck são provavelmente as medidas de autoavaliação de ansiedade e depressão mais amplamente usadas tanto em pesquisa como em clínica. Seus 21 itens formam um questionário desenvolvido para avaliar a presença e a intensidade de sintomas depressivos.

No início, a HADS foi desenvolvida para identificar sintomas de ansiedade e de depressão em pacientes de hospitais clínicos não-psiquiátricos, sendo posteriormente utilizada em outros tipos de pacientes, em pacientes não-internados e em indivíduos sem doença (MARCOLINO *et al.*, 2007). BOTEGA *et al.* (1998) validaram a HADS para o uso no Brasil em 78 pacientes admitidos em uma enfermaria de clínica médica.

Um ponto importante que distingue a HADS das demais escalas é que, para prevenir a interferência dos distúrbios somáticos na pontuação da escala, foram excluídos todos os sintomas de ansiedade ou de depressão relacionados a doenças físicas. Nessa escala não figuram itens como perda de peso, anorexia, insônia, fadiga, pessimismo sobre o futuro, dor de cabeça e tontura etc., que poderiam também ser sintomas de doenças físicas (MARCOLINO *et al.*, 2007). Em se tratando de estudo com amostra de

pacientes internados para um procedimento cirúrgico, a presença de sintomas somáticos da ansiedade e da depressão poderia ser confundida com sinais e sintomas consequentes à doença de base ou ao seu tratamento. Além disso, a escala é de fácil manuseio e de rápida execução, podendo ser realizada pelo paciente (caso do presente estudo) ou pelo entrevistador (pacientes analfabetos ou com deficiência visual ou motora).

BROWN *et al.* (2010a) compararam as escalas de qualidade de vida e de avaliação dos sintomas que compõem a *Patient-Reported Impact on Scars Measure* (PRISM) com a HADS, como parte do processo de validação. Entre a escala de qualidade de vida e a HADS-A (ansiedade) e HADS-D (depressão), foram observadas correlações de 0.55 ($p < 0,01$) e 0.51 ($p < 0,01$), respectivamente. Entre a escala de avaliação de sintomas, as correlações foram de 0.21 ($p < 0,05$) e 0.22 ($p < 0,05$) com a HADS-A e HADS-D, respectivamente. A correlação baixa da escala de avaliação de sintomas com a HADS pode ser explicada pelo fato de os itens daquela estarem associados a sintomas físicos e não a sintomas emocionais. Por outro lado, verifica-se que quanto maior o impacto causado pela cicatriz na qualidade de vida, maiores os sintomas de ansiedade de depressão.

6.2.2.3 Cortisol salivar

No hipotálamo é que são registradas e integradas as informações estressoras. No contexto do estresse emocional, regiões encefálicas como o córtex pré-frontal e a amígdala (sistema límbico) exercem função central sobre o hipotálamo em resposta às situações ameaçadoras. O controle neuroendócrino e autonômico do núcleo paraventricular mostra similaridades entre as estruturas participantes. O núcleo supraquiasmático,

sistema septo-hipocampal, a amígdala e o córtex pré-frontal acessam o núcleo hipotalâmico principalmente por vias indiretas (pelo núcleo dorsomedial do hipotálamo e pelo núcleo da estria terminal) (BUIJS & VAN EDEN, 2000). O córtex pré-frontal e a amígdala também se comunicam diretamente com núcleos dos sistemas simpático e parassimpático localizados no tronco cerebral e medula espinhal, regulando tanto o equilíbrio endócrino como o autonômico, dependendo do *status* emocional (CHROUSOS, 1995).

Dois mecanismos neuroendócrinos têm sido propostos para explicar a ligação entre o estresse crônico e a inflamação. O primeiro diz respeito à exposição contínua ao cortisol que induz ao aumento da atividade dos receptores de glicocorticoides, promovendo a ação pró-inflamatória do cortisol (SORRELLS & SAPOLSKY, 2007).

O segundo seria a secreção de norepinefrina induzida pelo estresse favorecendo a expressão gênica de proteínas inflamatórias. Em um estudo experimental, o aumento da norepinefrina após o TSST ativou o Fator Nuclear kappa B (*Nuclear Factor kappa B* - NF-kB) em monócitos do sangue periférico (*Peripheral Blood Mononuclear Cell* - PBMC) (BIERHAUS *et al.*, 2003). O NF-kB é um fator de transcrição que influencia a expressão dos genes de vários mediadores inflamatórios (BARNES & KARIN, 1997). Portanto, o NF-kB pode ser um mecanismo pelo qual o estresse emocional é convertido em ativação imune crônica (GOUIN, HANTSOO, KIECOLT-GLASER, 2008).

O cortisol salivar é utilizado como biomarcador do estresse psicológico (HELLHAMMER, WÜST, KUDIELKA, 2009) e sua medida independe da taxa de fluxo de saliva e das flutuações das proteínas transportadoras de corticoide (*Corticosteroid Binding Globulin* - CBG).

São enumeradas algumas vantagens em relação ao cortisol plasmático: (1) as amostras de saliva são obtidas por procedimento simples, não invasivo, livre de estresse; (2) a coleta pode ser conduzida por pessoas não treinadas, em ambulatório ou na própria residência; (3) podem ser conduzidas várias coletas durante o dia, permitindo a avaliação dinâmica da secreção de cortisol livre cujo pico ocorre às 8h e o patamar mínimo às 23h; (4) pode ser facilmente empregado em coortes grandes; (5) em estudos com crianças; e (6) as amostras de cortisol salivar são estáveis em temperatura ambiente por uma semana e podem ser transportadas pelo correio ou pelo portador sem perda da atividade (CASTRO & MOREIRA, 2003). Por esta última característica, é que o transporte das amostras do Ambulatório de Cicatrizes Patológicas para o Laboratório de Esteroides da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina da Unifesp, que durava em torno de 15 minutos, foi realizado sem a necessidade de acondicioná-las em gelo.

No sangue, o cortisol circula ligado às CBGs: a transcortina, principal proteína transportadora de corticoide, e a albumina. Apenas frações de 5-10% encontram-se na forma livre, isto é, na fração biologicamente ativa do hormônio. Na saliva, a maior parte do cortisol está na forma livre (CASTRO & MOREIRA, 2003).

Situações que elevam as globulinas transportadoras de esteroides, tais como gravidez e uso de estrógenos, apresentam maiores aumentos dos valores do esteroide total do que do esteroide livre (CASTRO & MOREIRA, 2003), justificando, no presente estudo, a inclusão de pacientes em uso de contraceptivo oral. Para evitar que fatores associados ao gênero pudessem constituir vieses, foi realizada análise estatística dos níveis de cortisol entre homens e mulheres (Apêndice 12).

Similarmente, em condições de baixos níveis de CBG, como ocorre na síndrome nefrótica, insuficiência hepática e hipotireoidismo, as concentrações de cortisol livre são mantidas normais apesar da redução dos níveis do cortisol plasmático.

Na desnutrição energético-proteica, os níveis de cortisol estão elevados, favorecendo a gliconeogênese e a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo (pela quebra de lipídeos) e inibindo as ações do GH. Tudo isso favoreceria a economia de substratos (SAWAYA, 2006). Esse aspecto fisiopatológico motivou a não inclusão dos desnutridos da casuística.

Nesse contexto, a privação do sono nos trabalhadores noturnos também altera o ritmo circadiano do cortisol. Os picos não acontecem mais às 8h e nem o patamar mínimo às 23h, como na população em geral. Para evitar esse viés metodológico, esses trabalhadores não foram incluídos no presente estudo.

A dosagem da concentração do cortisol total foi, inicialmente, realizada por técnicas de competição ligadas a proteínas usando anticorpos específicos (MURPHY, 1968). Esse método foi substituído pelo radioimunoensaio (*Radioimmunoassay* – RIA) e pelos ensaios de imunofluorescência e quimioluminescência.

Pelo RIA, a medida do cortisol na saliva pode facilmente ser executada. Este tem sido o método empregado até recentemente com sensibilidade e especificidades elevadas e de importante uso para rastreamento da Síndrome de Cushing (SANTIAGO, JORGE, MOREIRA, 1996; RAFF, RAFF, FINDLING, 1998; CASTRO *et al.*, 1999; PAPANICOLAOU *et al.*, 2002). Entretanto, apesar da similaridade, os dados do estudo de PAPANICOLAOU *et al.* (2002) diferem dos obtidos nos estudos precedentes (RAFF, RAFF, FINDLING, 1998; CASTRO *et*

al., 1999), principalmente em termos dos valores de corte observados nos indivíduos normais ou com pseudo-Cushing. As possíveis razões para esta diferença são variadas. A primeira delas é que os indivíduos sem síndrome de Cushing eram diferentes nos vários estudos. Outra possibilidade é que o método da coleta da saliva possa ter influenciado os resultados. Finalmente, é também possível que os diferentes ensaios ou o ponto de corte da dosagem de cortisol salivar resultem em diferenças na interpretação dos dados.

Em laboratório (SANTIAGO, JORGE, MOREIRA, 1996; CASTRO *et al.*, 1999), as amostras de saliva são coletadas em tubos plásticos por salivagem direta durante 15 minutos. A cavidade oral é previamente limpa com água. No trabalho de RAFF, RAFF, FINDLING (1998), foi usado um dispositivo para a coleta (Salivette®). É possível que o algodão do Salivette® possa reter alguma quantidade de cortisol, levando a um resultado mais baixo daquele que seria encontrado se a saliva fosse coletada diretamente. Entretanto, a similaridade dos pontos de corte do cortisol salivar, propostos para a interpretação do teste de supressão com dexametasona usando Salivette® (103 ng/dl) (RAFF, RAFF, FINDLING, 1998) e coleção direta (62-112 ng/dl) (CASTRO *et al.*, 1999), sugere que a técnica da coleta não é um fator importante.

Um aspecto discutível nos resultados é o ponto de corte do cortisol salivar entre os indivíduos normais, obesos ou pacientes com hipercortisolismo. CASTRO *et al.* (1999) utilizaram como ponto de corte o percentil 90 dos indivíduos normais e de indivíduos obesos, e observaram valores de cortisol salivar de 168 e 282 ng/dl, respectivamente, às 23h. Outros autores utilizaram como ponto de corte o percentil 97 ou a média mais dois desvios padrão dos indivíduos normais, com valores de cortisol

salivar variando, nestes casos, de 130-282 ng/dl (RAFF, RAFF, FINDLING, 1998; MARTINELLI *et al.*, 1999). O estudo de PAPANICOLAOU *et al.* (2002) adotou valor de corte para o cortisol salivar de 550 ng/dl. Esse valor foi obtido pelo resultado mais alto do cortisol salivar, observado às 23h em um paciente com pseudo-Cushing. Portanto, a concentração de 550 ng/dl (15,2 nmol/L) foi o nível de corte para que se obtivesse uma especificidade de 100%.

A comparação dos RIAs com o ensaio imunométrico de enzimas (*Enzyme Immunoassay* - EIA) foi efetuada por RAFF, HOMAR, BURNS (2002). Para um EIA comercial, foram utilizados 25 µl de saliva, um tempo de incubação de 45 minutos e calibradores que variaram de 2,8 a 273 nmol/L (100-10000 ng/dl). A dose mínima detectável foi de 0,4 nmol/L (14 ng/dl). Utilizando os dois métodos, foram construídas curvas de regressão dos dados obtidos nos três grupos de pacientes estudados: normais, obesos e pacientes com síndrome de Cushing. As concentrações de cortisol salivar nas amostras estudadas obtidas pelo EIA mostraram-se consistentemente mais elevadas que as obtidas pelo RIA (VIEIRA *et al.*, 1984; RAFF, HOMAR, BURNS, 2002). Para determinar qual dos métodos apresentava valores mais acurados, um padrão de cortisol foi adequadamente pesado, e soluções padrão contendo diferentes concentrações de cortisol foram preparadas. Essas soluções padrão foram dosadas por ambos os métodos. As concentrações observadas pelo RIA foram mais próximas dos resultados previstos do que as dosadas pelo EIA, que superestimava as concentrações de cortisol na saliva. Similarmente ao observado por RAFF, HOMAR, BURNS (2002), PAPANICOLAOU *et al.* (2002) compararam dois métodos de RIA e demonstraram que o método de RIA utilizado por RAFF, HOMAR, BURNS (2002) apresentava valores de cortisol salivar

em torno da metade dos observados pela dosagem utilizando um RIA disponível comercialmente nos EUA e modificado pelos autores. Essa alteração metodológica pode justificar o valor mais elevado de corte do cortisol salivar encontrado no trabalho (550 ng/dl) quando comparado aos trabalhos previamente publicados (RALF, RALF, FINDLING, 2002; CASTRO *et al.*, 1999).

Outro grupo de investigadores avaliou o ritmo circadiano em indivíduos normais utilizando a dosagem do cortisol salivar por um método de eletro-quimioluminescência (CHIU *et al.*, 2003). Este ensaio foi realizado em 18 minutos, utilizou 20 µl de saliva, e a curva de calibração variou de 1 a 1750 nmol/L (40 a 63000 ng/dl). Os coeficientes de variação intra e interensaios foram adequados e não houve diferença estatística entre valores observados em homens e mulheres. Os autores concluíram que o cortisol salivar pôde ser quantificado adequadamente utilizando métodos automatizados.

6.2.2.4 Reposta Galvânica da pele

Em 1888, Féré descobriu uma redução na resistência da pele causada pela dor. Dois anos mais tarde, Tarchanoff descreveu o fenômeno de mudanças no potencial da pele (WANG, 1957). Seu uso aconteceu em pesquisas de fisiologia (ISHIKAWA & MIYAZAWA, 1980) e psicologia (McCLEARY, 1950; VERGHESE, 1968; LYKKEN & VENABLES, 1971). Entretanto, desde então, não há unificação do fenômeno. Na década de 70, a resposta foi definida como endossomática, quando se avaliava o potencial elétrico espontâneo existente na pele; ou exossomática, quando a

mudança na resistência elétrica se dava após estimulação externa por corrente elétrica (KUCERA, GOLDENBERG, KURCA, 2004).

Durante anos, vários termos foram usados para descrever o fenômeno elétrico da pele: atividade eletrodérmica, resposta eletrodérmica, reflexo psicogalvânico, resposta galvânica da pele, potencial periférico autonômico de superfície e resposta simpática da pele (KUCERA, GOLDENBERG, KURCA, 2004). Atualmente, as alterações na condutividade da pele são denominadas, genericamente, de atividades eletrodérmicas (*EletoDermal Activity* - EDA). A EDA incorpora tanto mudanças lentas ao nível da condutância basal da pele (*Skin Condunctance Level* - SCL) quanto eventos transitórios rápidos, conhecidos como respostas de condutância da pele (*Skin Condunctance Responses* – SCRs), também conhecidas como Respostas Galvânica da Pele (*Galvanic Skin Responses* - GSRs) (FOWLES *et al.*, 1981). No presente estudo, o termo usado foi o que consta nos Descritores em Ciências da Saúde (DecS) e que também dá nome ao aparelho usado (GSR2 Biofeedback™).

Alguns estudos avaliaram a GSR em doenças que cursam com algum comprometimento do SNA como esclerodermia (RASZEWA *et al.*, 1991), vitiligo (MERELLO *et al.*, 1993; BIR & AKTAN, 1999), psoríase (BIR & AKTAN, 1999), depressão (GUINJOAN, BERNABÓ, CARDINALI, 1995) psicose (VALKONEN-KORHONEN *et al.*, 2001), botulismo (CHEN *et al.*, 1999) e artrite reumatoide (GOZKE *et al.*, 2003).

A GSR representa, indiretamente, a atividade sudomotora. Durante estados de excitação, projeções de áreas do neocortex (lobos frontal, parietal, temporal e occipital) e áreas do sistema límbico (giro do cíngulo, amígdala e hipocampo) que chegam ao hipotálamo ativam o SNA, devido às projeções para o *locus ceruleus* (BUIJS & VAN EDEN, 2000; MIN,

CHUNG, MIN, 2005; SEQUEIRA *et al.*, 2009). A transmissão do impulso central para a periferia se dá por meio das fibras simpáticas mielinizadas de neurônios do núcleo intermediolateral da medula espinhal que terminam no gânglio simpático. As glândulas sudoríparas écrinas recebem inervação das fibras pós-ganglionares não-mielinizadas do tipo C (KUCERA, GOLDENBERG, KURCA, 2004).

Considerando a influência do SNA no funcionamento de glândulas sudoríparas écrinas e na circulação sanguínea, a diminuição ou aumento no conteúdo hidroeletrolítico da pele repercute na resistência elétrica da pele e, em consequência, na sua condutibilidade elétrica. O aparelho de *biofeedback* que avalia a GSR detecta esse processo e o transforma, apresentando-o sob a forma visual (painel luminoso) ou auditiva (som), desse modo, informando constantemente o participante sobre suas condições de excitabilidade (CAMPREGHER *et al.*, 2006). Essa resposta pode ser detectada na sola do pé ou na palma da mão, pois essas superfícies contêm maior concentração de glândulas sudoríparas.

O instrumento utilizado para a coleta de dados foi um aparelho de *biofeedback* que avalia a GSR, denominado medidor galvânico de resistência da pele. Constituído por um *software* (CalmLink 1.0™) e por um dispositivo conectado na palma da mão do participante, o aparelho mede alterações na condutância da pele que ocorrem durante estados emocionais. A unidade é inicialmente calibrada de modo a indicar o limiar individual do participante, pois as medidas relacionadas à excitação e ao relaxamento se iniciam a partir desse nível.

Tradicionalmente, a GSR é avaliada por meio de um sistema de captação (placa de aquisição dos sinais, amplificador, sistema de canais, eletrodos) e um *software* para processamento do sinal (FOWLES *et al.*,

1981). Nesses casos, os parâmetros avaliados são a latência (em segundos) e a amplitude (em μV) do sinal elétrico. No presente estudo, a condição de *biofeedback* do aparelho, desenvolvido para uso domiciliar, limitou a realização de análises mais precisas. No modo gráfico, o *software* somente fornecia a visualização de valores relativos (unidades arbitrárias), conforme explicação enviada pelo mediador do grupo dos usuários do *software* (Apêndice 9). A elevação da curva (= aumento das unidades arbitrárias) caracteriza aumento da condutância da pele pelo aumento do suor.

Apesar de o suor relacionado aos estados emocionais ser em parte funcionalmente independente do suor de termorregulação, eles interagem. Na temperatura ambiente, a atividade sudomotora geralmente está presente apenas nas regiões palmar e plantar. O aumento da temperatura ambiente leva a um recrutamento ordenado de suor em outros locais, como, por exemplo, na coxa e no antebraço, coexistindo então o suor emocional e o termorregulatório. Por outro lado, a magnitude do suor emocional é influenciada por temperaturas baixas, e nestas temperaturas, geralmente, ele está diminuído (VETRUGNO *et al.*, 2003). Por essas razões, utilizou-se o termohigrômetro. No presente estudo, a temperatura média ficou em 22°C , como preconizado por VETRUGNO *et al.* (2003), que estabeleceram como faixa ideal valores entre $22\text{-}24^{\circ}\text{C}$.

Embora o resultado obtido tenha tido significância estatística, o presente estudo foi realizado com apenas um dos componentes do SNA: a GSR. Sendo o SNA responsável pelo controle de diversas outras funções, como, por exemplo, o batimento cardíaco e a temperatura, nos próximos estudos, essas outras variáveis deverão ser incorporadas.

6.2.3 Procedimento operatório e radioterapia adjuvante

Apesar de não resultar em morte, é necessário equiparar a agressividade do queiloide à malignidade das doenças oncológicas (OGAWA, 2008b). A excisão cirúrgica deve ser completa (TAN *et al.*, 2010) e, após o procedimento, a neocicatriz deve ser submetida à radioterapia de superfície (braquiterapia), geralmente com radiação beta (betaterapia) emitida por núcleos radioativos de Irídio¹⁹² (Ir¹⁹²) ou Estrôncio⁹⁰ (Sr⁹⁰), em doses fracionadas ou únicas, que variam de 6-40 Gy, a fim de diminuir a recidiva da lesão (RAGOOWANSI *et al.*, 2003; FRAUNHOLZ, GERSTENHAUER, BÖTTCHER, 2005; van de KAR *et al.*, 2007; SAKAMOTO *et al.*, 2009; VIANI *et al.*, 2009; RIO *et al.*, 2010; STAHL *et al.*, 2010). Em relação ao início da irradiação, há autores que apregoam que ela deve ser feita imediatamente ao pós-operatório (em até 24 horas) (RAGOOWANSI *et al.*, 2003; RIO *et al.*, 2010), enquanto outros afirmam não haver qualquer relação entre o tempo decorrido entre a ressecção e o início da radioterapia com a taxa de recorrência (SAKAMOTO *et al.*, 2009; VIANI *et al.*, 2009). Recentemente, STAHL *et al.* (2010) mostraram os benefícios da técnica “sanduíche”, na qual a irradiação foi realizada nos períodos pré e pós-operatório. No presente estudo, os pacientes foram submetidos à 1ª sessão de radioterapia 48 horas após o procedimento cirúrgico. No total, foram 10 doses de 200 cGy em dias alternados, seguindo protocolo estabelecido pelo Setor de Radioterapia do Departamento de Oncologia Clínica e Experimental da Unifesp. Entretanto, levando em consideração a curta duração da fase neurogênica da cicatrização, a qual norteia a magnitude das fases subsequentes e que já foi associada ao desenvolvimento do queiloide (AKAISHI, OGAWA,

HYAKUSOKU, 2008), os efeitos da radioterapia poderiam ser potencializados caso a primeira aplicação fosse realizada no pós-operatório imediato.

6.2.4 Análise estatística

Quando o interesse é avaliar a influência de um conjunto de fatores sobre doenças, os métodos estatísticos mais utilizados são os modelos de regressão, os quais estabelecem uma equação entre a resposta de interesse (variável dependente) e os fatores que se deseja investigar (variáveis independentes). No presente estudo, a variável dependente foi a recidiva e a independente, os parâmetros indicativos de estresse psicológico. Devido à existência das 14 variáveis (Tabela 3), dividiu-se a análise em duas etapas - univariada e multivariada - sendo os resultados expressos em razões de chances (*Odds Ratio*).

No presente estudo, optou-se pela realização das análises de um ponto de vista mais dicotômico (t de Student, Mann-Whitney, Qui-quadrado, exato de Fischer) e, por outro, mais qualitativo (*odds ratio*), para que os resultados pudessem ser entendidos sob diferentes aspectos.

6.3 SOBRE OS RESULTADOS

6.3.1 Desfecho: não-recidiva X recidiva

6.3.1.1 Metodização

Apesar da utilização da *Stony Brook Scar Evaluation Scale* (SBSES) e da de YEONG *et al.* (1997), a classificação da cicatriz em recidivada ou não recidivada foi feita, exclusivamente, pela avaliação independente de dois especialistas. A adoção das escalas atendeu a dois propósitos: 1º) utilizar os itens dos instrumentos como referencial para o julgamento dos especialistas e 2º) correlacionar com a pontuação da POSAS (DRAAIJERS *et al.* 2004c), preenchida pelo paciente.

Ainda permanece uma lacuna quando se trata da análise de cicatrizes (IDRISS & MAIBACH, 2009). De acordo com POWERS *et al.* (1999), a avaliação ideal deveria incluir aspectos objetivos e subjetivos. Enquanto medidas objetivas são provenientes de informações quantitativas em termos de cor (LI-TSANG, LAU, LIU, 2003; DRAAIJERS *et al.*, 2004a), espessura e volume (HAMBLETON, SHAKESPEARE, PRATT, 1992; FONG, HUNG, CHENG, 1997; LAU, LI-TSANG, ZHENG, 2005) ou distensibilidade (DRAAIJERS *et al.*, 2004b; RENNEKAMPFF *et al.*, 2006; NEDELEC *et al.*, 2008), medidas subjetivas são baseadas na análise dos pacientes e especialistas. Várias escalas têm sido desenvolvidas como forma de tornar mais objetivas as impressões pessoais (ROQUES & TÉOT, 2007). Entretanto, essa diversidade reflete a contínua busca por um instrumento ideal (DURANI, MCGROUTHER, FERGUSON, 2009b).

As escalas de avaliação de cicatrizes que possuem critérios clínicos definidos e propriedades psicométricas testadas são a *Vancouver Scar Scale* (VSS), a de YEONG *et al.*, *Manchester Scar Scale* (MSS) e a *Patient and Observer Scar Assessment Scale* (POSAS) e, mais recentemente, a *Stony Brook Scar Evaluation Scale* (SBSES) (VERCELLI *et al.*, 2009; FEARMONTI *et al.*, 2010).

O pioneirismo de SULLIVAN *et al.* (1990), com o desenvolvimento da VSS, fez dessa escala uma das mais utilizadas e conhecidas. Todavia, os itens que avaliam a pigmentação e a vascularização são bastante criticados, pelo fato de não ser tão óbvia a distinção entre eles, o que gera confusão no julgamento. Além disso, a distensibilidade (“*pliability*”) avaliada manualmente é por demais subjetiva e de difícil avaliação até mesmo por especialistas experientes. Em relação à MSS, de acordo com BEAUSANG *et al.* (1998), os dados coletados são mais confiáveis quando as cicatrizes são avaliadas por mais de nove especialistas, o que inviabilizaria na prática a realização de estudos com essa escala.

No presente estudo, a utilização conjunta da SBSES (SINGER *et al.*, 2007) com a de YEONG *et al.* (1997) visou à complementação de informações. A primeira escala é de fácil aplicação e entendimento, mas a pontuação dicotômica (0 ou 1) dos itens não estratifica as cicatrizes em categorias intermediárias, fazendo uma classificação grosseira em “boa” ou “ruim”. Por essa razão, foi a primeira a ser preenchida pelos especialistas. A de YEONG *et al.* (1997) analisa aspectos não contemplados pela SBSES (margem e superfície) e possui escala tipo *Likert* de 6 pontos.

Em 2004, foi concebida a POSAS. A motivação dos autores se deu pela necessidade de construção de um instrumento confiável, consistente, viável e válido, ao mesmo tempo. Quando comparada à VSS, a POSAS se mostrou mais consistente e confiável para a avaliação de cicatrizes pós-queimadura (DRAAIJERS *et al.*, 2004c). No entanto, ela não seria viável para locais nos quais normalmente apenas um avaliador estivesse presente. Consequentemente, DRAAIJERS *et al.* (2004c) acrescentaram à escala do observador, a escala do paciente. Dessa forma, o indedimento da opinião

dos pacientes era acrescido à avaliação, o que somente voltou ocorrer em 2009 com DURANI, McGROUTHER, FERGUSON (2009a), pela criação do *Patient Scar Assessment Questionnaire*.

No presente estudo, optou-se pela aplicação em separado da *Patient Scar Assessment Scale* da POSAS (DRAAIJERS *et al.*, 2004c) já que a *Observer Scar Assessment Scale* contém quesitos de difícil avaliação, como vascularização e distensibilidade, itens que poderiam ser objetivamente analisados com LASER Doppler e Cutometer®, respectivamente (PERRY, McGROUTHER, BAYAT, 2010).

6.3.1.2 Relação com prurido e dor

Prurido é o sintoma mais comum associado à maioria das doenças inflamatórias cutâneas e o seu desencadeamento e/ou aumento podem ser causados por percepções agudas ou crônicas de estresse (GUPTA *et al.*, 1994). Uma variedade de mediadores liberados, localmente ou sistemicamente, na pele em resposta ao estresse aumenta a inervação sensitiva, a produção de outros agentes pruridogênicos, perpetuam a inflamação neurogênica e diminuem o limiar de prurido (IKOMA *et al.*, 2003; STEINHOFF *et al.*, 2003a). As principais moléculas e células de resposta ao estresse com potencial pruridogênico são o NGF, CRH, SP e mastócitos (ARCK & PAUS, 2006). De acordo com AMATYA, WENNERSTEN, NORDLIND (2008), o estresse modula o prurido, e o prurido aumenta o estresse.

Ambos, prurido e dor, são sensações aversivas, porém distintas, com origem no sistema nervoso periférico e central. Têm sido indetificadas

interações na transmissão e processos de sensibilização entre prurido e dor. A sensação de coceira pode ser reduzida pela sensação dolorosa causada pelo ato de coçar. De maneira similar, a analgesia pode aumentar o prurido. Esse fenômeno é particularmente relevante para os agonistas dos receptores opioide do tipo mu (μ) da medula, que induzem a analgesia segmentar muitas vezes combinada com prurido segmentar. A sensação periférica e a central de dor e prurido apresentam semelhanças. A bradicinina, NGF, neuropeptídeos e acetilcolina têm sido considerados sensibilizadores de pruri e nociceptores (STÄNDER *et al.*, 2003; STÄNDER & SCHMELZ, 2006). A correlação entre essas duas variáveis no presente estudo foi de 0,434 ($p=0,03$) (Tabela 6).

No presente estudo, não houve diferença entre prurido e dor nos grupos Recidiva e Não-recidiva (Tabela 2). Particularmente, em relação ao prurido, apesar da diferença média de 3 pontos na EVN, médias 7 e 4 no GR e GNR, respectivamente, não houve significância ($p=0,08$). Possivelmente, se a casuística tivesse sido maior a diferença se evidenciaria.

AMATYA, WENNERSTEN, NORDLIND (2008) estudaram o padrão do prurido de 80 pacientes com psoríase do tipo placa, com duração média de 10,1 anos. O sintoma foi relatado por 80% dos pacientes. A intensidade média na Escala Visual Analógica (0-10 cm) foi de 5,2, sendo mais frequente e de maior intensidade nas mulheres (*Odds ratio*=3,8). Para 67% dos entrevistados, o principal fator agravante era o estresse. Nenhuma associação foi encontrada entre a duração da doença e a intensidade do prurido, porém, esta foi positivamente correlacionada com o estresse ($r=0,8$, $p=0,05$), diferentemente do presente estudo em portadores de CFs, em que a correlação foi de 0,173 ($p=0,409$).

Em estudo semelhante, YOSIPOVITCH *et al.* (2000) analisaram a prevalência de prurido e aspectos relacionados de 101 pacientes com psoríase extensa, por meio de um questionário estruturado. Prurido generalizado era uma característica da psoríase em 84% dos pacientes. Em 77%, era sintoma diário. O calor ambiente (81%), ressecamento da pele (80%), sudorese (65%) e estresse (55%) foram citados como fatores de exacerbção. Entre os atenuantes, estavam o sono (57%) e o banho frio (55%).

Prurido e dor afetam adversamente a qualidade de vida de portadores de neurodermatoses. BOCK *et al.* (2006) mostraram correlação de 0,76 entre prurido e a escala física do questionário específico de qualidade de vida para pacientes com quelóide e cicatriz hipertrófica. Correlação de 0,56 foi obtida entre dor e a escala física do mesmo questionário. No presente estudo, as correlações entre prurido e dor com a escala física do QualiFibro foram de 0,596 ($p=0,002$) e de 0,410 ($p=0,042$), respectivamente (Tabela 6). Ainda houve correlação de 0,414 ($p=0,039$) entre a dor e a escala psicológica do QualiFibro.

6.3.1.3 Relação com qualidade de vida, estresse percebido, ansiedade e depressão

O conhecimento de que as doenças causam repercussões psicossociais não é recente. Em relação à pele, sua função de interação social contribui para estigmatização, quando acometida por doença. Particularmente, em relação aos portadores de CFs, a quebra do padrão estético e o tratamento longo, doloroso e de prognóstico reservado influencia sobretudo a qualidade de vida (QV).

O primeiro estudo que abordou a qualidade de vida dos pacientes com CFs foi publicado há cinco anos (BOCK *et al.* 2006). Na reprodutibilidade teste-reteste, o coeficiente de correlação de Pearson foi $> 0,9$ para ambos os domínios. Sugeriu-se pelo estudo da validade correlação do domínio físico com dor ($p < 0,001$), prurido ($p < 0,001$) e restrição de mobilidade ($p < 0,001$). O domínio psicológico foi associado à dor e à restrição de mobilidade, embora com correlações menores. Quando o paciente foi questionado sobre o sofrimento que a doença lhe trazia, as correlações da escala de 0 (nenhum sofrimento) a 6 (sofrimento muito grande) com os domínios psicológicos e físico foram de 0,64 ($p < 0,001$) e de 0,39 ($p < 0,001$), respectivamente.

Em 2009, BALCI *et al.* (2009) compararam os escores do *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) de pacientes com CFs ($n=48$), de pacientes com psoríase ($n=48$) e de indivíduos saudáveis ($n=48$). Os escores do DLQI dos portadores de CFs (média: 7,79; desvio padrão: 5,10) e psoríase (média: 8,73; desvio padrão: 5,63) foram semelhantes e significativamente maiores do que os dos controles (média: 0,58; dp: 0,77). Nenhuma diferença foi encontrada no escore total do DLQI entre os pacientes com psoríase e pacientes com cicatrizes fibrroproliferativas. As pontuações médias para o DLQI em 119 pacientes com vitiligo e 162 com psoríase foram, respectivamente, de 4,95 e 6,26 (ONGENAE *et al.*, 2005). Mostra-se, com isso, que a QV dos portadores de CFs é tão prejudicada quanto a dos portadores de psoríase e vitiligo.

Não houve diferença na pontuação dos domínios do QualiFibro/ Cirurgia Plástica - Unifesp entre os grupos Recidiva e Não-recidiva. Percebe-se uma tendência no grupo Recidiva a uma maior pontuação no domínio físico ($p=0,069$), que poderia ser confirmada caso a casuística

fosse maior. Correlação positiva moderada (0,454; $p=0,023$) foi alcançada entre os dois domínios, ratificando a interdependência entre aspectos físico e psicológico.

Não há na literatura dados sobre depressão, ansiedade e estresse em portadores de CFs. Esses temas são mais discutidos em pacientes com psoríase, dermatite atópica e vitiligo.

Em 225 pacientes com psoríase, as pontuações médias da HADS para depressão e ansiedade foram 5,2 e 9,9, respectivamente (FORTUNE *et al.*, 2002). Também em psoriáticos ($n=141$), O'LEARY *et al.* (2004) obtiveram pontuações médias de 5,26 (HADS - depressão) e 8,13 (HADS-ansiedade) e 28,03 para a PSS. Em 125 portadores de dermatite atópica, depressão e ansiedade da HADS alcançaram médias de 5,92 e 10,19, respectivamente (WITTKOWSKI *et al.*, 2004). Estes mesmos autores demonstraram correlações de 0,57 entre ansiedade e depressão; 0,32 entre qualidade de vida (DLQI) e ansiedade; e 0,49 entre depressão e qualidade de vida.

No presente estudo, as médias de depressão e ansiedade da HADS não diferiram muito entre si, ao contrário dos estudos citados, ficando em 6 e 7, respectivamente (Apêndice 10). Na PSS, a média foi de 23. Houve correlação moderada entre o domínio psicológico do QualiFibro/Cirurgia Plástica – Unifesp e estresse (0,422), ansiedade (0,557) e depressão (0,518). Por outro lado, estresse, ansiedade e depressão se correlacionaram fortemente (estresse e ansiedade: 0,787; estresse e depressão: 0,749; ansiedade e depressão: 0,887).

6.3.1.4 Relação com o cortisol salivar

No presente estudo, não houve diferença nos níveis de cortisol basal entre os grupos Recidiva e Não-recidiva. Apesar disso, todos os valores, em ambos os grupos, ultrapassaram o de 350 ng/dL [n=16 (64%)], estabelecido como referência pelo Laboratório de Hormônios Esteroides da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina da Unifesp (VIEIRA *et al.*, 1984), o que configura uma padrão anormal de liberação desse hormônio.

Os ensaios para o cortisol salivar devem ser padronizados e interpretados com base em valores de corte obtidos em cada laboratório, utilizando amostras de controles normais da população, de obesos e outros pacientes com pseudo-Cushing e de pacientes com síndrome de Cushing comprovada. Os laboratórios de pesquisa ou laboratórios comerciais devem, desta forma, realizar a validação de seus ensaios para dosagem de cortisol salivar, tornando-os disponíveis à prática clínica.

A resposta do cortisol salivar poderia ter sido mais bem avaliada caso fosse aplicado protocolo de medidas repetidas antes, durante e após algum estímulo estressor. O mais utilizado é o Teste de Estresse Social de Trier (*Trier Social Stress Test* - TSST), que consiste em realizar uma tarefa de falar em público e outra de aritmética, ambas padronizadas e realizadas frente a um painel de juízes, em ambiente laboratorial (KIRSCHBAUM, PIRKE, HELLHAMMER, 1993). De modo inovador, pesquisadores japoneses utilizaram um vídeo de 15 minutos de um transplante de córnea para provocar reações adversas em 83 voluntários (TAKAI *et al.*, 2004).

BUSKE-KIRSCHBAUM *et al.* (2002) investigaram o eixo HHA em pacientes com dermatite atópica (n = 36) e controles não-atópicos (n = 37).

As concentrações de cortisol salivar, ACTH e catecolaminas foram avaliadas antes e após o TSST. Frente ao estímulo estressor, os pacientes com dermatite atópica apresentaram hiporreatividade a cortisol e ACTH e elevação das catecolaminas. A nível basal, não houve diferença entre os grupos nas concentrações de cortisol e ACTH, enquanto as catecolaminas se elevaram. Os resultados sugerem que pacientes com dermatite atópica apresentam uma atenuação de resposta do eixo HHA e hiperreatividade do sistema Simpático-Adreno-Medular (SAM) ao estresse psicossocial. Considerando o importante papel imunorregulatório do eixo HHA e do sistema SAM, especialmente sob condições de estresse, uma resposta alterada desses sistemas pode aumentar a suscetibilidade à inflamação e constituir um mecanismo psicobiológico de agravamento da doença relacionado ao estresse.

Com dosagem de cortisol salivar em um único momento em 60 indivíduos, 30 com líquen plano oral (LPO) e 30 saudáveis, SHAH, ASHOK, SUJATHA (2009) mostraram aumento dos níveis de cortisol entre 17 pacientes (56,6%) do grupo de estudo, tendo como referência os valores entre 3-10 ng/mL. Correlação positiva foi encontrada entre os domínios da Escala de Depressão Ansiedade e Estresse (*Depression Anxiety Stress Scales – DASS*) e o nível de cortisol salivar nos indivíduos-controle (depressão: $r=0,40$; ansiedade: $r=0,55$; estresse: $r=0,66$) e doentes (depressão: $r=0,42$; estresse: $r=0,65$). No presente estudo, nenhuma relação foi encontrada entre o cortisol salivar e a depressão ($r=-0,104$), a ansiedade ($r=-0,087$) ou o estresse ($r=0,051$).

O aumento do estresse está relacionado ao atraso na cicatrização (WALBURN *et al.*, 2009). Sendo o cortisol uma potente molécula anti-inflamatória, em excesso, poderia prolongar a fase inflamatória da

cicatrização, retardando as demais (proliferativa e de remodelação) (PAVLOVSKY & FRIEDMAN, 2007). Partindo dessa premissa, os pacientes do presente estudo, independentemente do desfecho (recidiva/não recidiva), estariam sendo favorecidos por apresentarem níveis elevados de cortisol (média= 735,5; dp=301,1). Entretanto, isso não foi observado.

Assim, há de se investigar uma possível resistência ao cortisol nos pacientes com CFs, já identificada em estudos *in vitro* (RUSSELL, RUSSELL, TRUPIN, 1978; RUSSELL *et al.*, 1989; RUSSELL *et al.*, 1995) e comprovada em pacientes com hipercolesterolemia (SHAKHOV *et al.*, 1989), dermatite atópica (ELLISON *et al.*, 2000) e depressão resistente ao tratamento (FITZGERALD *et al.*, 2006) e uma alteração na responsividade do eixo HHA, já constatada em pacientes com psoríase (RICHARDS *et al.*, 2005).

6.3.1.5 Relação com a resposta galvânica da pele

O aparelho GSR2™ (Thought Technology Ltd.) aplica uma corrente constante e imperceptível ($< 45\mu\text{A}$) entre os dois eletrodos ligados à pele. Desde que a resistência total é constante (já que a soma das resistências em série do circuito é alta o suficiente para impedir que a resistência da pele cause alterações no fluxo da corrente), a voltagem entre os eletrodos é proporcional à condutância da pele.

Não é possível estabelecer comparação quantitativa dos dados do presente estudo com outros da literatura em virtude das diferenças nas unidades de medida e na padronização das variáveis. Enquanto o aparelho utilizado, GSR2™ (Thought Technology Ltd.), fornece resultados em

Unidades Arbitrárias (UA), a maior parte o faz em microSiemens (GSR100C EDA Amplifier, BIOPAC Systems, Inc.; ProComp Infiniti™, Thought Technology Ltd.; amplificadores produzidos pela James Long Company). Além disso, procedeu-se à avaliação dos valores mínimo e máximo nas situações de repouso (basal) e estresse ao invés das costumeiras latência, amplitude e duração, pela limitação do aparelho. Essas são desvantagens dos aparelhos de biofeedback cujo desenvolvimento é voltado principalmente para a prática clínico-assistencial. Por outro lado, a portabilidade favoreceu o uso ambulatorial.

Independentemente do equipamento utilizado, consenso existe no efector da GSR: o Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Variações na GSR dependem da quantidade de suor secretada pelas glândulas sudoríparas écrinas, que estão sob inervação do SNS. Os neurônios pós-ganglionares sudomotores estão sob influência direta dos neurônios da coluna intermediolateral da medula espinhal que, por sua vez, respondem aos estímulos excitatórios ou inibitórios da formação reticular do tronco cerebral, modulados pelas regiões cerebrais frontal, parietal, cingular e amigdalóide. Por esse motivo, a atividade écrina sudorípara também é conhecida como suor palmar, mental ou emocional (CRITCHLEY, 2002; SARTI, 1998; SEQUEIRA *et al.* 2009).

O embasamento neurofisiológico da GSR permitiu sua aplicação com finalidades distintas como na avaliação da dor (LEDOWSKI *et al.*, 2007) e de neuropatias periféricas (TORIGOE *et al.*, 1999; POLO *et al.* 2000). Mas, o entendimento da GSR como parâmetro fisiológico de resposta ao estresse intensificou os estudos na área, auxiliando na investigação de traços psicopáticos (ISEN *et al.*, 2010), desordens afetivas (ZAHN, NURNBERGER, BERRETTINI, 1989; ZAHN *et al.*, 1991), de

ansiedade (BLECHERT *et al.* 2007) e da síndrome do intestino irritável (WALTER *et al.*, 2008). Em todos os estudos, a hipo ou hiperrresponsividade da GSR ratificou a hipótese inicial.

Os métodos empregados para geração do estresse durante a monitorização da GSR são diversos, a depender da casuística. ISEN *et al.* (2010), em crianças de 9 e 10 anos, utilizaram sons com volume de 75 dB e um conjunto de sons de crianças chorando e cantos de passarinhos. Para alfabetizados, o *Stroop Colour Word Test* é uma alternativa. Consiste na apresentação ao paciente de uma cartela que possui pequenos retângulos com cores variadas, como azul, preto, vermelho e verde. A pessoa tem que dizer ao avaliador, o mais rápido possível, as cores que vê nos retângulos. Em seguida, uma outra cartela apresenta palavras escritas, como azul, preto, verde e vermelho. A diferença é que as palavras são grafadas com cores diferentes de seu significado, ou seja, a palavra 'verde' pode estar escrita com letras azuis; a 'vermelha', com letras pretas; e a palavra 'azul', com letras verdes. O contraste entre a palavra escrita "verde" e o fato de as letras estarem pintadas em cores diferentes exige da pessoa maior atenção e pode ser considerado como um indutor de estresse (TULEN *et al.*, 1989; HOSHIKAWA & YAMAMOTO, 1997). McDONAGH-COYLE *et al.* (2001) apresentaram a 37 adolescentes abusadas sexualmente imagens neutras, prazerosas, de sexo consensual e de trauma, como forma de suscitar o estresse. Há ainda outras formas, como administração de choque elétrico (NOTEBOOM, BARNHOLT, ENOKA, 2001) e de tarefas que exigem oratória e cálculos (KELLER & SERAGANIAN, 1984).

No presente estudo, optou-se pela aplicação de questionários de qualidade de vida, iniciando pelo específico para portadores de CFs (QualiFibro- UNIFESP/Cirurgia Plástica) (Anexo 8), seguido pela Escala

de Estresse Percebido (Anexo 8) e pela HADS (Anexo 9). A escolha se deveu ao fato de os itens desses questionários lembrarem situações críticas vivenciadas pelos pacientes, geralmente afetados por doenças relacionadas à vida sexual, relacionamentos interpessoais, atividades de lazer, estresse, comportamento depressivo e etc. Este foi o primeiro estudo que mostrou a efetividade de aplicação de questionários como indutor de estresse psicológico.

Os resultados apresentados mostraram que no grupo Recidiva os valores mínimo e máximo sob estresse foram maiores do que os encontrados no grupo Não-recidiva (Tabela 2). Assim, frente a um estímulo estressor agudo, o grupo Recidiva se mostrou mais instável, com um limiar mais baixo de disparo do SNS. As condições climáticas, temperatura e umidade relativa do ar, durante as avaliações para ambos os grupos, não diferiram [Temperatura média - grupo não-recidiva: 21,3°C, desvio padrão 1,7; grupo Recidiva: 22,3°C, desvio padrão 2,1 (p=0,314); Umidade Relativa do Ar – Grupo Não-recidiva: 63,1%, desvio padrão 6,4; Grupo Recidiva: 64,7%, desvio padrão 6,4 (p=0,597)].

As fibras autonômicas são a minoria na inervação cutânea. Apesar disso, os neurotransmissores acetilcolina e catecolamina exercem função primordial. Assim como as fibras sensoriais, liberam neuropeptídeos como CGRP, VIP e o neuropeptídeo Y, os quais auxiliam na regulação do suor e prurido (ZEGARSKA, LELIŃSKA, TYRAKOWSKI T, 2006). Do ponto de vista da cicatrização, a ativação do sistema nervoso da pele pode favorecer uma fase de inflamação neurogênica exacerbada, o que irá prolongar todas as fases subsequentes, inclusive a fase proliferativa, base da hipótese neural de formação das CFs (AKAISHI, OGAWA, HYAKUSOKU, 2008; HOCHMAN *et al.*, 2008; FERREIRA *et al.*, 2009).

O bloqueio simultâneo dos adrenocetores alfa e beta retardou a cicatrização de feridas de ratos tratados com fentolamina e propranolol. Houve redução na contração da ferida, diminuição da reepitelização e aumento do número de mastócitos. Não houve diferença na densidade de miofibroblastos, organização das fibras de colágeno e número de polimorfonucleares entre os grupos de animais controle e tratados (ROMANA-SOUZA & MONTE-ALTO-COSTA A, 2010).

Em relação à GSR máxima sob estresse, o presente estudo revelou que a chance de recidiva aumentou em 34% a cada aumento de 1000 unidades (Tabela 2). Entretanto, é importante ressaltar que os intervalos de confiança para os *odds ratio* são amplos. A regressão logística em casuísticas pequenas deve ser feita em caráter exploratório para identificar variáveis relacionadas à resposta de interesse. Assim, é possível que em casuísticas maiores a chance de recidiva associada à GSR máxima sob estresse apresente porcentagem menor.

6.3.1.6 Concordâncias nas avaliações dos pacientes e especialistas

A recidiva do presente estudo foi de 72% (Tabela 5), somente comparada ao estudo de Van de KAR *et al.* (2007), que obteve taxa de 71,9% em 21 pacientes que tiveram suas lesões excisadas e foram submetidos à radioterapia adjuvante com 1200 cGy iniciada 24h depois da operação. Nos demais, a taxa de recidiva foi substancialmente menor (Apêndice 11). Isso pode ser explicado pelas variações metodológicas, o que torna difícil a comparação dos resultados.

Diversos estudos são retrospectivos (Apêndice 11). Isso significa que o tratamento não é padronizado e os critérios de inclusão e exclusão são definidos posteriormente.

Diferentemente de outros estudos, em que as CFs estavam localizadas em diversas regiões corporais (Apêndice 11), no presente estudo, todas as lesões estavam em região padronizada, no tórax (Figura 1). Alguns autores afirmaram não haver diferença no prognóstico com base na localização (KOVALIC & PEREZ, 1989; OLLSTEIN *et al.*, 1981). Já outros defendem que as diferenças são significantes (COSMAN, 1961; ENHAMRE & HAMMAR, 1983; SÄLLSTRÖM *et al.*, 1989). Apesar de terem subgrupos pequenos, Van de KAR *et al.* (2007) observaram que havia uma maior tendência à recidiva dos queloides sobre as regiões esternal e deltóidea. Essa tendência pode ser explicada, entre outros motivos, pela maior tensão nessas áreas (GARG *et al.*, 2004).

A variabilidade do tempo de seguimento entre os diferentes estudos é significativa (Apêndice 11). Apenas metade das recidivas ocorre nos primeiros seis meses (WAGNER *et al.*, 2000). Isso pode explicar o sucesso obtido em estudos com seguimento inferior a um ano (EDSMYR *et al.* 1973; HINTZ, 1973; ASHBELL *et al.* 1982; ENHAMRE & HAMMAR, 1983; LO *et al.*, 1990).

Ao longo do tempo, percebeu-se que era necessária a abrangência do foco. Acrescentava-se à opinião do médico, a do paciente. A primeira escala que agregou a opinião do paciente foi a POSAS (DRAAIJERS *et al.*, 2004c). A partir desse momento, as opiniões passaram a ser confrontadas. Na POSAS, a análise de regressão linear revelou que a opinião do observador era influenciada pela vascularização, espessura, pigmentação e relevo, ao passo que a opinião do paciente era influenciada principalmente

pelo prurido e a pela espessura da cicatriz. Van der KAR *et al.* (2007) mostraram que a pontuação geral dada pelo paciente para a sua cicatriz foi maior do que a do observador.

A utilização das escalas como ferramenta de avaliação de cicatrizes é essencial, apesar de negligenciada e da falta de consenso sobre a ideal (BRUSSELAERS *et al.*, 2010). Torna-se importante na avaliação clínica, na de seguimento e nas questões médico-legais.

O preenchimento é simples, bastando papel e caneta. Além do baixo custo, não aumentam consideravelmente a carga de trabalho e não exigem formação específica. É importante ressaltar que, embora não haja necessidade de formação específica, os especialistas devem saber exatamente o que cada um de seus itens avalia. Seguindo essa premissa, é que foi alcançada correlação de 0,708 na escala de YEONG *et al.* (1997) (Tabela 8 e Figura 7) e de 53% de concordância total e 36% de discordância de apenas 1 ponto na SBSES (Tabela 7) entre os especialistas do presente estudo. Valores comparáveis aos de CROWE *et al.* (1998), na criação da escala de Hamilton, que obtiveram correlação entre 0,73 e 0,89 e aos de SINGER *et al.* (2007), na criação da SBSES, cuja variação do Coeficiente de Correlação Intraclasse ficou entre 0,75 e 0,85.

As três escalas de avaliação de cicatrizes (POSAS, SBSES, e a de YEONG *et al.*, 1997) apresentam características distintas, mas enfoques semelhantes. E por mais que as análises de seus resultados (Tabelas de 5 a 12 e Figuras de 6 a 11), a princípio, possam parecer complexas, exprimem, em resumo, que as piores e melhores pontuações foram dadas para as cicatrizes recidivadas e não-recidivadas, respectivamente, tanto pelos especialistas quanto pelos pacientes.

No presente estudo, a concordância entre paciente e especialistas para a avaliação qualitativa (boa/ruim X recidivada/não-recidiva) foi de 0,649 (Especialista I) e 0,609 (Especialista II) (Tabela 6). Na avaliação quantitativa (POSAS X YEONG), a correlação de Pearson foi de 0,695 para o Especialista I e de 0,718 para o Especialista II (Tabela 10 e Figura 10). BROWN *et al.* (2010b) compararam a pontuação da *Manchester Scar Scale* (MSS) com a *Derriford Appearance Scale* (DAS24) e o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), mas não obtiveram correlação (DAS24 - coeficiente de correlação tau de Kendall: 0,14; $p=0,11$; DLQI - coeficiente de correlação tau de Kendall: 0,16; $p=0,06$). Isso mostra que a observação objetiva da cicatriz pelo especialista não se associa ao sofrimento psicológico vivenciado pelo paciente. Quando compararam as pontuações da DAS24 e do DLQI com a pontuação da resposta dos pacientes à pergunta “*How would you rate your scar(s)*” (0 – “*very good*”; 1 – “*good*”; 2 – “*neutral*”; 3 – “*fair*”; 4 – “*poor*”), a correlação foi de 0,48 para a DAS24 e de 0,46 para o DLQI. Deste modo, a autoavaliação do paciente deve ser parte integrante da avaliação clínica, já que, por vezes, e não raras, a opinião do paciente não coincide com a do especialista.

As avaliações dos especialistas foram sensíveis o suficiente para detectar as diferenças/constâncias entre os grupos. Aqueles que apresentaram recidiva tiveram as menores e maiores pontuações, respectivamente, na SBSSES e na de YEONG *et al.* (1997) (Tabela 6). Os que não apresentaram recidiva mantiveram as pontuações constantes ao longo do tempo, mostrando, além da confiabilidade intra-avaliador, que não houve remodelamento drástico da cicatriz durante o seguimento (Figura 6). O mesmo comportamento foi observado na POSAS (Figura 8).

Apesar do caráter subjetivo, a avaliação qualitativa dos especialistas em recidiva ou não-recidiva foi ratificada pelos pacientes, quando observada a pontuação da POSAS nos momentos pré e pós-operatório (Figura 9 e Tabela 10). No pré-operatório, os grupos não apresentavam diferenças. Infere-se que a percepção da “gravidade” da lesão era semelhante para ambos. Ao final, no momento do desfecho, as pontuações foram distintas. Os que tiveram a cicatriz recidivada apresentaram pontuação maior, comparável aos valores do pré-operatório. Portanto, os especialistas conseguiram, com êxito, classificar as cicatrizes em recidivada e não-recidivada, compondo grupos que concretamente se distinguem.

6.4 PERSPECTIVAS

6.4.1 Investigação de outros parâmetros neuroimunoendócrinos do estresse psicológico para predição do risco

Avanços no entendimento da formação das CFs podem ser obtidos com os estudos neuroimunoendócrinos. A pele deve ser considerada um grande complexo multidirecional, na qual os sistemas nervoso, imunológico e endócrino não podem ser tratados de forma autônoma.

Os mastócitos são células inflamatórias que estão em estreita associação anatômica e funcional com os nervos sensoriais na pele. Durante o estresse psicológico, os sistemas neuroendócrino e nervoso sensorial periférico são ativados levando à liberação de mediadores, como neuropeptídeos, neurotrofinas, CRH e MSH, que são capazes de ativar os mastócitos. Por outro lado, os mediadores liberados pelos mastócitos, por

exemplo, histamina, triptase e NGF, estimulam a liberação de neuropeptídeos das fibras C, potencializando a inflamação neurogênica (HARVIMA, NILSSON, NAUKKARINEN, 2010). Portanto, a avaliação sanguínea de neuropeptídeos, neurotrofinas, CRH, MSH, entre outros, poderão, em conjunto, fornecer o *status* neuroendócrino do estresse psicológico individual. Assim, torna-se imperativa a identificação de outros parâmetros neuroimunoendócrinos do estresse psicológico relacionados ao desenvolvimento das cicatrizes fibroproliferativas que possam servir de estimativa para a predição do risco.

6.4.2 Investigação de parâmetros intrínsecos

6.4.2.1 Etnia

É bem conhecido o fato de a incidência das CFs ser maior em indivíduos negros, em orientais e em residentes em países tropicais (OLUWASANMI, 1974; HAZRATI & HOOMAND, 1977; ROCKWELL, COHEN, EHRLICH, 1989; O’SULLIVAN, O’SHAUGHNESSY, O’CONNOR, 1996). CANARY *et al.* (1990) mostraram a prevalência em indivíduos negros ou negróides em relação a brancos, variando de 6 para 1 a 19 para 1. COSMAN *et al.* (1961) verificaram incidência em negros de 74%, em brancos de 21% e em outras etnias de 5%.

No Havaí, a doença é cinco vezes mais frequente em descendentes chineses do que entre os caucasianos (BERMAN & BIELEY, 1996). Outro estudo revelou que, de uma forma geral, a ocorrência de CFs é mais difundida no leste do continente africano e no sul da Índia (O’SULLIVAN, O’SHAUGHNESSY, O’CONNOR, 1996).

Outra ocorrência relevante consiste em as CFs, em pessoas com pele negra, se desenvolverem mais rapidamente que em pessoas de pele clara, e no fato da sua ausência em albinos (OLUWASANMI, 1974; MORGAN, GILCHREST, GOLDWYN, 1975; NIESSEN *et al.*, 1999).

As diversas propriedades físicas da melanina, ópticas, fotorreativas e elétricas indicam que a radiação ultravioleta pode afetar a homeostase epidérmica. A pigmentação cutânea, por exemplo, influencia a termorregulação cutânea. Assim, em indivíduos negros, cerca de 85% do espectro de luz visível é transformado em energia de calor, enquanto em brancos esse índice é de 55%. O excesso de energia térmica em pessoas negras tem o potencial de alterar a taxa metabólica das células cutâneas, com implicações na eletrocondutividade tecidual e na cicatrização cutânea (SLOMINSKI, PAUS, SCHADENDORF, 1993; SLOMINSKI *et al.*, 2004). Portanto, variações naturais da pigmentação constitutiva, ou da pigmentação facultativa (adquirida), também podem acarretar oscilações da fisiologia da pele, bem como no processo cicatricial. Por conseguinte, pessoas de pele escura apresentariam maior predisposição em desenvolver distúrbios cutâneos, o que não foi avaliado no presente estudo em termos de razões de chance (*odds ratio*), sendo esta outra possibilidade para estudos futuros.

6.4.2.2 Gênero

Em relação ao gênero, os resultados dos trabalhos na literatura são mais divergentes. Alguns pesquisadores não encontraram correlação entre o risco de desenvolver CFs em relação ao gênero (ROCKWELL, COHEN,

EHRlich, 1989; CANARY *et al.*, 1990; REIS, 1994; BERMAN & BIELEY, 1996).

Porém, existe um consenso mais difundido de haver uma predisposição em pessoas do gênero feminino em relação ao masculino, em virtude de seu desenvolvimento poder estar relacionado a fatores hormonais, como aumento das lesões durante a gravidez, bem como uma relativa regressão na menopausa (REIS, 1994; NIESSEN *et al.*, 1999). COSMAN *et al.* (1961) relatam quase o dobro (1,8/1) de incidência em mulheres em relação a homens. No presente estudo, não foi avaliado o quanto a mais de risco um gênero teria em relação ao outro.

6.4.2.3 Idade

Em relação à faixa etária, as cicatrizes fibroproliferativas podem se desenvolver em qualquer idade. A frequência maior é em pacientes jovens, com risco maior na segunda década de vida, mais raro em pessoas acima de 73 anos de idade (REIS, 1994; BERMAN & BIELEY, 1996; NIESSEN *et al.*, 1999).

O aumento significativo de incidência na puberdade, num período de amadurecimento do eixo hipofisário-gonadal, pode evidenciar a influência de fatores endocrinológicos. Para estudos futuros, a distribuição da casuística em faixa etária poderia elucidar essa questão, quantitativamente.

6.4.3 Investigação de parâmetros locais

As CFs possuem caráter anatômico preferencial. Certas regiões são mais frequentemente acometidas do que outras. Há preferência significativa pela metade superior do corpo, em relação à cicatriz umbilical (PLACIK & LEWIS, 1992). COSMAN *et al.* (1961), em extensa e minuciosa pesquisa numa casuística de 340 pacientes, constataram que 92,3% das lesões estavam acima do abdômen, distribuídas preferencialmente na cabeça, pescoço, tórax, ombros e braços, enquanto 1,6% estavam abaixo do abdômen; a região de transição, isto é, a própria parede abdominal sediava 7,0% das lesões.

A região esternal é citada como a mais frequente, e nessa localização as CFs apresentam um crescimento mais agressivo, assumindo o formato de caranguejo (por isso o queiloide foi antigamente denominado de cancroide), ou o formato mais conhecido de borboleta (*butterfly*). A região deltóidea é citada como a segunda sede mais frequente (RAMAKRISHNAN, THOMAS, SUNDARARAJAN, 1974), seguida da região escapular, embora alguns estudos intercalem as lesões de lóbulo de orelha na sequência descrita (ROCKWELL, COHEN, EHRLICH, 1989; O'SULLIVAN, O'SHAUGHNESSY, O'CONNOR, 1996).

O presente estudo não teve por objetivo avaliar esse aspecto. E para evitar o viés inerente a ele, a localização topográfica das lesões foi delimitada entre o plano transversal situado nos pontos *acromion* (a) e o plano transversal no ponto *xiphoidale* (xi), em toda a circunferência da superfície (Figura 1). Para o futuro, em estudos com casuística maior, faz-se mister quantificar a influência da localização topográfica na recidiva das lesões.

6.4.4 Investigação de doenças predisponentes

Fatores imunológicos predisponentes também têm sido pesquisados. Pessoas com HLA-B14 (*Human Leukocyte Antigen*), HLA-BW16 e grupo sanguíneo A têm mostrado maior predisposição para o desenvolvimento das CFs (PLACIK & LEWIS, 1992).

As imunoglobulinas IgA e IgM têm sua deposição aumentada nesta doença, e a IgE parece também ter sua contribuição à medida que seus níveis séricos estão relacionados com a liberação por parte dos mastócitos, de grânulos com histamina, heparina, serotonina e hidrolase ácida. Assim, pessoas com atopias são mais frequentemente encontradas nos portadores de CFs em relação às pessoas normais ou portadoras de cicatriz hipertrófica (PLACIK & LEWIS, 1992). Por isso, as CFs podem ser resultado de reação de hipersensibilidade celular mediada por resposta imunológica.

SNYDER, ZMUDA, THOMPSON *et al.* (1996) e IANNELLO *et al.* (2006) estudaram a hipertensão arterial concomitante à presença de queiloide. A Angiotensina II é um importante peptídeo no controle da pressão sanguínea. Ainda, a Angiotensina II estimula a PDGF-beta e aumenta a síntese de colágeno e fibronectina. Este tipo de hipertensão arterial responde ao Enalapril, inibidor da conversão da Angiotensina II, e algumas CFs também regridem durante o tratamento, a despeito de não serem responsivos à maioria dos tratamentos.

Portanto, existe um suporte biológico para associar a formação das CFs à hipertensão arterial. Não se deve deixar de relevar, ainda, que ambas as doenças são tradicionalmente mais frequentes em indivíduos de raça negra (DUSTAN, 1995). Assim, estudos vindouros devem ser realizados para embasar a influência de fatores vasculares na patogênese do queiloide.

6.4.5 Inteligência Artificial para predição do risco

Devido à extensa variabilidade dos parâmetros que poderiam ser utilizados para predição do risco, sua integração poderia ser realizada por técnicas de inteligência artificial, em especial pelo Sistema de Suporte à Decisão Fuzzy (*Fuzzy Decision Support System - FDSS*) e Redes Neurais (*Neural Networks - NN*) (MAHFOUF, ABBOD, LINKENS, 2001; BOSL, 2007; GROSSI, 2007). A lógica *fuzzy* é uma das ferramentas de inteligência artificial utilizadas no processo de controle, modelagem e sistemas de tomada de decisão em situações de incerteza e imprecisão (TORRES & NIETO, 2006).

A Medicina Baseada em Evidência (MBE) tem nos resultados das metanálises um auxílio na tomada de uma decisão terapêutica. Todavia, a MBE utiliza a lógica Aristotélica que se baseia no fato de as informações serem absolutas, ou seja, com ou sem diferença estatística, ou “é ou não é”. Neste sentido, as gradações intermediárias não são levadas em consideração. A lógica *fuzzy*, por outro lado, auxilia em uma tomada de decisão preventiva na qual as gradações intermediárias podem assumir graus variáveis de veracidade (HALIM, HO, LIU, 1990; SADEGH-ZADEH, 1999). Assim, a Inteligência Artificial, por meio da integração de NN e lógica *fuzzy*, processa os resultados obtidos, permitindo um autoaprendizado, visando ao aperfeiçoamento contínuo para estabelecer a melhor tomada de decisão possível.

A condução de um estudo, de maneira pioneira, integrando todos os parâmetros para predição do risco pela Inteligência Artificial, representará um valioso instrumento para seguimento clínico, predição do prognóstico e, como meta primordial, possibilitar a prevenção do aparecimento das CFs.

Portanto, o desenvolvimento desse estudo, inédito na área dos distúrbios da cicatrização, representa a tendência atual da Ciência no sentido de integrar o binômio Inteligência Humana-Inteligência Artificial.

6.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O entendimento da pele como órgão-alvo de numerosos neurotransmissores, neurohormônios e fatores neurotróficos e, mais instigante, como seu local de produção, começa a revolucionar a visão que se tem dela. A Neuroendocrinoimunologia Cutânea emerge como área que tem como escopo investigar a conexão “mente-pele”, área de sobreposição entre os campos inseparáveis da neurobiologia da pele, neuroimunologia e neurofarmacologia.

O presente estudo agrega ao curso do entendimento da patogênese das CFs a influência do estresse psicológico. Não se constitui em um fim em si mesmo, mas meio entusiástico para continuidade de estudos com este enfoque.

CONCLUSÃO

7. CONCLUSÕES

1. O estresse psicológico influencia na recidiva pós-operatória de cicatrizes fibroproliferativas.
2. A Resposta Galvânica da Pele (*Galvanic Skin Response - GSR*) mínima e máxima na situação de estresse é maior no grupo Recidiva.
3. O aumento na GSR máxima na situação de estresse aumenta a chance de recidiva.

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

Ader R. Developmental psychoneuroimmunology. *Dev Psychobiol.* 1983 Jul;16(4):251-67.

Akaishi S, Ogawa R, Hyakusoku H. Keloid and hypertrophic scar: neurogenic inflammation hypotheses. *Med Hypotheses.* 2008;71(1):32-8. Epub 2008 Apr 11.

Akita S, Akino K, Yakabe A, Imaizumi T, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A. Combined surgical excision and radiation therapy for keloid treatment. *J Craniofac Surg.* 2007 Sep;18(5):1164-9.

Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol.* 1994 Aug;131(2):160-5.

Allen JA, Armstrong JE, Roddie IC. The regional distribution of emotional sweating in man. *J Physiol.* 1973 Dec;235(3):749-59.

Alonso PE, Rioja LF, Pera C. Keloids: A viral hypothesis. *Med Hypotheses.* 2008;70(1):156-66.

Altun V, Hakvoort TE, van Zuijlen PP, van der Kwast TH, Prens EP. Nerve outgrowth and neuropeptide expression during the remodeling of human burn wound scars. A 7-month follow-up study of 22 patients. *Burns.* 2001 Nov;27(7):717-22.

Amatya B, Wennersten G, Nordlind K. Patients' perspective of pruritus in chronic plaque psoriasis: a questionnaire-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Jul;22(7):822-6.

Ansel JC, Kaynard AH, Armstrong CA, Olerud J, Bunnnett N, Payan D. Skin-nervous system interactions. *J Invest Dermatol.* 1996 Jan;106(1):198-204.

Ansel JC, Armstrong CA, Song I, Quinlan KL, Olerud JE, Caughman SW, Bunnnett NW. Interactions of the skin and nervous system. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1997 Aug;2(1):23-6.

Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EM, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol.* 2006 Aug;126(8):1697-704.

- Arck P, Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5-6):347-56.
- Ardekani GS, Aghaie S, Nemati MH, Handjani F, Kasraee B. Treatment of a postburn keloid scar with topical captopril: report of the first case. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Mar;123(3):112e-113e.
- Arnault JP, Peiffert D, Latarche C, Chassagne JF, Barbaud A, Schmutz JL. Keloids treated with postoperative Iridium 192* brachytherapy: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jul;23(7):807-13.
- Arnetz BB, Fjellner B, Eneroth P, Kallner A. Endocrine and dermatological concomitants of mental stress. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1991;156:9-12.
- Ashbell TS. Prevention and treatment of earlobe keloids. *Ann Plast Surg*. 1982 Sep;9(3):264-5.
- Azambuja RD. Dermatologia integrativa: a pele em novo contexto. *An Bras Dermatol*. 2000 Jul-Ago;75(4):393-420.
- Ayeni OA, Ayeni OO, Jackson R. Observations on the procedural aspects and health effects of scarification in sub-Saharan Africa. *J Cutan Med Surg*. 2007 Nov-Dec;11(6):217-21.
- Balci DD, Inandi T, Dogramaci CA, Celik E. DLQI scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Aug;7(8):688-92.
- Barker AR, Rosson GD, Dellon AL. Wound healing in denervated tissue. *Ann Plast Surg*. 2006 Sep;57(3):339-42.
- Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997 Apr 10;336:1066-107.
- Bartrop RW, Luckhurst E, Lazarus L, Kiloh LG, Penny R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*. 1977 Apr 16;1(8016):834-6.
- Beausang E, Floyd H, Dunn KW, Orton CI, Ferguson MW. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Nov;102(6):1954-61.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71.

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Dec;56(6):893-7.

Berger M. Acute copper and zinc deficiency due to exsudative losses--substitution versus nutritional requirements. *Burns* 2005;31(6):711-6. *Burns*. 2006 May;32(3):393.

Berman B, Bielely HC. Adjunct therapies to surgical management of keloids. *Dermatol Surg*. 1996 Feb;22(2):126-30.

Bernstein H. Treatment of keloids by steroids with biochemical tests for diagnosis and prognosis. *Agiology*. 1964 Jun; 15:253-60.

Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994 Mar;52(1):1-7.

Besné I, Descombes C, Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Arch Dermatol*. 2002 Nov;138(11):1445-50.

Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, Ferstl R, von Eynatten M, Wendt T, Rudofsky G, Joswig M, Morcos M, Schwaninger M, McEwen B, Kirschbaum C, Nawroth PP. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 18;100:1920-5.

Bir LS, Aktan S. Sympathetic skin response in psoriasis and vitiligo. *J Auton Nerv Syst*. 1999 Jul 7;77(1):68-71.

Bischof M, Krempien R, Debus J, Treiber M. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: objective findings and patient satisfaction in self-assessment. *Int J Dermatol*. 2007 Sep;46(9):971-5.

Black PH. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*. 2002 Dec;16(6):622-53.

Blechert J, Michael T, Grossman P, Lajtman M, Wilhelm FH. Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. *Psychosom Med*. 2007 Dec;69(9):935-43.

Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res*. 2006 Apr;297(10):433-8.

Borok TL, Bray M, Sinclair I, Plafker J, LaBirth L, Rollins C. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Oct;15(4):865-70.

Bosl WJ. Systems biology by the rules: hybrid intelligent systems for pathway modeling and discovery. *BMC Syst Biol*. 2007 Feb 15;1:13.

Botega NJ, Ponde MP, Medeiros P, Lima MG, Guerreiro CAM. Validação da escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais. *J Bras Psiquiatr*. 1998 Jun;47(6):285-9.

Brazzini B, Ghersetich I, Hercogova J, Lotti T. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship between mind and skin. *Dermatol Ther*. 2003;16:123-31.

Brown JR, Bromberg JH. Preliminary studies on the effect of time-dose patterns in the treatment of keloids. *Radiology*. 1963 Feb;80:298-300.

Brown JJ, Ollier W, Arscott G, Ke X, Lamb J, Day P, Bayat A. Genetic susceptibility to keloid scarring: SMAD gene SNP frequencies in Afro-Caribbeans. *Exp Dermatol*. 2008 Jul;17(7):610-3.

Brown JJ, Bayat A. Genetic susceptibility to raised dermal scarring. *Br J Dermatol*. 2009 Jul;161(1):8-18.

Brown BC, McKenna SP, Solomon M, Wilburn J, McGrouther DA, Bayat A. The patient-reported impact of scars measure: development and validation. *Plast Reconstr Surg*. 2010a May;125(5):1439-49.

Brown BC, Moss TP, McGrouther DA, Bayat A. Skin scar preconceptions must be challenged: importance of self-perception in skin scarring. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010b Jun;63(6):1022-9.

Brusselaers N, Pirayesh A, Hoeksema H, Verbelen J, Blot S, Monstrey S. Burn scar assessment: a systematic review of different scar scales. *J Surg Res*. 2010 Nov;164(1):e115-23.

Buijs RM, Van Eden CG. The integration of stress by the hypothalamus, amygdala and prefrontal cortex: balance between the autonomic nervous system and the neuroendocrine system. *Prog Brain Res*. 2000;126:117-32.

- Buske-Kirschbaum A, Gierens A, Höllig H, Hellhammer DH. Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. *J Neuroimmunol*. 2002 Aug;129(1-2):161-7.
- Caccialanza M, Piccinno R, Schiera A. Postoperative radiotherapy of keloids: a twenty-year experience. *Eur J Dermatol*. 2002 Jan-Feb;12(1):58-62.
- Campregher AC, Moretti CS, Sampaio M, Brasio KM. Biofeedback e Resistência Galvânica da Pele: Medidas em Pacientes com Síndrome do Intestino Irritável e em Indivíduos Saudáveis. *Rev Ciênc Med Campinas*. 2006 Mai-Jun;15(3):223-30.
- Canary PCV, Fillippo R, Pinto LHP, Aidar S. Papel da radioterapia no tratamento de queloides: análise retrospectiva de 267 casos. *Rev Bras Cir*. 1990;80(5):291-5.
- Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol*. 1914 Mar 2;33(2):356-72.
- Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J Clin Invest*. 2007 Sep;117(9):2362-8.
- Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain*. 1983 May;16(1):87-101.
- Castro M, Elias PCL, Quidute AR, Halah FPB, Moreira AC. Outpatient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Mar;84:878-82.
- Castro M, Moreira AC. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003 Ago;47(4):358-67.
- Castro MG, Andrade TMR, Muller, MC. Conceito Mente e Corpo através da história. *Psicol Estud*. 2006 Jan-Apr;11(1):39-43.
- Cerchiari EAN. Psicossomática um estudo histórico e epistemológico. *Psicol Cienc Prof*. 2000 Dez;20(4):64-79.
- Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain*. 2008 Feb;9(2):122-45.

- Chau CH, Clavijo CA, Deng HT, Zhang Q, Kim KJ, Qiu Y, Le AD, Ann DK. Etk/Bmx mediates expression of stress-induced adaptive genes VEGF, PAI-1, and iNOS via multiple signaling cascades in different cell systems. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005 Aug;289(2):C444-54.
- Chaudhry MR, Akhtar S, Duvalsaint F, Garner L, Lucente FE. Ear lobe keloids, surgical excision followed by radiation therapy: a 10-year experience. *Ear Nose Throat J*. 1994 Oct;73(10):779-81.
- Chen JT, Chen CC, Lin KP, Wang SJ, Wu ZA, Liao KK. Botulism: heart rate variation, sympathetic skin responses, and plasma norepinephrine. *Can J Neurol Sci*. 1999 May;26(2):123-6.
- Chen W, Fu X, Sun X, Sun T, Zhao Z, Sheng Z. Analysis of differentially expressed genes in keloids and normal skin with cDNA microarray. *J Surg Res*. 2003 Aug;113(2):208-16.
- Chiu SK, Collier CP, Clark AF, Wynn-Edwards KE. Salivary cortisol on ROCHE Elecsys immunoassay system: pilot biological variation studies. *Clin Biochem*. 2003 May;36:211-4.
- Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol*. 2003 Jul;139(7):897-900.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1351-62.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983 Dec;24(4):385-96.
- Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med*. 1991 Aug 29;325(9):606-12.
- Cole SR. Assessment of differential item functioning in the Perceived Stress Scale-10. *J Epidemiol Community Health*. 1999 May;53(5):319-20.
- Corless IB, Nicholas PK, Nokes KM. Issues in Cross-cultural Quality-of-Life Research. *J Nurs Scholarsh*. 2001;33(1):15-20.
- Cosman B, Crikelair GF, Ju DMC, Gaulin JC, Lattes R. The surgical treatment of keloids. *Plast Reconstr Surg*. 1961;27:335-58.

- Critchley HD. Electrodermal responses: what happens in the brain. *Neuroscientist*. 2002 Apr;8(2):132-42.
- Crowe R, Parkhouse N, McGrouther D, Burnstock G. Neuropeptide-containing nerves in painful hypertrophic human scar tissue. *Br J Dermatol*. 1994 Apr;130(4):444-52.
- Crowe JM, Simpson K, Johnson W, Allen J. Reliability of photographic analysis in determining change in scar appearance. *J Burn Care Rehabil*. 1998 Mar-Apr;19(2):183-6.
- da Mota Falcão D, Ciconelli RM, Ferraz MB. Translation and cultural adaptation of quality of life questionnaires: an evaluation of methodology. *J Rheumatol*. 2003 Feb;30(2):379-85.
- Datubo-Brown DD. Keloids: a review of the literature. *Br J Plast Surg*. 1990 Jan;43(1):70-7.
- Davies K, Nduka C, Moir G. Nurse-led management of hypertrophic and keloid scars. *Nurs Times*. 2004 Feb 3-9;100(5):40-4.
- Dhabhar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Feb 2;96(3):1059-64.
- Doornbos JF, Stoffel TJ, Hass AC, Hussey DH, Vigliotti AP, Wen BC, Zahra MK, Sundeen V. The role of kilovoltage irradiation in the treatment of keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Apr;18(4):833-9.
- Douglas MJ, Kim JH, Ross PL, McMorland GH. The effect of epinephrine in local anaesthetic on epidural morphine-induced pruritus. *Can Anaesth Soc J*. 1986 Nov;33(6):737-40.
- Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, Kreis RW, Middelkoop E, van Zuijlen PP. Colour evaluation in scars: tristimulus colorimeter, narrow-band simple reflectance meter or subjective evaluation? *Burns*. 2004a Mar;30(2):103-7.
- Draaijers LJ, Botman YA, Tempelman FR, Kreis RW, Middelkoop E, van Zuijlen PP. Skin elasticity meter or subjective evaluation in scars: a reliability assessment. *Burns*. 2004b Mar;30(2):109-14.
- Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, Tuinebreijer WE, Middelkoop E, Kreis RW, van Zuijlen PP. The patient and observer scar assessment

scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2004c Jun;113(7):1960-5.

Durani P, Bayat A. Levels of evidence for the treatment of keloid disease. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(1):4-17.

Durani P, McGrouther DA, Ferguson MW. The Patient Scar Assessment Questionnaire: a reliable and valid patient-reported outcomes measure for linear scars. *Plast Reconstr Surg.* 2009a May;123(5):1481-9.

Durani P, McGrouther DA, Ferguson MW. Current scales for assessing human scarring: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009b Jun;62(6):713-20.

Dustan HP. Does keloid pathogenesis hold the key to understanding black/white differences in hypertension severity? *Hypertension.* 1995 Dec;26(6 Pt 1):858-62.

Eedy DJ. Neuropeptides in skin. *Br J Dermatol.* 1993 Jun;128(6):597-605.

Edsmyr F, Larson LG, Onyango J, Wanguru S, Wood M. Radiotherapy in the treatment of keloids in East Africa. *East Afr Med J.* 1973 Aug;50(8):457-61.

Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics.* 2000 Apr;105(4 Pt 1):794-9.

Enhamre A, Hammar H. Treatment of keloids with excision and postoperative X-ray irradiation. *Dermatologica.* 1983;167(2):90-3.

Erdmann WS. Geometric and inertial data of the trunk in adult males. *J Biomech.* 1997 Jul;30(7):679-88.

Farber EM, Nall L. Psoriasis: a stress-related disease. *Cutis.* 1993 May;51(5):322-6.

Fasika OM. Keloids: a study of the immune reaction to sebum. *East Afr Med J.* 1992 Feb;69(2):114-6.

Fearmonti R, Bond J, Erdmann D, Levinson H. A review of scar scales and scar measuring devices. *Eplasty.* 2010 Jun 21;10:e43.

- Felten DL, Felten SY, Carlson SL, Olschowka JA, Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immunol*. 1985 Aug;135(2 Suppl):755s-765s.
- Ferrante AW Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med*. 2007 Oct;262(4):408-14.
- Ferreira LM, Gragnani A, Furtado F, Hochman B. Control of the skin scarring response. *An Acad Bras Cienc*. 2009 Sep;81(3):623-9.
- Ferreira ACB. Estado nutricional referente ao cobre, manganês e zinco de pacientes com queiloide [dissertação]. [São Paulo]: Universidade Federal de São Paulo; 2010. 110p.
- Figueiredo JCA, Oliveira Júnior FC, Zampar AG, Mélega JM. Keloids: prognostic factors. *Rev Bras Cir Plast*. 2008;23(4):274-80.
- Filyaeva YUA, Korneev AV, Tenchurina TG, inventors; Korneev AV, assignee. Method for predicting hypertrophic cicatrix development after mammoplasty operation. Russian patent RU2320995-C1. 2008 Mar 27.
- Fitzgerald P, O'Brien SM, Scully P, Rijkers K, Scott LV, Dinan TG. Cutaneous glucocorticoid receptor sensitivity and pro-inflammatory cytokine levels in antidepressant-resistant depression. *Psychol Med*. 2006 Jan;36(1):37-43.
- Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988 Jun;124(6):869-71.
- Fleira S M. Cortisol salivar: esclarecendo suas dúvidas! [Internet]. São Paulo: Gênese Produtos Diagnósticos Ltda; c1992-2011 [citado 2011 Abr 26]. Disponível em: <http://www.gendiag.com.br/conhecimento/informativos/cortisol-salivar/>
- Flickinger JC. A Radiobiological Analysis of Multicenter Data for Postoperative Keloid Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 May 14.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.

Fong SS, Hung LK, Cheng JC. The cutometer and ultrasonography in the assessment of postburn hypertrophic scar--a preliminary study. *Burns*. 1997 Mar;23 Suppl 1:S12-8.

Fong EP, Bay BH. Keloids - the sebum hypothesis revisited. *Med Hypotheses*. 2002;58(4):264-9.

Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. Psychological stress, distress and disability in patients with psoriasis: consensus and variation in the contribution of illness perceptions, coping and alexithymia. *Br J Clin Psychol*. 2002 Jun;41(Pt 2):157-74.

Fowles DC, Christie MJ, Edelberg R, Grings WW, Lykken DT, Venables PH. Committee report. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*. 1981 May;18(3):232-9.

Fraunholz IB, Gerstenhauer A, Böttcher HD. Results of postoperative (90)Sr radiotherapy of keloids in view of patients' subjective assessment. *Strahlenther Onkol*. 2005 Nov;181(11):724-9.

Furtado F, Hochman B, Ferrara SF, Dini GM, Nunes JM, Juliano Y, Ferreira LM. What factors affect the quality of life of patients with keloid? *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(6):700-4.

Gaetke LM, McClain CJ, Talwalkar RT, Shedlofsky SI. Effects of endotoxin on zinc metabolism in human volunteers. *Am J Physiol*. 1997 Jun;272(6 Pt 1):E952-6.

Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2009a Feb;160(2):345-52.

Ganceviciene R, Böhm M, Fimmel S, Zouboulis CC. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol*. 2009b May;1(3):170-6.

Garcia JR, Miranda X, Calderon JA, Cardona M. Resistencia eléctrica de la piel como método auxiliar en el diagnóstico de la depresión. *Rev Hosp Psiquiat Habana*. 1990 Abr-Jun;31(2):189-96.

Garg MK, Weiss P, Sharma AK, Gorla GR, Jaggernauth W, Yaparalvi R, Delrowe J, Beitler JJ. Adjuvant high dose rate brachytherapy (Ir-192) in the management of keloids which have recurred after surgical excision and external radiation. *Radiother Oncol*. 2004 Nov;73(2):233-6.

- Ghazizadeh M, Tosa M, Shimizu H, Hyakusoku H, Kawanami O. Functional implications of the IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2007 Jan;127(1):98-105.
- Ghazizadeh M. Essential role of IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. *J Nippon Med Sch*. 2007 Feb;74(1):11-22
- Gieler U. Psychodermatology. *Eur J Dermatol*. 2007 Jan-Feb;17(1):106-7.
- Giugliano G, Pasquali D, Notaro A, Brongo S, Nicoletti G, D'Andrea F, Bellastella A, Sinisi AA. Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblasts. *Br J Plast Surg*. 2003 Dec;56(8):804-9.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB. Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 May;56(5):450-6.
- Gluck PF, Pérez-Cotapos ML. Avances en psicodermatología. *Dermatología (Santiago de Chile)*. 1994;10(3):169-73.
- Gouin JP, Hantsoo L, Kiecolt-Glaser JK. Immune Dysregulation and Chronic Stress Among Older Adults: A Review. *Neuroimmunomodulation*. 2008; 15(4-6): 251–259.
- Gozke E, Erdogan N, Akyuz G, Turan B, Akyuz E, Us O. Sympathetic skin response and R-R interval variation in cases with rheumatoid arthritis. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2003 Mar;43(2):81-4.
- Graham NM, Douglas RM, Ryan P. Stress and acute respiratory infection. *Am J Epidemiol*. 1986 Sep;124(3):389-401.
- Grossi E. Technology transfer from the science of medicine to the real world: the potential role played by artificial adaptive systems. *Subst Use Misuse*. 2007;42(2-3):267-304.
- Grützkau A, Henz BM, Kirchhof L, Luger T, Artuc M. alpha-Melanocyte stimulating hormone acts as a selective inducer of secretory functions in human mast cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Nov 11;278(1):14-9.
- Guinjoan SM, Bernabó JL, Cardinali DP. Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Sep;59(3):299-302.

- Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med*. 1994 Jan-Feb;56(1):36-40.
- Gupta MA, Gupta AK. Psychodermatology: an update. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Jun;34(6):1030-46.
- Halioua B, Beumont MG, Lunel F. Quality of life in dermatology. *Int J Dermatol*. 2000 Nov;39(11):801-6.
- Halim M, Ho KM, Liu A. Fuzzy Logic for medical expert systems. *Ann Acad Med Singapore*. 1990 Sep;19(5):672-83.
- Hambleton J, Shakespeare PG, Pratt BJ. The progress of hypertrophic scars monitored by ultrasound measurements of thickness. *Burns*. 1992 Aug;18(4):301-7.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55.
- Han CM, Shao HW, He XJ, Wang LC. Postoperative electron beam irradiation therapy for keloid: a follow-up study of 48 patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2004 Mar 7;42(5):288-90.
- Hashizume H, Horibe T, Ohshima A, Ito T, Yagi H, Takigawa M. Anxiety Accelerates T-helper 2-tilted immune responses in patients with atopic Dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1161-4.
- Hazrati E, Hoomand A. The keloidal diathesis, a resistant state to malignancies? *Plast Reconstr Surg*. 1977 Apr;59(4):555-9.
- Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Feb;34(2):163-71.
- Hendrix S. Neuroimmune communication in skin: far from peripheral. *J Invest Dermatol*. 2008 Feb;128(2):260-1.
- Hintz BL. Radiotherapy for keloid treatment. *J Natl Med Assoc*. 1973 Jan;65(1):71-5.
- Hoshikawa Y, Yamamoto Y. Effects of Stroop color-word conflict test on the autonomic nervous system responses. *Am J Physiol*. 1997 Mar;272(3 Pt 2):H1113-21.

- Harvima IT, Nilsson G, Naukkarinen A. Role of mast cells and sensory nerves in skin inflammation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010 Apr;145(2):195-204.
- Hochman B, Vilas Bôas FC, Mariano M, Ferreiras LM. Keloid heterograft in the hamster (*Mesocricetus auratus*) cheek pouch, Brazil. *Acta Cir Bras*. 2005 May-Jun;20(3):200-12.
- Hochman B, Nahas FX, Sobral CS, Arias V, Locali RF, Juliano Y, Ferreira LM. Nerve fibres: a possible role in keloid pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):651-2.
- Hornbrey E, Han C, Roberts A, McGrouther DA, Harris AL. The relationship of human wound vascular endothelial growth factor (VEGF) after breast cancer surgery to circulating VEGF and angiogenesis. *Clin Cancer Res*. 2003 Oct 1;9(12):4332-9.
- Hoshikawa Y, Yamamoto Y. Effects of Stroop color-word conflict test on the autonomic nervous system responses. *Am J Physiol*. 1997 Mar;272(3 Pt 2):H1113-21.
- Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, Lerner EA, Grabbe S, Asahina A, Granstein RD. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature*. 1993 May 13;363(6425):159-63.
- Hughes JE, Barraclough BM, Hamblin LG, White JE. Psychiatric symptoms in dermatology patients. *Br J Psychiatry*. 1983 Jul;143:51-4.
- Huttunen M, Harvima IT, Ackermann L, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. Neuropeptide- and capsaicin-induced histamine release in skin monitored with the microdialysis technique. *Acta Derm Venereol*. 1996 May;76(3):205-9.
- Iannello S, Milazzo P, Bordonaro F, Belfiore F. Low-dose enalapril in the treatment of surgical cutaneous hypertrophic scar and keloid--two case reports and literature review. *MedGenMed*. 2006 Dec 20;8(4):60.
- Idriss N, Maibach HI. Scar assessment scales: a dermatologic overview. *Skin Res Technol*. 2009 Feb;15(1):1-5.
- Ikoma A, Rukwied R, Ständer S, Steinhoff M, Miyachi Y, Schmelz M. Neurophysiology of pruritus: interaction of itch and pain. *Arch Dermatol*. 2003 Nov;139(11):1475-8.

- Inalsingh CH. An experience in treating five hundred and one patients with keloids. *Johns Hopkins Med J.* 1974 May;134(5):284-90.
- Isen J, Raine A, Baker L, Dawson M, Bezdjian S, Lozano DI. Sex-specific association between psychopathic traits and electrodermal reactivity in children. *J Abnorm Psychol.* 2010 Feb;119(1):216-25.
- Ishigami T. The influence of psychic acts on the progress of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1919;2:470-84.
- Ishikawa T, Miyazawa T. Sympathetic responses evoked by vestibular stimulation and their interactions with somato-sympathetic reflexes. *J Auton Nerv Syst.* 1980 Mar;1(3):243-54.
- Jafferany M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(3):203-13.
- Janssen de Limpens AM, Cormane RH. Studies on the immunologic aspects of keloids and hypertrophic scars. *Arch Dermatol Res.* 1982;274(3-4):259-66.
- Joachim RA, Kuhlmei A, Dinh QT, Handjiski B, Fischer T, Peters EM, Klapp BF, Paus R, Arck PC. Neuronal plasticity of the "brain-skin connection": stress-triggered up-regulation of neuropeptides in dorsal root ganglia and skin via nerve growth factor-dependent pathways. *J Mol Med.* 2007 Dec;85(12):1369-78.
- Jordan JM, Whitlock FA. Atopic dermatitis anxiety and conditioned scratch responses. *J Psychosom Res.* 1974 Oct;18(5):297-9.
- Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician.* 2009 Aug 1;80(3):253-60.
- Kadanoff D. Neurotization and innervation of the human scar-keloids. *Z Haut Geschlechtskr.* 1969 Nov 1;44(21):925-30.
- Katz SI. The skin as an immunologic organ. A tribute to Marion B. Sulzberger. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Sep;13(3):530-6.
- Keller S, Seraganian P. Physical fitness level and autonomic reactivity to psychosocial stress. *J Psychosom Res.* 1984;28(4):279-87.

- Kelly AP. Update on the management of keloids. *Semin Cutan Med Surg.* 2009 Jun;28(2):71-6.
- Kim LR, Whelpdale K, Zurowski M, Pomeranz B. Sympathetic denervation impairs epidermal healing in cutaneous wounds. *Wound Repair Regen.* 1998 May-Jun;6(3):194-201.
- Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'-- a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology.* 1993;28(1-2):76-81
- Kono M, Nagata H, Umemura S, Kawana S, Osamura RY. In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin. *FASEB J.* 2001 Oct;15(12):2297-9.
- Koo JY, Do JH, Lee CS. Psychodermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Nov;43(5 Pt 1):848-53.
- Koray M, Dülger O, Ak G, Horasanli S, Uçok A, Tanyeri H, Badur S. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis.* 2003 Nov;9(6):298-301.
- Korte SM, Koolhaas JM, McEwen BS. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005 Feb;29:3-38.
- Köse O, Waseem A. Keloids and hypertrophic scars: are they two different sides of the same coin? *Dermatol Surg.* 2008 Mar;34(3):336-46.
- Kovalic JJ, Perez CA. Radiation therapy following keloidectomy: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Jul;17(1):77-80.
- Krause K, Schnitger A, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC. Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. *Horm Metab Res.* 2007 Feb;39(2):166-70.
- Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy [Internet].* 2004 [cited 2010 Jun 17];105(3):108-16. Available from: <http://www.bmj.sk/2004/10503-05.pdf>

- Lau JC, Li-Tsang CW, Zheng YP. Application of tissue ultrasound palpation system (TUPS) in objective scar evaluation. *Burns*. 2005 Jun;31(4):445-52.
- Laudenslager ML, Ryan SM, Drugan RC, Hyson RL, Maier SF. Coping and immunosuppression: inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation. *Science*. 1983 Aug 5;221(4610):568-70.
- Lazarus RS. Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Med*. 1993 May-Jun;55(3):234-47.
- Ledowski T, Bromilow J, Wu J, Paech MJ, Storm H, Schug SA. The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study. *Anaesthesia*. 2007 Oct;62(10):989-93.
- Lee SS, Yosipovitch G, Chan YH, Goh CL. Pruritus, pain, and small nerve fiber function in keloids: a controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Dec;51(6):1002-6.
- Leece P, Bhandari M, Sprague S, Swiontkowski MF, Schemitsch EH, Tornetta P, Devereaux PJ, Guyatt GH. Internet versus mailed questionnaires: a randomized comparison (2). *J Med Internet Res*. 2004 Sep 24;6(3):e30.
- Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2006 Nov-Dec;8(6):362-8.
- Levy DS, Salter MM, Roth RE. Postoperative irradiation in the prevention of keloids. *AJR Am J Roentgenol*. 1976 Sep;127(3):509-10.
- Liang Z, Engrav LH, Muangman P, Muffley LA, Zhu KQ, Carrougher GJ, Underwood RA, Gibran NS. Nerve quantification in female red Duroc pig (FRDP) scar compared to human hypertrophic scar. *Burns*. 2004 Feb;30(1):57-64.
- Li-Tsang CW, Lau JC, Liu SK. Validation of an objective scar pigmentation measurement by using a spectrophotometer. *Burns*. 2003 Dec;29(8):779-84.
- Li-Tsang CW, Lau JC, Chan CC. Prevalence of hypertrophic scar formation and its characteristics among the Chinese population. *Burns*. 2005 Aug;31(5):610-6.

Lo TC, Seckel BR, Salzman FA, Wright KA. Single-dose electron beam irradiation in treatment and prevention of keloids and hypertrophic scars. *Radiother Oncol*. 1990 Nov;19(3):267-72.

Lorig K, Ritter PL, Villa F, Piette JD. Spanish diabetes self-management with and without automated telephone reinforcement: two randomized trials. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):408-14.

Lotti T, Hautmann G, Panconesi E. Neuropeptides in skin. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Sep;33(3):482-96.

Louw L, Engelbrecht AM, Cloete F, van der Westhuizen JP, Dumas L. Impairment in the fatty acid composition of keloids. *Adv Exp Med Biol*. 1997;400B:905-10.

Louw L, Dannhauser A. Keloids in rural black South Africans. Part 2: dietary fatty acid intake and total phospholipid fatty acid profile in the blood of keloid patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000 Nov;63(5):247-53.

Louw L. Keloids in rural black South Africans. Part 1: general overview and essential fatty acid hypotheses for keloid formation and prevention. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000a Nov;63(5):237-45

Louw L. Keloids in rural black South Africans. Part 3: a lipid model for the prevention and treatment of keloid formations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000b Nov;63(5):255-62.

Louw L. The keloid phenomenon: progress toward a solution. *Clin Anat*. 2007 Jan;20(1):3-14.

Luft CD, Sanches Sde O, Mazo GZ, Andrade A. Brazilian version of the Perceived Stress Scale: translation and validation for the elderly. *Rev Saude Publica*. 2007 Aug;41(4):606-15.

Lykken DT, Venables PH. Direct measurement of skin conductance: a proposal for standardization. *Psychophysiology*. 1971 Sep;8(5):656-72.

Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, Bosmans E, De Meester I, Benoy I, Neels H, Demedts P, Janca A, Scharpé S, Smith RS. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*. 1998 Apr;10(4):313-8.

- Mahfouf M, Abbod MF, Linkens DA. A survey of fuzzy logic monitoring and control utilisation in medicine. *Artif Intell Med.* 2001 Jan-Mar;21(1-3):27-42.
- Marcolino JAM, Mathias LAST, Filho LP, Guaratini AA, Suzuki FM, Cunha LA. Escala hospitalar de ansiedade e depressão: estudo da validade de critério e da confiabilidade com pacientes no pré-operatório. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007 Jan-Fev;57(1):52-62.
- Margis R, Picon P, Cosner AF, Silveira RO. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* 2003 Abr;25(Suppl 1):65-74.
- Martinelli CE, Sader SL, Oliveira EB, Daneluzzi JC, Moreira AC. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. *Clin Endocrinol* 1999 Jul;51:67-71.
- McCleary RA. The nature of the galvanic skin response. *Psychol Bull.* 1950 March;47(2):97-117.
- McDonagh-Coyle A, McHugo GJ, Friedman MJ, Schnurr PP, Zayfert C, Descamps M. Psychophysiological reactivity in female sexual abuse survivors. *J Trauma Stress.* 2001 Oct;14(4):667-83.
- McGrouther DA. Hypertrophic or keloid scars? *Eye (Lond).* 1994;8 (Pt 2):200-3.
- Merello M, Noguez M, Leiguarda R, López Saubidet C, Florin A. Abnormal sympathetic skin response in patients with autoimmune vitiligo and primary autoimmune hypothyroidism. *J Neurol.* 1993 Feb;240(2):72-4.
- Mimura C, Griffiths P. A Japanese version of the Perceived Stress Scale: cross-cultural translation and equivalence assessment. *BMC Psychiatry.* 2008 Sep 30;8:85.
- Min YK, Chung SC, Min BC. Physiological evaluation on emotional change induced by imagination. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2005 Jun;30(2):137-50.
- Misery L. Neuro-immuno-cutaneous system (NICS). *Pathol Biol (Paris).* 1996 Dec;44(10):867-74.
- Misery L. Skin, immunity and the nervous system. *Br J Dermatol.* 1997 Dec;137(6):843-50.

- Misery L. The neuro-immuno-cutaneous system and ultraviolet radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000 Apr;16(2):78-81.
- Morgan JE, Gilchrest B, Goldwyn RM. Skin pigmentation. Current concepts and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1975 Dec;56(6):617-28.
- Moser BK, Coombs LP. Odds ratio for a continuous outcome variables with dichotomizing. *Stat Med*. 2004 Jun 30;23(12):1843-60.
- Muir IFK. On the nature of keloid and hypertrophic scars. *Br J Plast Surg*. 1990 Jan;43(1):61-9.
- Murphy BE. Clinical evaluation of urinary cortisol determinations by competitive protein-binding radioassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1968 Mar;28(3):343-8.
- Murray JC, Pollack SV, Pinnell SR. Keloids: a review. *J Am Acad Dermatol*. Apr 1981;4(4):461-70.
- Nakamura K, Irie H, Inoue M, Mitani H, Sunami H, Sano S. Factors affecting hypertrophic scar development in median sternotomy incisions for congenital cardiac surgery. *J Am Coll Surg*. 1997 Sep;185(3):218-23.
- Narkwong L, Thirakhupt P. Postoperative radiotherapy with high dose rate iridium 192 mould for prevention of earlobe keloids. *J Med Assoc Thai*. 2006 Apr;89(4):428-33.
- Nedelec B, Correa JA, Rachelska G, Armour A, LaSalle L. Quantitative measurement of hypertrophic scar: interrater reliability and concurrent validity. *J Burn Care Res*. 2008 May-Jun;29(3):501-11.
- Niessen FB, Spauwen PHM, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Oct;104(5):1435-58.
- Norris JE. Superficial x-ray therapy in keloid management: a retrospective study of 24 cases and literature review. *Plast Reconstr Surg*. 1995 May;95(6):1051-5.
- Noteboom JT, Barnholt KR, Enoka RM. Activation of the arousal response and impairment of performance increase with anxiety and stressor intensity. *J Appl Physiol*. 2001 Nov;91(5):2093-101.

Oaklander AL, Siegel SM. Cutaneous innervation: form and function. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1027-37.

Ogawa R, Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Miyashita T. Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Feb;111(2):547-53.

Ogawa R. Keloid and hypertrophic scarring may result from a mechanoreceptor or mechanosensitive nociceptor disorder. *Med Hypotheses*. 2008a Oct;71(4):493-500.

Ogawa R. Keloids as a serious disease such as malignancy. *Plast Reconstr Surg*. 2008b Sep;122(3):993-4.

Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Feb;125(2):557-68.

Okada E, Maruyama Y. Are keloids and hypertrophic scars caused by fungal infection? *Plast Reconstr Surg*. 2007 Sep;120(3):814-5.

Olaitan PB. Keloids: assessment of effects and psychosocial-impacts on subjects in a black African population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 Jul-Aug;75(4):368.

O'Leary CJ, Creamer D, Higgins E, Weinman J. Perceived stress, stress attributions and psychological distress in psoriasis. *J Psychosom Res*. 2004 Nov;57(5):465-71.

Ollstein RN, Siegel HW, Gillooley JF, Barsa JM. Treatment of keloids by combined surgical excision and immediate postoperative X-ray therapy. *Ann Plast Surg*. 1981 Oct;7(4):281-5.

Oluwasanmi JO. Keloids in the African. *Clin Plast Surg*. 1974 Jan;1(1):179-95.

Ongenaë K, Van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1165-72.

O'Sullivan ST, O'Shaughnessy M, O'Connor TP. Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996 May;78(3 (Pt 1)):168-75.

- O'Sullivan RL, Lipper G, Lerner EA. The Neuro-Immuno-Cutaneous-Endocrine Network: Relationship of Mind and Skin. *Arch Dermatol*. 1998 Nov;134:1431-5.
- Paldaof H, Leroux MB, Bussy RF. Del estrés a las psicodermatosis: breve guía para comprender la etiopatogenia de las dermatosis inducidas por el estrés. *Arch Argent Dermatol*. 2001;51:9-14.
- Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Oct;87:4515-21.
- Parkhouse N, Crowe R, McGrouther DA, Burnstock G. Painful hypertrophic scarring and neuropeptides. *Lancet*. 1992 Dec 5;340(8832):1410.
- Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. *Trends Immunol*. 2006 Jan;27(1):32-9.
- Pavlovic S, Danilchenko M, Tobin DJ, Hagen E, Hunt SP, Klapp BF, Arck PC, Peters EM. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *J Invest Dermatol*. 2008 Feb;128(2):434-46.
- Pavlovsky L, Friedman A. Pathogenesis of stress-associated skin disorders: exploring the brain-skin axis. *Curr Probl Dermatol*. 2007;35:136-45.
- Perry DM, McGrouther DA, Bayat A. Current tools for noninvasive objective assessment of skin scars. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Sep;126(3):912-23.
- Pert CB, Ruff MR, Weber RJ, Herkenham M. Neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network. *J Immunol*. 1985 Aug;135(2 Suppl):820s-826s.
- Peters EM, Ericson ME, Hosoi J, Seiffert K, Hordinsky MK, Ansel JC, Paus R, Scholzen TE. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance. *J Invest Dermatol*. 2006 Sep;126(9):1937-47.
- Pincelli C, Fantini F, Giannetti A. Neuropeptides and skin inflammation. *Dermatology*. 1993;187(3):153-8.

- Placik OJ, Lewis VL Jr. Immunologic associations of keloids. *Surg Gynecol Obstet.* 1992 Aug;175(2):185-93.
- Polo A, Aldegheri R, Bongiovanni LG, Cavallaro T, Rizzuto N. Painless fractures and thermoregulation disturbances in sensory-autonomic neuropathy: electrophysiological abnormalities and sural nerve biopsy. *Neuropediatrics.* 2000 Jun;31(3):148-50.
- Powers PS, Sarkar S, Goldgof DB, Cruse CW, Tsap LV. Scar assessment: current problems and future solutions. *J Burn Care Rehabil.* 1999 Jan-Feb;20(1 Pt 1):54-60.
- Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Aug;83:2681-6.
- Raff H, Homar PJ, Burns EA. Comparison of two methods for measuring salivary cortisol. *Clin Chem.* 2002 Jan;48:207-8.
- Ragland DR. Dichotomizing continuous outcome variables: dependence of the magnitude of association and statistical power on the cutpoint. *Epidemiology.* 1992 Sep;3(5):434-40.
- Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, Glees JP. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg.* 2003 May;111(6):1853-9.
- Rahban SR, Garner WL. Fibroproliferative scars. *Clin Plast Surg.* 2003 Jan;30(1):77-89.
- Ramakrishnan KM, Thomas KP, Sundararajan CR. Study of 1,000 patients with keloids in South India. *Plast Reconstr Surg.* 1974 Mar;53(3):276-80.
- Ramírez MT, Hernández RL. Factor structure of the Perceived Stress Scale (PSS) in a sample from Mexico. *Span J Psychol.* 2007 May;10(1):199-206.
- Ramos ML, Gagnani A, Ferreira LM. Is there an ideal animal model to study hypertrophic scarring? *J Burn Care Res.* 2008 Mar-Apr;29(2):363-8.
- Raszewa M, Hausmanowa-Petrusewicz I, B aszczyk M, Jab óńska S. Sympathetic skin response in scleroderma. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1991 Dec;31(8):467-72.
- Reis ALN. Principais características das cicatrizes queiloideanas. *An Bras*

Dermatol. 1994;69(6):495-7.

Reis RS, Hino AA, Añez CR. Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. *J Health Psychol.* 2010 Jan;15(1):107-14.

Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol.* 2006 May;9(1):86-93.

Rennekampff HO, Rabbels J, Reinhard V, Becker ST, Schaller HE. Comparing the Vancouver Scar Scale with the cutometer in the assessment of donor site wounds treated with various dressings in a randomized trial. *J Burn Care Res.* 2006 May-Jun;27(3):345-51.

Richardson RL, Wright JT, Kim JW, Hausman GJ. Expression of transforming growth factor-beta (TGF-beta 1) and insulin-like growth factor II (IGF-II) messenger RNA in the developing subcutaneous tissue (SQ) of the fetal pig. *Growth Dev Aging.* 1992 Fall;56(3):149-57.

Richards HL, Ray DW, Kirby B, Mason D, Plant D, Main CJ, Fortune DG, Griffiths CE. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005 Dec;153(6):1114-20.

Rio E, Bardet E, Peuvrel P, Martinet L, Perrot P, Baraer F, Loirat Y, Sartre JY, Malard O, Ferron C, Dreno B. Perioperative interstitial brachytherapy for recurrent keloid scars. *Cancer Radiother.* 2010 Jan;14(1):65-8.

Ritter PL, González VM, Laurent DD, Lorig KR. Measurement of pain using the visual numeric scale. *J Rheumatol.* 2006 Mar;33(3):574-80.

Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. *Plast Reconstr Surg.* 1989 Nov;84(5):827-37.

Romana-Souza B, Monte-Alto-Costa A. Simultaneous blockade of alpha and beta adrenoceptors impairs cutaneous wound healing in rats. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Mar;24(3):349-52.

Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev.* 2006 Oct;86(4):1309-79.

Roques C, Teot L. A critical analysis of measurements used to assess and manage scars. *Int J Low Extrem Wounds.* 2007 Dec;6(4):249-53.

Russell JD, Russell SB, Trupin KM. Differential effects of hydrocortisone on both growth and collagen metabolism of human fibroblasts from normal and keloid tissue. *J Cell Physiol.* 1978 Nov;97(2):221-9.

Russell SB, Trupin JS, Myers JC, Broquist AH, Smith JC, Myles ME, Russell JD. Differential glucocorticoid regulation of collagen mRNAs in human dermal fibroblasts. Keloid-derived and fetal fibroblasts are refractory to down-regulation. *J Biol Chem.* 1989 Aug 15;264(23):13730-5.

Russell SB, Trupin JS, Kennedy RZ, Russell JD, Davidson JM. Glucocorticoid regulation of elastin synthesis in human fibroblasts: down-regulation in fibroblasts from normal dermis but not from keloids. *J Invest Dermatol.* 1995 Feb;104(2):241-5.

Sadegh-Zadeh K. Advances in fuzzy theory. *Artif Intell Med.* 1999 Mar;15(3):309-23.

Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, Nagata Y, Hiraoka M. Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids. *Radiother Oncol.* 2009 May;91(2):271-6.

Sällström KO, Larson O, Hedén P, Eriksson G, Glas JE, Ringborg U. Treatment of keloids with surgical excision and postoperative X-ray radiation. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1989;23(3):211-5.

Santiago LB, Jorge SM, Moreira AC. Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 Feb;44:157-61.

Sarti MG. Biofeedback in dermatology. *Clin Dermatol.* 1998 Nov-Dec;16(6):711-4.

Sawaya AL. Desnutrição: consequências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. *Est Av [Internet].* 2006 Sep [cited 2010 Jun 24];20(58):147-58. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ea/v20n58/14.pdf>

Schierle HP, Scholz D, Lemperle G. Elevated levels of testosterone receptors in keloid tissue: an experimental investigation. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Aug;100(2):390-4.

Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol.* 1998 Apr-Jun;7(2-3):81-96.

- Sclafani AP, Gordon L, Chadha M, Romo T 3rd. Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: a randomized, prospective study and review of the literature. *Dermatol Surg*. 1996 Jun;22(6):569-74.
- Scott JR, Muangman P, Gibran NS. Making sense of hypertrophic scar: a role for nerves. *Wound Repair Regen*. 2007 Sep-Oct;15 Suppl 1:S27-31.
- Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998 Spring;10(2):230-1.
- Sequeira H, Hot P, Silvert L, Delplanque S. Electrical autonomic correlates of emotion. *Int J Psychophysiol*. 2009 Jan;71(1):50-6.
- Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian J Dent Res*. 2009 Jul-Sep;20(3):288-92.
- Shakhov YuA, Petrichenko IE, Chepurnenko NV, Perova NV, Oganov RG. Reduced sensitivity of peripheral cells to glucocorticoids in hypercholesterolemia. *Biochem Int*. 1989 May;18(5):913-22.
- Shih B, Bayat A. Genetics of keloid scarring. *Arch Dermatol Res*. 2010 Jul;302(5):319-39.
- Shimada S, Katz SI. The skin as an immunologic organ. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 Mar;112(3):231-4.
- Ship AG, Weiss PR, Mincer FR, Wolkstein W. Sternal keloids: successful treatment employing surgery and adjunctive radiation. *Ann Plast Surg*. 1993 Dec;31(6):481-7.
- Singer AJ, Arora B, Dagum A, Valentine S, Hollander JE. Development and validation of a novel scar evaluation scale. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Dec;120(7):1892-7.
- Slominski A, Paus R, Schadendorf D. Melanocytes as "sensory" and regulatory cells in the epidermis. *J Theor Biol*. 1993 Sep 7;164(1):103-20.
- Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, Furkert J, Krause E, Roloff B, Sayeed M, Wei E, Zbytek B, Zipper J, Wortsman J, Paus R. Cutaneous expression of CRH and CRH-R. Is there a "skin stress response system?". *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Oct 20;885:287-311.

Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev.* 2000 Oct;21(5):457-87.

Slominski A, Wortsman J, Pisarchik A, Zbytek B, Linton EA, Mazurkiewicz JE, Wei ET. Cutaneous expression of corticotropin-releasing hormone (CRH), urocortin, and CRH receptors. *FASEB J.* 2001 Aug;15(10):1678-93.

Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev.* 2004 Oct;84(4):1155-228.

Slominski A, Zbytek B, Pisarchik A, Slominski RM, Zmijewski MA, Wortsman J. CRH functions as a growth factor/cytokine in the skin. *J Cell Physiol.* 2006a Mar;206(3):780-91.

Slominski A, Zbytek B, Zmijewski M, Slominski RM, Kauser S, Wortsman J, Tobin DJ. Corticotropin releasing hormone and the skin. *Front Biosci.* 2006b Sep 1;11:2230-48.

Smeets L, Grandjean FX, Nickers P, Deleuze JP, Schmitz C, Heymans O. How I treat...fibroproliferative scars. *Rev Med Liege.* 2006 Jan;61(1):11-5.

Smith CJ, Smith JC, Finn MC. The possible role of mast cells (allergy) in the production of keloid and hypertrophic scarring. *J Burn Care Rehabil.* 1987 Mar-Apr;8(2):126-31.

Snyder AL, Zmuda JM, Thompson PD. Keloid associated with hypertension. *Lancet.* 1996 Feb 17;347(8999):465-6.

Sociedade Brasileira de Dermatologia. Censo Dermatológico da SBD [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2006 Sep [cited 2008 Oct 2]. 15 p. Available from: http://www.sbd.org.br/medicos/atualidade/censo_dermatologico2006.pdf

Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun.* 2007 Mar;21(3):259-72.

Speranza G, Sultanem K, Muanza T. Descriptive study of patients receiving excision and radiotherapy for keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Aug 1;71(5):1465-9.

Stahl S, Barnea Y, Weiss J, Amir A, Zaretski A, Leshem D, Miller E, Shafir R, Ben-Yosef R, Gur E. Treatment of earlobe keloids by

extralesional excision combined with preoperative and postoperative "sandwich" radiotherapy. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Jan;125(1):135-41.

Ständer S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metze D, Luger T. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol*. 2003 Nov;139(11):1463-70.

Ständer S, Schmelz M. Chronic itch and pain--similarities and differences. *Eur J Pain*. 2006 Jul;10(5):473-8.

Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, Luger TA, Schmelz M. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci*. 2003a Jul 16;23(15):6176-80.

Steinhoff M, Ständer S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol*. 2003b Nov;139(11):1479-88.

Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Bíró T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol*. 2006 Aug;126(8):1705-18.

Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Raeder JC. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Aug;46(7):887-95.

Sullivan T, Smith J, Kermode J, McIver E, Courtemanche DJ. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil*. 1990 May-Jun;11(3):256-60.

Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Arch Oral Biol*. 2004 Dec;49(12):963-8.

Tan KT, Shah N, Pritchard SA, McGrouther DA, Bayat A. The influence of surgical excision margins on keloid prognosis. *Ann Plast Surg*. 2010 Jan;64(1):55-8.

Tausk F, Elenkov I, Moynihan J. Psychoneuroimmunology. *Dermatol Ther*. 2008 Jan-Feb;21(1):22-31.

Thom GA, Heywood JM, Cassidy B, Freund JM. Three-year retrospective review of superficial radiotherapy for skin conditions in a Perth radiotherapy unit. *Australas J Dermatol*. 2003 Aug;44(3):174-9.

- Thornton LM, Andersen BL. Psychoneuroimmunology examined: The role of subjective stress. *Cellscience*. 2006 Apr 30;2(4):nihpa49913.
- Torigoe K, Numata O, Yazaki S, Hasegawa S, Boku N, Hiura M, Ino H, Matsunaga M. Sympathetic skin response in diabetic children: do diabetic children have diabetic neuropathy? *Pediatr Int*. 1999 Dec;41(6):631-6.
- Torres A, Nieto JJ. Fuzzy logic in medicine and bioinformatics. *J Biomed Biotechnol*. 2006;2006(2):91908.
- Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am*. 1997 Jun;77(3):701-31.
- Tulen JH, Moleman P, van Steenis HG, Boomsma F. Characterization of stress reactions to the Stroop Color Word Test. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989 Jan;32(1):9-15.
- Uitto J. IL-6 signaling pathway in keloids: a target for pharmacologic intervention? *J Invest Dermatol*. 2007 Jan;127(1):6-8.
- Ulrich D, Noah EM, Burchardt ER, Atkins D, Pallua N. Serum concentration of amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) as a prognostic marker for skin fibrosis after scar correction in burned patients. *Burns*. 2002 Dec;28(8):766-71.
- Ulrich D, Noah EM, von Heimburg D, Pallua N. TIMP-1, MMP-2, MMP-9, and PIIINP as serum markers for skin fibrosis in patients following severe burn trauma. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Apr 1;111(4):1423-31.
- Urpe M, Buggiani G, Lotti T. Stress and Psychoneuroimmunologic factors in dermatology. *Dermatol Clin*. 2005 Oct;23(4):609-17.
- Valkonen-Korhonen M, Karjalainen P, Lehtonen J, Koistinen A, Partanen J, Karhu J. Loss of time-organized sympathetic skin responses in acute psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 2001 Aug;189(8):552-6.
- van de Kar AL, Corion LU, Smeulders MJ, Draaijers LJ, van der Horst CM, van Zuijlen PP. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Scar Assessment Scale. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Aug;116(2):514-22.
- van de Kar AL, Kreulen M, van Zuijlen PP, Oldenburger F. The results of surgical excision and adjuvant irradiation for therapy-resistant keloids: a

prospective clinical outcome study. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jun;119(7):2248-54.

Van Moffaert M. Psychodermatology: an overview. *Psychother Psychosom*. 1992;58(3-4):125-36.

Verghese A. Some observations on the psychogalvanic reflex. *Br J Psychiatry*. 1968 May;114(510):639-42.

Verhoeven EW, de Klerk S, Kraaimaat FW, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Evers AW. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):211-8.

Vercelli S, Ferriero G, Sartorio F, Stissi V, Franchignoni F. How to assess postsurgical scars: A review of outcome measures. *Disabil Rehabil*. 2009;31(25):2055-63.

Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res*. 2003 Aug;13(4):256-70.

Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov;22 Suppl 2:3-10.

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI. Postoperative strontium-90 brachytherapy in the prevention of keloids: results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Apr 1;73(5):1510-6.

Vieira JGH, Russo EMK, Germek OA, Antunes LAN. Método radioimunológico para a dosagem do cortisol sérico. *Rev Bras Patol Clin*. 1979 Mai-Jun;15(3):125-30.

Vieira JGH, Noguti KO, Hidal JT, Russo EMK, Maciel RMB. Ensaio do cortisol na saliva como um método para a avaliação da fração livre sérica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1984 Mar;28(1):8-10.

Wagner W, Alfrink M, Micke O, Schäfer U, Schüller P, Willich N. Results of prophylactic irradiation in patients with resected keloids--a retrospective analysis. *Acta Oncol*. 2000;39(2):217-20.

Walburn J, Vedhara K, Hankins M, Rixon L, Weinman J. Psychological stress and wound healing in humans: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2009 Sep;67(3):253-71.

- Walter S, Bodemar G, Hallböök O, Thorell LH. Sympathetic (electrodermal) activity during repeated maximal rectal distensions in patients with irritable bowel syndrome and constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2008 Jan;20(1):43-52.
- Wang GH. The galvanic skin reflex; a review of old and recent works from a physiologic point of view. *Am J Phys Med.* 1957 Oct;36(5):295-320.
- Wang LS, Huang YW, Sugimoto Y, Liu S, Chang HL, Ye W, Shu S, Lin YC. Effects of human breast stromal cells on conjugated linoleic acid (CLA) modulated vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) expression in MCF-7 cells. *Anticancer Res.* 2005 Nov-Dec;25(6B):4061-8.
- Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. *J Psychosom Res.* 2004 Aug;57(2):195-200.
- Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Dig Dis Sci.* 2009;54(9):1847-56.
- Yamamoto Y, Yamazaki S, Hayashino Y, Takahashi O, Tokuda Y, Shimbo T, Fukui T, Hinohara S, Miyachi Y, Fukuhara S. Association between frequency of pruritic symptoms and perceived psychological stress: a Japanese population-based study. *Arch Dermatol.* 2009 Dec;145(12):1384-8.
- Yeong EK, Mann R, Engrav LH, Goldberg M, Cain V, Costa B, Moore M, Nakamura D, Lee J. Improved burn scar assessment with use of a new scar-rating scale. *J Burn Care Rehabil.* 1997 Jul-Aug;18(4):353-5.
- Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000 Nov;143(5):969-73.
- Zahn TP, Nurnberger JI Jr, Berrettini WH. Electrodermal activity in young adults at genetic risk for affective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Dec;46(12):1120-4.
- Zahn TP, Nurnberger JI Jr, Berrettini WH, Robinson TN Jr. Concordance between anxiety and autonomic nervous system activity in subjects at genetic risk for affective disorder. *Psychiatry Res.* 1991 Jan;36(1):99-110.

Zegarska B, Lelińska A, Tyrakowski T. Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Pharmacol Rep.* 2006 Jan-Feb;58(1):13-21.

Zhang LQ, Laato M. Innervation of normal and hypertrophic human scars and experimental wounds in the rat. *Ann Chir Gynaecol.* 2001;90 Suppl 215:29-32.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70.

Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol.* 2004;13 Suppl 4:31-5.

NORMAS ADOTADAS

NORMAS ADOTADAS

DeCS Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. São Paulo: BIREME; [acesso em 2010 May 27]. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>

Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Normas de Apresentação Tabular. 3ª edição. Rio de Janeiro: Secretaria de Planejamento, Orçamento e Coordenação – Centro de Documentação e Disseminação de Informações; 1993.

Goldenberg S. Orientação Normativa para Elaboração e Difusão de Trabalhos Científicos. São Paulo; 2001. Disponível em <http://www.metodologia.org>

Granstein RD, Luger T. Neuroimmunology of the skin. 1st ed. Berlin: Springer; 2008. 251 p.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Writing and editing for biomedical publication [Internet]. Vancouver (CA); 2007 Oct; [cited 2010 May 27]. Disponível em: <http://www.icmje.org/>

International Committee of weights and measure. The International System of Units [Internet]. Paris: Le Bureau international des poids et mesures (BIPM); 2006 Jul 14; [cited 2010 May 27]. 186 p. Available from : http://www.bipm.org/utis/common/pdf/si_brochure_8.pdf

Montagu A. Tocar: o significado humano da pele. 5ª ed. São Paulo: Summus; 1988. 432 p.

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R. STAI manual. 1st ed. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1970. 24 p.

Orientação Normativa para Elaboração e Apresentação de Teses. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo; 2008.

ABSTRACT

ABSTRACT

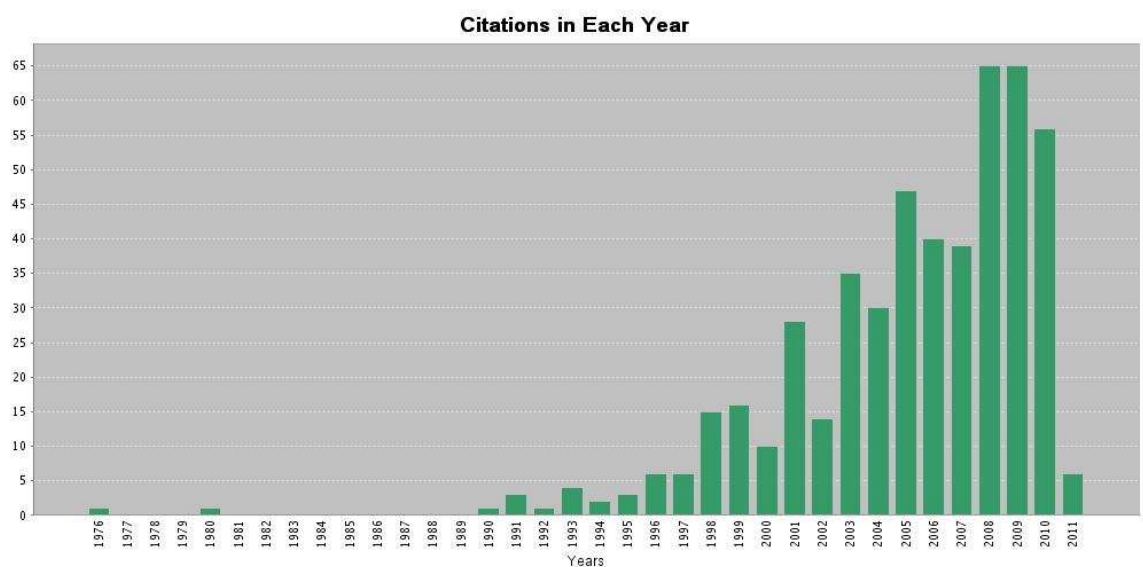
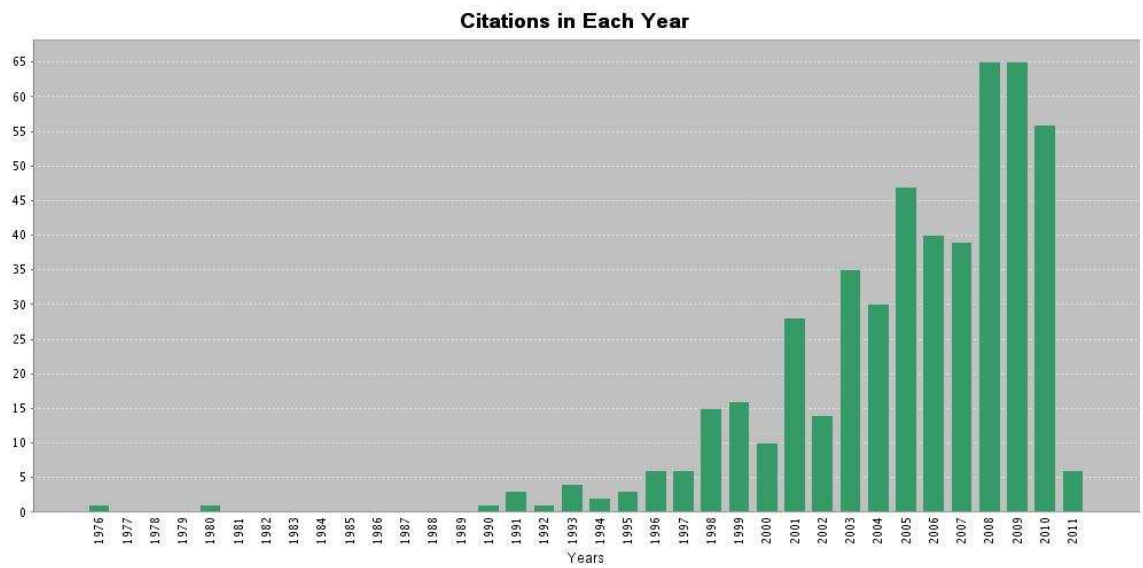
Introduction: Chronicity, prolonged and painful treatments and high rates of recurrence make the pathogenesis of keloid and hypertrophic scars the constant target of research. Some hypotheses propose a relationship of immune, genetic, metabolic, vascular, endocrine, sebaceous and viral factors. The influence of the nervous system on the induction and exacerbation of skin diseases has already been well defined in dermatopathies, such as psoriasis, vitiligo, and atopic dermatitis. However, for fibroproliferative scars, there is still no evidence of the importance of psychological stress in the formation of these injuries. **Objective:** Our goal was to investigate psychological stress on the prognosis of the postoperative recurrence of fibroproliferative scars. **Methods:** Patients with fibroproliferative scars (n=25), candidates for surgical resection and postoperative radiotherapy, had their psychological stress evaluated on the day before the surgical procedure. The parameters evaluated were pain and itching (Visual Numerical Scale), quality of life (Questionnaire QualiFibro/Plastic Surgery-UNIFESP), perceived stress (Perceived Stress Scale), depression and anxiety (Hospital Depression and Anxiety Scale), salivary cortisol and minimum and maximum galvanic skin responses (GSR) at rest and under stress (i.e., while the questionnaires were being filled out). Patients were evaluated during the 3rd, 6th, 9th and 12th months of postoperative care. During each return visit, two experts classified the lesions as non-recurrent and recurrent. **Results:** The recurrence group presented the greatest values in GSR during a stressful situation. The chance of recurrence increased by 34% at each increase of 1000 arbitrary units in maximum GSR during stress. **Conclusion:** Psychological stress influenced the recurrence of fibroproliferative scars.

APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Evolução anual das publicações e citações dos estudos em Psicodermatologia na base Web of Science



APÊNDICE 2

Estratégias de Busca

("Keloid"[Mesh] OR "Cicatrix, Hypertrophic"[Mesh]) AND "Stress, Psychological"[Mesh]

Keloid Hypertrophic Scarring Psychological Stress

"Psychoneuroimmunology"[Mesh] AND "Skin"[Mesh]

Psychoneuroimmunology Skin

("Stress, Psychological"[Mesh] AND "Neuropeptides"[Mesh]) AND "Wound Healing"[Mesh]

Stress Psychological Neuropeptides Wound Healing

("Stress, Psychological"[Mesh] AND "Hormones"[Mesh]) AND "Wound Healing"[Mesh]

Stress Psychological Hormones Wound Healing

("Cicatrix, Hypertrophic"[Mesh] OR "Keloid"[Mesh]) AND "Nervous System"[Mesh]

Cicatrix, Hypertrophic Keloid Nervous System

APÊNDICE 3

Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de São Paulo

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 11 de julho de 2008.
CEP 0936/08

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) FABIANNE MAGALHAES PIMENTEL FURTADO
Co-Investigadores: Bernardo Hochman(orientador); Lydia Masako Ferreira
Disciplina/Departamento: Cirurgia Plástica/Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Parâmetros clínicos, biofísicos e psicológicos na recidiva das cicatrizes fibroproliferativas".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo clínico observacional de coorte.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Sem risco, desconforto mínimo, nenhum procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Avaliar a relação entre parâmetros clínicos, biofísicos e psicológicos na recidiva das cicatrizes fibroproliferativas..

RESUMO: Serão selecionados 40 pacientes portadores de cicatrizes fibroproliferativas que serão submetidas a exérese da lesão, de ambos os gêneros, com idade entre 15 e 55 anos, com qualquer tipo de pele, tendo pelo menos concluída a 5ª série do Ensino Fundamental. Os pacientes serão oriundos do Setor de Distúrbios da Cicatrização da Disciplina de Cirurgia Plástica da Unifesp. O grupo controle serão 40 sujeitos submetidos a alguma operação plástica eletiva (estética ou de reconstrução), de ambos os gêneros, com idade entre 15 e 55 anos, com qualquer tipo de pele. Os participantes serão avaliados quanto aos parâmetros a) clínicos (hiperemia reativa, prurido, dor); b) parâmetros biofísicos (pH, resposta galvânica); c) parâmetros psicológicos por meio de aplicação de questionários SRQ-20, Inventário de Depressão de Beck, Escala de Auto-Estima de Rosenberg, Escala de Estresse Percebido, Questionário QualiFibro/Unifesp e Inventário de Ansiedade de Beck. Todos os parâmetros serão obtidos dois dias antes da operação para ambos os grupos. Após a operação, os pacientes retornarão no 1, 3º, 6º e 12º meses para controle ambulatorial. Nesses retornos, 2 observadores, de maneira independente, analisarão a cicatriz pós-operatória utilizando os itens vascularização, pigmentação, espessura, elasticidade e relevo da escala OSAS, e os itens superfície, margem, espessura e cor da Seattle Scar Scale, para ambos os grupos..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: estudo integrando.

MATERIAL E MÉTODO: Descritos os procedimentos que serão realizados e apresentados os instrumentos que serão utilizados.

TCLE: Foram atendidas as pendências emitidas pelos relatores, encontrando-se adequado, de acordo com a resolução 196/96.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento específico.



Universidade Federal de São Paulo

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

CRONOGRAMA: 36 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Doutorado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 6/7/2009 e 6/7/2010.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

0936/08

APÊNDICE 4

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Estresse psicológico no prognóstico de recidiva pós-operatória das cicatrizes fibroproliferativas”

1. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, intitulado “Estresse psicológico no prognóstico de recidiva das cicatrizes fibroproliferativas no período pós-operatório”, que visa a relacionar aspectos do estresse psicológico com a recidiva (volta) das cicatrizes fibroproliferativas (queloide e cicatriz hipertrófica) após a operação. Você responderá questões sobre a coceira e dor que sente em função das cicatrizes, qualidade de vida, estresse, ansiedade e depressão.
2. Para avaliação da coceira e da dor você terá que dar nota de 0 (zero) a 10 (dez). A nota 0 representará nenhuma coceira ou dor e a nota 10 indicará a coceira ou dor insuportáveis.
3. Os questionários utilizados para análise da qualidade de vida, estresse, ansiedade e depressão serão, respectivamente, questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica-Unifesp, Escala de Estresse Percebido e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD). Você irá ler e analisar todos esses questionários antes de assinar esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
4. Você também terá dosado o hormônio cortisol em sua saliva, através de um algodão que você colocará debaixo da língua. O algodão deverá permanecer na boca por 15 minutos.
5. Por último, você passará pela medição da Resposta Galvânica da Pele, que é uma medida de atividade do sistema nervoso. Para isso, você colocará os dedos indicador e médio sobre um aparelho ligado a um computador.
6. Todas essas avaliações acontecerão um dia antes da operação.
7. Todos os procedimentos citados não causam dor ou qualquer outro desconforto físico.

8. O responsável pela parte médica da pesquisa é o Dr. Bernardo Hochman. Ele fará a sua avaliação antes da cirurgia e, nos 1º, 3º, 6º e 12º meses após a cirurgia, juntamente com a fisioterapeuta Fabianne Magalhães Girardin Pimentel Furtado, para a verificação do aspecto da cicatriz.
9. Você terá acesso, em qualquer etapa do estudo, aos profissionais responsáveis pela pesquisa para o esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a fisioterapeuta Fabianne Magalhães Girardin Pimentel Furtado, que poderá ser encontrada no endereço do Ambulatório Geral de Especialidades do Hospital São Paulo/Unifesp, situado à Rua José de Magalhães, 340 – 1º andar/sala 5, Vila Clementino, ou pelo telefone (11) 5571-6579. Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, (11) 5571-1062, Fax: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br.
10. É garantida a liberdade de retirada deste consentimento a qualquer momento, assim como deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de um eventual tratamento.
11. É garantido o seu direito de estar sempre atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, ou de conhecimentos da pesquisadora.
12. A pesquisa não fornecerá benefícios diretos. Também não há compensação financeira relacionada à participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
13. Em caso de qualquer tipo de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos (com nexos causal comprovado), você terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como a indenizações legalmente estabelecidas.
14. É compromisso da pesquisadora utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
15. Este Termo de Consentimento Livre Esclarecido é restrito somente à análise dos dados coletados.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li descrevendo o estudo “Estresse psicológico no prognóstico de recidiva das cicatrizes fibroproliferativas no período pós-operatório”

Eu discuti com a fisioterapeuta Fabianne Magalhães Girardin Pimentel Furtado a minha decisão de participar desse estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data: ----/----/----

Assinatura do paciente

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data: ----/----/----

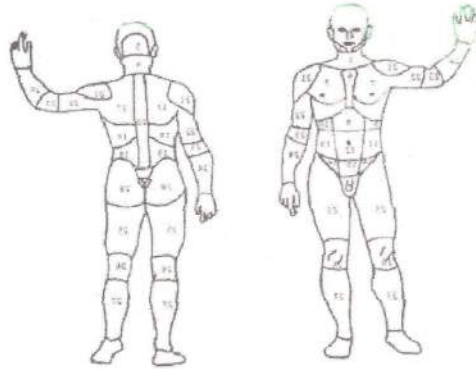
Fabianne Magalhães Girardin Pimentel Furtado

APÊNDICE 5

Questionário de Anamnese

Horário início:											
Ficha clínica											
Identificação											
<p style="text-align: right;">Data:/...../.....</p> <p>Nome:</p> <p>Idade: Data de nascimento: Estado Civil: Profissão:</p> <p>Naturalidade: UF: País:</p> <p>Endereço residencial:</p> <p>Bairro: Cidade: UF: CEP:</p> <p>Tel: (0xx-....) Tel para recados: (0xx-....) recado c/.....</p> <p>Celular: (0xx-....) E-mail:</p> <p>Tipo sanguíneo: MS dominante:</p> <p>Nível sócio-econômico: Data última menstruação:</p> <p>Mini-mental: Fitzpatrick:</p>											
Avaliação Nutricional											
<p>Altura:m</p> <p>Peso: Kg.</p> <p>IMC (peso/altura²):Kg/m²</p> <p>Desnutrição</p> <p>() Não</p> <p>() Sim</p>	<p style="text-align: center;">IMC</p> <p>1. < 18,5= magreza excessiva</p> <p>2. 18,5 - 24,9= eutrofia</p> <p>3. 25,0 - 29,9= sobrepeso</p> <p>4. 30,0 - 34,9= obesidade leve</p> <p>5. 35,0 - 39,9= obesidade moderada</p> <p>6. >40,0= obesidade mórbida</p>	<p style="text-align: center;">Pregas</p> <p>Bíceps:</p> <p>Tríceps:</p> <p>Subescapular:</p> <p>Supraíliaca:</p> <p style="text-align: center;">Circunferências</p> <p>Braço:</p> <p>Quadril:</p> <p>Cintura:</p>									
HMA											
<p>1. Há quanto tempo apareceu o quelóide?</p> <p>2. Causa:</p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <p>a. () Intervenção Cirúrgica</p> <p>Infecção: () Não () Sim</p> <p>Deiscência: () Não () Sim</p> <p>Outra:</p> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <p>c. () Queimadura</p> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> <p>b. () Ferimento Acidental</p> <p>Infecção: () Não () Sim</p> <p>Deiscência: () Não () Sim</p> <p>Outra:</p> </td> <td style="padding: 5px;"> <p>d. () Acne</p> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"> <p>e. () Catapora</p> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"> <p>f. () Brinco/Piercing</p> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;"> <p>g. () Outra</p> </td> </tr> </table>	<p>a. () Intervenção Cirúrgica</p> <p>Infecção: () Não () Sim</p> <p>Deiscência: () Não () Sim</p> <p>Outra:</p>	<p>c. () Queimadura</p>	<p>b. () Ferimento Acidental</p> <p>Infecção: () Não () Sim</p> <p>Deiscência: () Não () Sim</p> <p>Outra:</p>	<p>d. () Acne</p>		<p>e. () Catapora</p>		<p>f. () Brinco/Piercing</p>		<p>g. () Outra</p>
<p>a. () Intervenção Cirúrgica</p> <p>Infecção: () Não () Sim</p> <p>Deiscência: () Não () Sim</p> <p>Outra:</p>	<p>c. () Queimadura</p>										
<p>b. () Ferimento Acidental</p> <p>Infecção: () Não () Sim</p> <p>Deiscência: () Não () Sim</p> <p>Outra:</p>	<p>d. () Acne</p>										
	<p>e. () Catapora</p>										
	<p>f. () Brinco/Piercing</p>										
	<p>g. () Outra</p>										
1											

3. Localização



Classificação
Muir: () I () II () III
Área: -----

4. Tem alguém na família com quelóide?

() Não () Sim Grau de Parentesco: -----

Grau de Parentesco: -----

5. Atualmente o quelóide encontra-se em crescimento?

() Não () Sim

6. Atualmente sente dor, pontada, ferroadada, ardor?

() Não () Sim

Em caso afirmativo, classifique a dor

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Atualmente a lesão está coçando?

() Não () Sim

Em caso afirmativo, classifique a coceira:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. Já realizou algum tratamento?

Não Sim Qual?-----

Há quanto tempo?-----

HPP

1. Tem rinite alérgica?

Não Sim Medicação:-----

2. Tem sinusite crônica?

Não Sim Medicação:-----

3. Tem asma ou bronquite?

Não Sim Medicação:-----

4. Tem qualquer outro tipo de alergia?

Não Sim Ao quê?-----

Medicação:-----

5. Tem hipertensão arterial?

Não Sim Medicação:-----

6. Tem úlcera gástrica ou duodenal?

Não Sim Medicação:-----

7. Tem diabetes?

Não Sim

8. Tem alguma doença na tireóide?

Não Sim Qual?-----

Medicação:-----

9. Já se submeteu a algum tratamento psiquiátrico ou psicológico?

Não Sim Motivo:-----

10. Outra doença sistêmica? Não Sim Qual?-----

MEDICAMENTOS EM USO

1- _____ 3-

2- _____ 4- Anticoncepcional Oral? Sim Não

Atividade Clínica da Lesão

	Atividade (Hiperemia reativa)	
	Presente	Ausente
Lesão		

Fotografia

Panorama: _____

Posicionamento: (F) (P) (O)

Fotograma: ()V ()H

Close: _____

(F) (P) (O)

()V ()H

Parâmetros Clínicos

POSAS
Pontos: _____

Parâmetros Psicofisiológicos

QualiFibro
Físico: ----- Psico: -----

Estresse Percebido
Pontos: _____

HAD - Ansiedade
Pontos: _____

HAD - Depressão
Pontos: _____

Cortisol salivar
Med 1: _____

Horário coleta:

APÊNDICE 6

Modelo da carta enviada aos residentes da Disciplina de Cirurgia Plástica para padronização do procedimento operatório

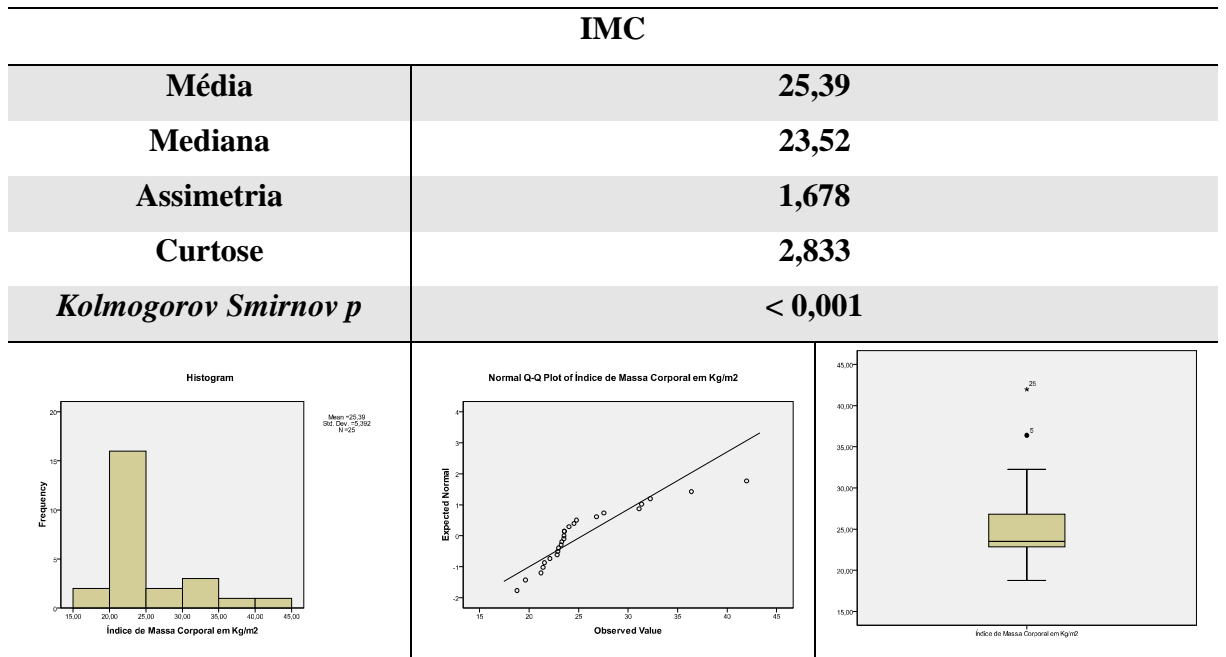
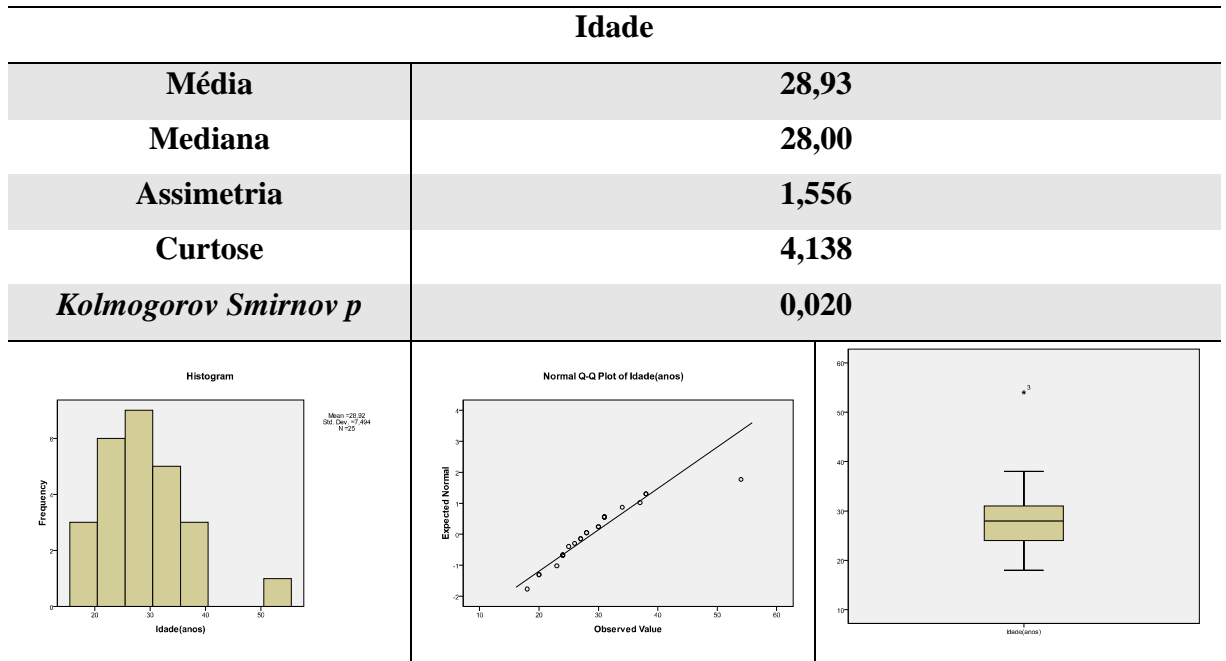
Prezado(a) Residente,

O(A) paciente _____ está sendo incluído(a) em um protocolo que avalia aspectos relacionados à recidiva da lesão. Assim, para fins de padronização operatória, o quelóide deverá ser ressecado em toda profundidade (até que haja ausência macroscópica de tecido fibrótico), com margem lateral de segurança de 2 mm. A sutura no plano tela subcutânea deverá ser realizada com nylon; no plano subdérmico com nylon incolor 4-0; e, no plano cutâneo, com pontos separados, com nylon 4-0 (a ser retirado no 14º dia de PO), evitando tensionar as margens. A cobertura da sutura deverá ser realizada com gaze embebida em solução fisiológica coberta por uma única camada de micropore. Ao final, orientar o paciente a trocar o curativo, diariamente, após o banho. O paciente deverá manter esse procedimento por 3 meses, quando então retornará ao ambulatório para acompanhamento.

Prof. Bernardo Hochman

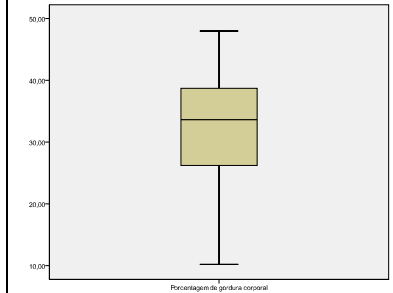
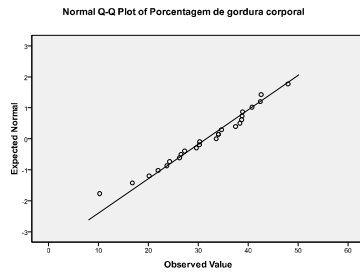
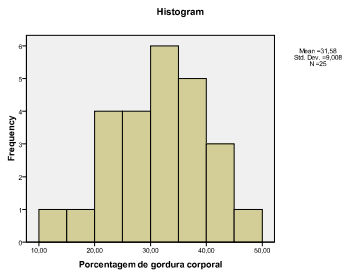
APÊNDICE 8

Análises da distribuição das variáveis quantitativas



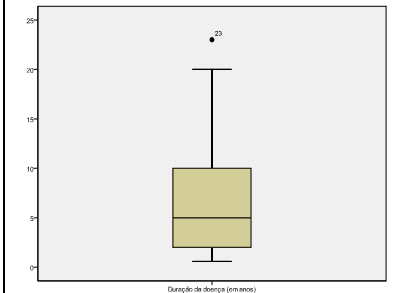
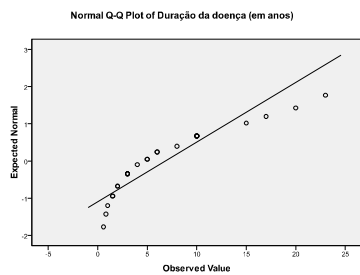
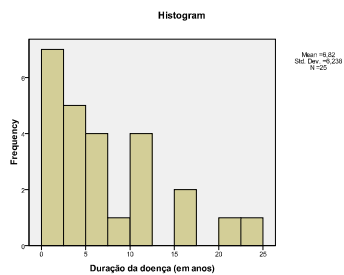
Porcentagem de gordura

Média	31,58
Mediana	33,60
Assimetria	-0,440
Curtose	-0,087
Kolmogorov Smirnov p	0,200



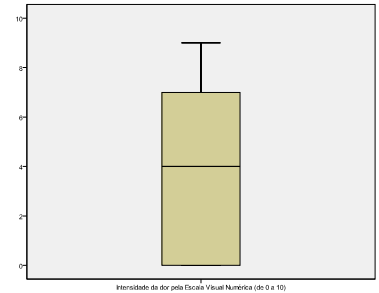
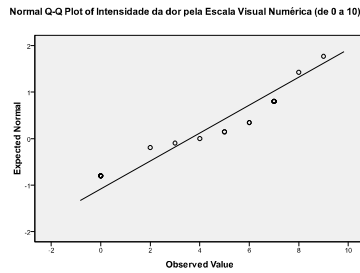
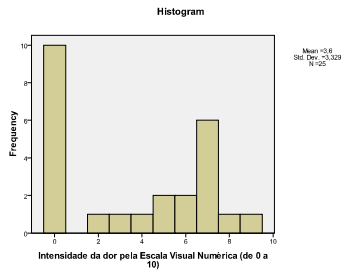
Duração da doença (anos)

Média	6,82
Mediana	5,00
Assimetria	1,274
Curtose	0,897
Kolmogorov Smirnov p	0,018



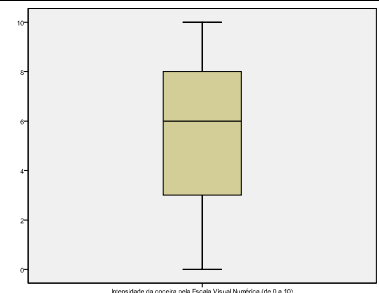
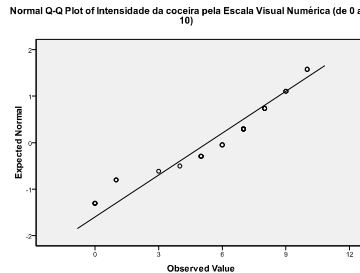
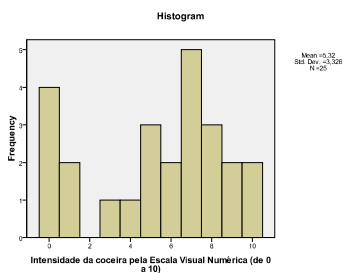
Dor (0 a 10)

Média	3,60
Mediana	4,00
Assimetria	0,05
Curtose	-1,765
Kolmogorov Smirnov p	< 0,001



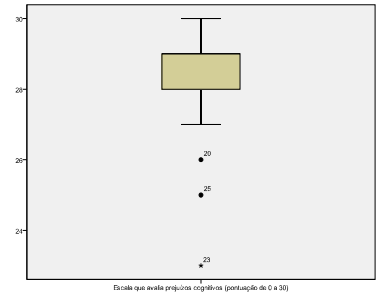
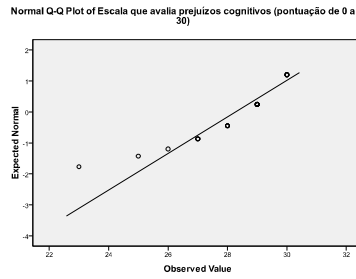
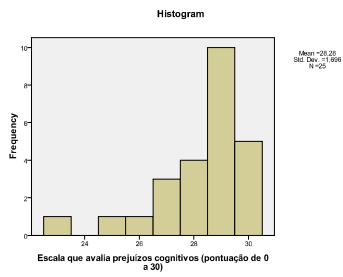
Prurido (0 a 10)

Média	5,32
Mediana	6,00
Assimetria	-0,482
Curtose	-1,029
Kolmogorov Smirnov p	0,051



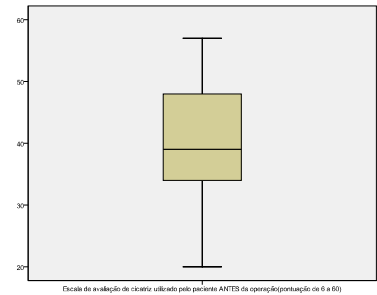
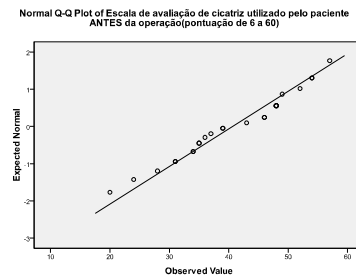
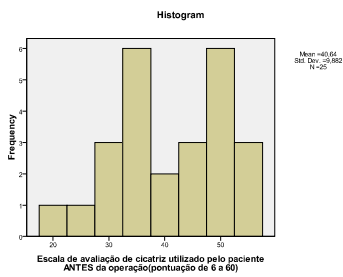
MINI MENTAL (0 a 30)

Média	28,28
Mediana	29,00
Assimetria	-1,592
Curtose	2,888
Kolmogorov Smirnov p	< 0,001



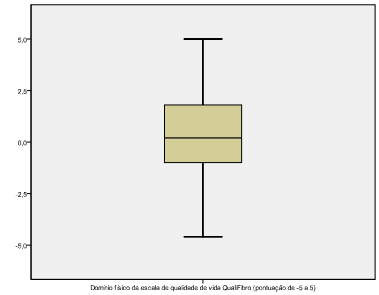
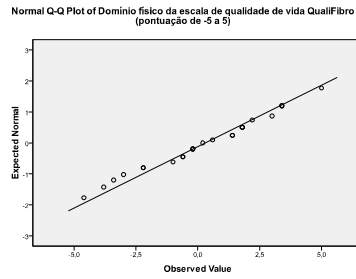
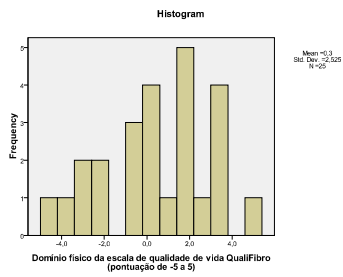
POSAS (0 a 60)

Média	40,64
Mediana	39,00
Assimetria	-0,244
Curtose	-0,733
Kolmogorov Smirnov p	0,177



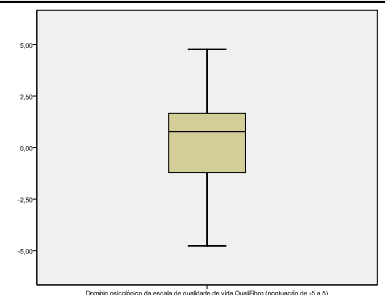
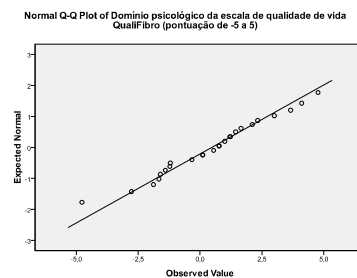
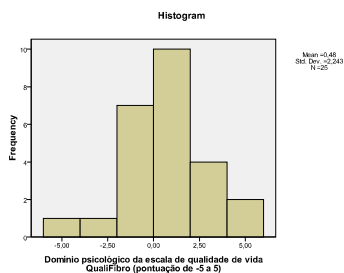
QualiFibro físico (-5 a 5)

Média	0,296
Mediana	0,200
Assimetria	-0,208
Curtose	-0,657
Kolmogorov Smirnov p	0,200



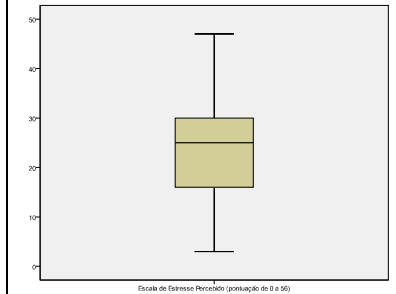
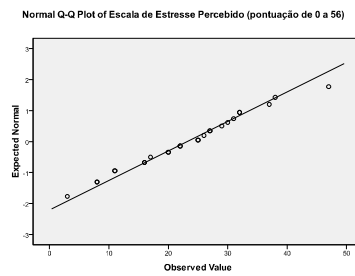
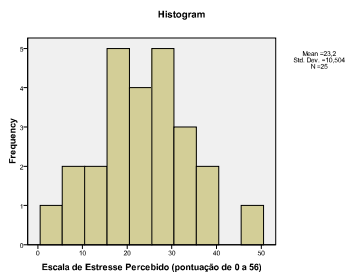
QualiFibro psicológico

Média	0,48
Mediana	0,77
Assimetria	-0,156
Curtose	-0,070
Kolmogorov Smirnov p	0,200



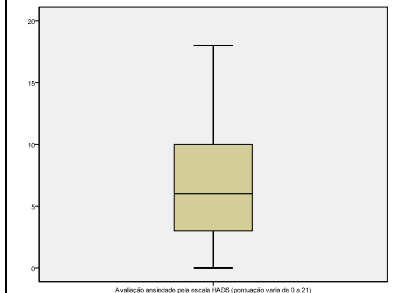
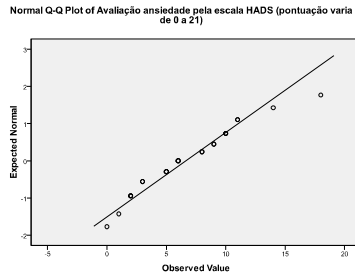
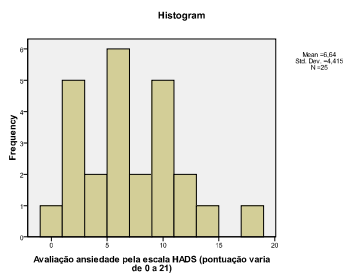
Estresse Percebido (0 a 56)

Média	23,20
Mediana	25,00
Assimetria	0,074
Curtose	-0,121
Kolmogorov Smirnov p	0,200



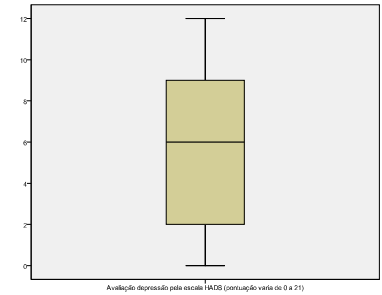
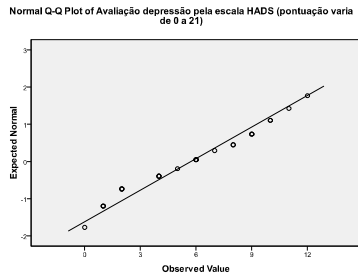
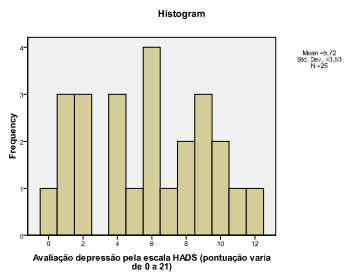
Ansiedade (0 a 21)

Média	6,64
Mediana	6,00
Assimetria	0,628
Curtose	0,241
Kolmogorov Smirnov p	0,200



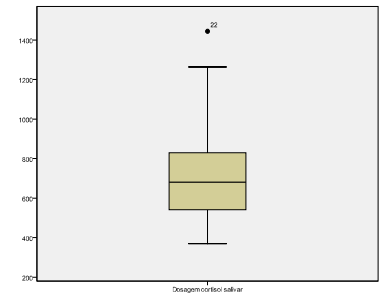
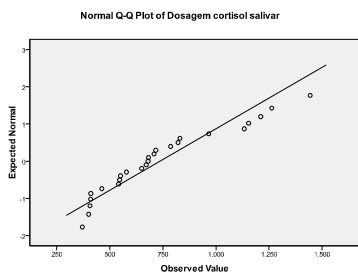
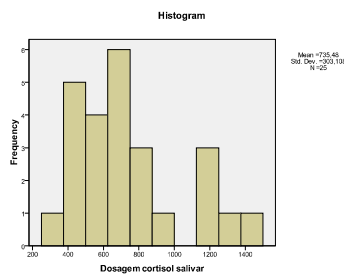
Depressão (0 a 21)

Média	5,72
Mediana	6,00
Assimetria	0,011
Curtose	-1,151
Kolmogorov Smirnov p	0,200



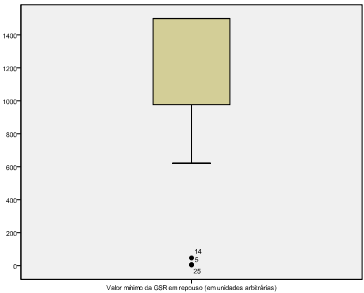
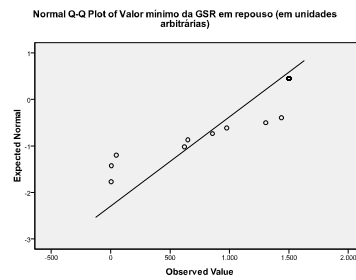
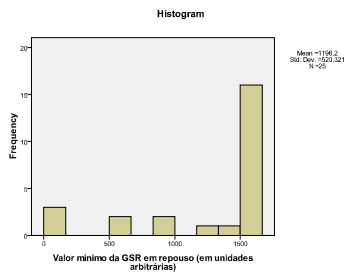
Cortisol

Média	735,48
Mediana	680,00
Assimetria	0,849
Curtose	-0,154
Kolmogorov Smirnov p	0,075



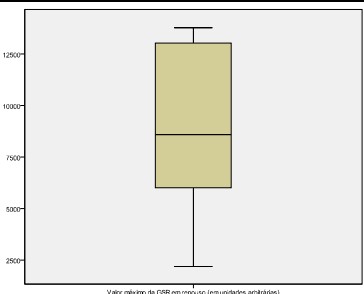
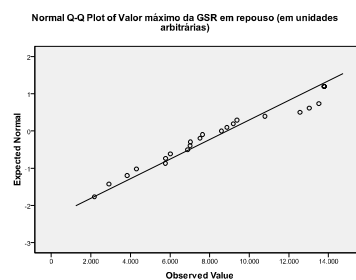
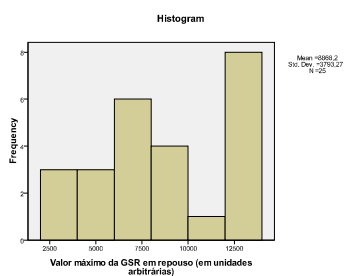
GSR mínima repouso

Média	1196,20
Mediana	1500,00
Assimetria	-1,555
Curtose	1,058
Kolmogorov Smirnov p	<0,001



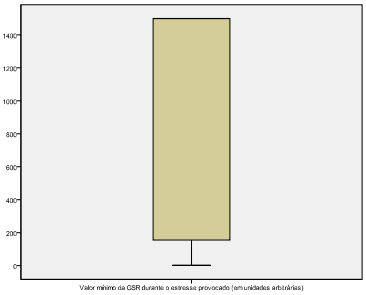
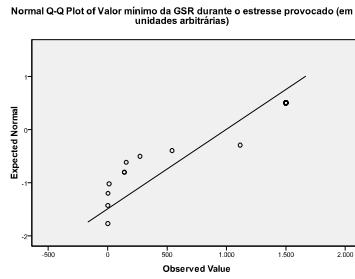
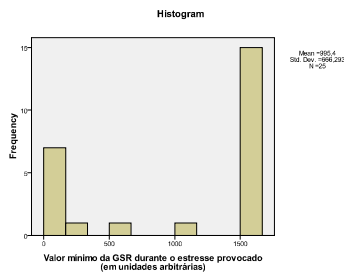
GSR máxima repouso

Média	8868,20
Mediana	8593,00
Assimetria	-0,014
Curtose	-1,214
Kolmogorov Smirnov p	0,125



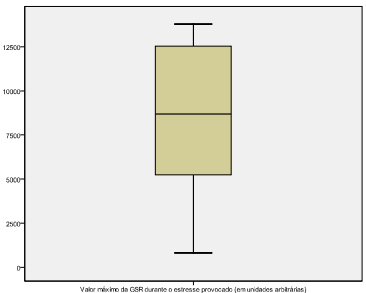
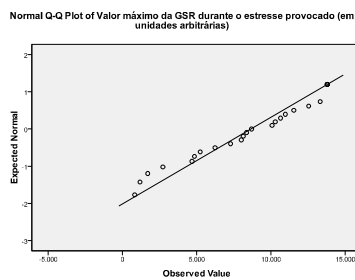
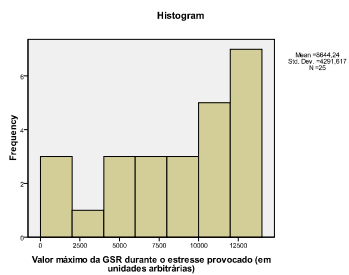
GSR mínima estresse

Média	995,40
Mediana	1500,00
Assimetria	-0,654
Curtose	-1,593
Kolmogorov Smirnov p	< 0,001

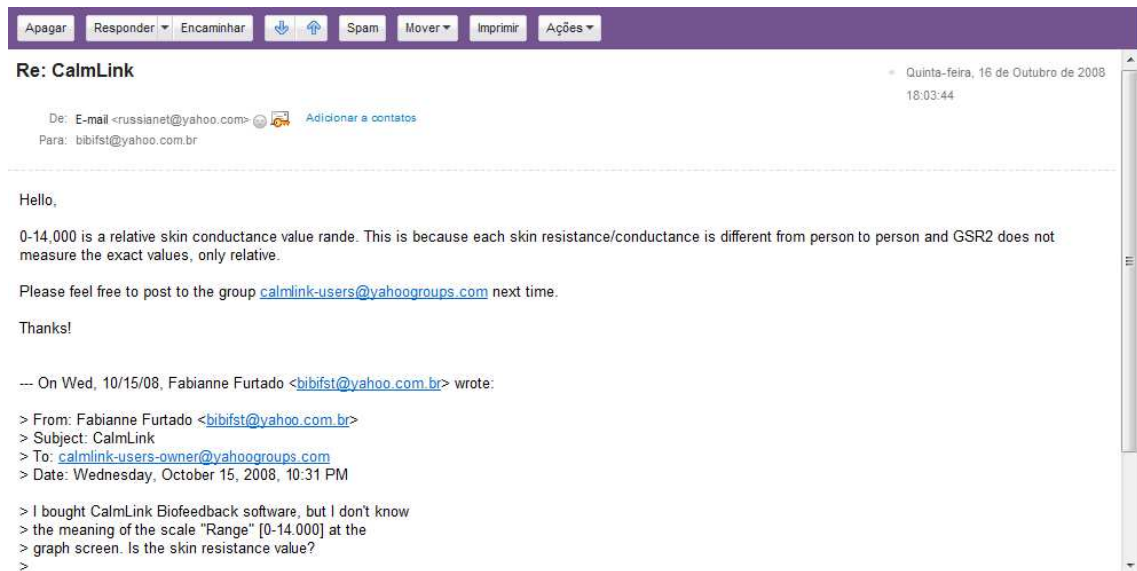


GSR máxima estresse

Média	8644,24
Mediana	8686,00
Assimetria	-0,413
Curtose	-0,991
Kolmogorov Smirnov p	0,200




APÊNDICE 9

**Explicação sobre a unidade de medida do
aparelho de biofeedback GSR2™**

Apagar Responder Encaminhar Spam Mover Imprimir Ações

Re: CalmLink Quinta-feira, 16 de Outubro de 2008
18:03:44

De: E-mail <russianet@yahoo.com>  Adicionar a contatos
Para: bibfst@yahoo.com.br

Hello,

0-14,000 is a relative skin conductance value range. This is because each skin resistance/conductance is different from person to person and GSR2 does not measure the exact values, only relative.

Please feel free to post to the group calmlink-users@yahoogroups.com next time.

Thanks!

--- On Wed, 10/15/08, Fabianne Furtado <bibfst@yahoo.com.br> wrote:

- > From: Fabianne Furtado <bibfst@yahoo.com.br>
- > Subject: CalmLink
- > To: calmlink-users-owner@yahoogroups.com
- > Date: Wednesday, October 15, 2008, 10:31 PM

> I bought CalmLink Biofeedback software, but I don't know
> the meaning of the scale "Range" [0-14.000] at the
> graph screen. Is the skin resistance value?
>

APÊNDICE 10

Características do estresse psicológico de toda a casuística

Variáveis	n(%)
Dor	15 (60,0%)
Intensidade da dor (0 a 10) &	4,0 (0,0 – 7,0)
Prurido	21 (84,0%)
Intensidade do prurido (0 a 10) &	6,0 (3,0 – 8,0)
QualiFibro - Físico(-5 a 5) *	0,3 (2,5)
QualiFibro - Psicológico(-5 a 5) *	0,5 (2,2)
Estresse (0 a 56) *	23 (11,0)
Ansiedade (0 a 21) *	7 (4,0)
Depressão (0 a 21) *	6 (4,0)
Cortisol salivar *	735,5 (303,1)
GSR mínimo basal ^{#&}	1,5 (1,0 - 1,5)
GSR máximo basal ^{#*}	8,9 (3,8)
GSR mínimo sob estresse ^{#&}	1,5 (0,2 - 1,5)
GSR máximo sob estresse ^{#*}	8,6 (4,3)

#: Dados expressos em múltiplos de 1000 unidades arbitrárias;

.*: Dados descritos em média (desvio-padrão)

&: Dados descritos em mediana (intervalo interquartil);

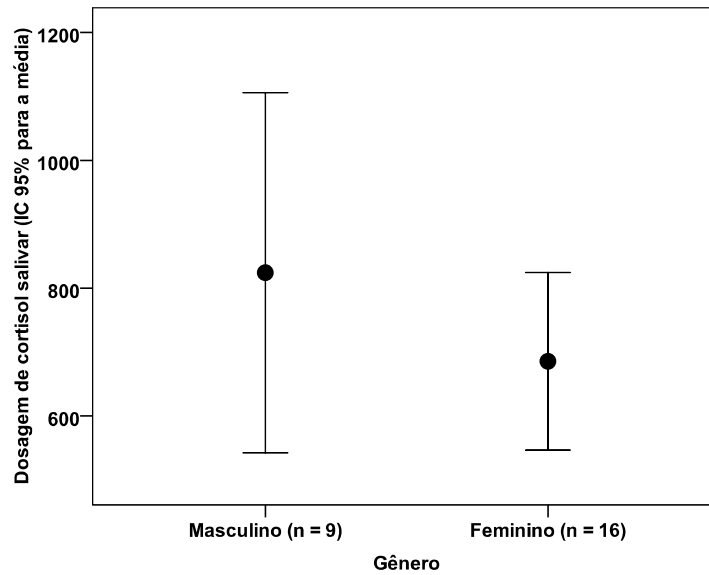
APÊNDICE 11

Quadro-resumo de estudos da literatura que utilizaram a excisão cirúrgica e radioterapia pós-operatória adjuvante no tratamento de quelóides

1º Autor, Ano	Desenho do estudo	Quelóides		Tratamento		Follow-Up	
		Nº	Localização	Irradiação (cGy/nº de frações)	Mínimo (meses)	Definição Clara de Recorrência	Taxa de Recorrência (%)
Cosman, 1961	Retrospectivo	226	Mista	800/4	12	Sim	47
Brown, 1963	Restrospectivo	90	Mista	1500/3	?	Sim	40
Craig, 1965	Prospectivo	16	Mista	800/1	12	Não	13
Hintz, 1973	Retrospectivo	64	Mista	Variável	4	Não	28
Edsmyr, 1973	Prospectivo	108	Mista	Variável	2	Não	20
Inalsingh, 1974	Restrospectivo	501	Mista	Variável	24	Sim	33
Levy, 1976	Retrospectivo	37	Mista	15-1800/5-6	6	Sim	22
Ollstein, 1981	Prospectivo	68	Mista	1500/3	12	Sim	28
Enhamre, 1983	Retrospectivo	62	Mista	Variável	6	Sim	22
Borok, 1988	Retrospectivo	393	Mista	Variável	?	Incerta	2
Sallstrom, 1989	Retrospectivo	117	Mista	1800/3	24	Incerta	8
Kovalic, 1989	Retrospectivo	118	Mista	Variável	18	Não	27
Doornbos, 1990	Retrospectivo	208	Mista	Variável	12	Não	15
Lo, 1990	Retrospectivo	168	Mista	8-15/1	1	Não	18
Ship, 1993	Retrospectivo	11	Mista	1500/3	12	Não	10
Chaudhry, 1994	Retrospectivo	36	Orelha	1800/3	24	Não	8
Duosinmi-Etti, 1994	Retrospectivo	454	Mista	500-1500/1-5	24	Não	7
Norris, 1995	Retrospectivo	34	Mista	Variável	24	Sim	53
Sclafani, 1996	Prospectivo	16	Orelha	700-1000/1	12	Sim	12
Wagner, 2000	Retrospectivo	166	Mista	Variável	?	Não	20
Caccialanza, 2002	Restrospectivo	156	Mista	1500-40000/3-8	6	Não	10,89
Ogawa, 2003	Retrospectivo	147	Mista	1500/3	18	Sim	32
Ragoowansi, 2003	Retrospectivo	80	Mista	1000/1	12	Sim	16
Han, 2004	Prospectivo	65	Mista	2500/5	18	Não	26
van de Kar, 2005	Prospectivo	32	Mista	1200/3-4	12	Sim	72
Narkwong, 2006	Retrospectivo	24	Orelha	1500/3	6	Sim	12,5
Akita, 2007	Prospectivo	28	Mista	1500-3000/5-11	12	Não	21,2
Bischof, 2007	Prospectivo	60	Mista	1200-1800/4-6	10	Sim	15
Speranza, 2008	Retrospectivo	102	Mista	1500/3	6	Não	45,8
Viani, 2009	Retrospectivo	892	Mista	20000/10	61 (média)	Não	12,4

APÊNDICE 12

Níveis de cortisol salivar entre os gêneros



Comparações entre os gêneros quanto à dosagem de cortisol

	Gênero		valor p
	Masculino (n = 9)	Feminino (n = 16)	
Dosagem de cortisol salivar*	824,1 (366,5)	685,6 (260,8)	0,282

*: média (desvio padrão) e teste t de Student.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1

Mini-Exame do Estado Mental (Mini-Mental)

MINI-MENTAL		
Orientação no tempo	Ponto(s) Possível(is)	Ponto(s) Obtido(s)
Em que ano nós estamos?	1	
Em que estação do ano nós estamos?	1	
Em que mês nós estamos?	1	
Em que dia da semana nós estamos?	1	
Em que dia do mês nós estamos?	1	
Orientação no espaço	Ponto(s) Possível(is)	Ponto(s) Obtido(s)
Em que estado nós estamos?	1	
Em que cidade nós estamos?	1	
Em que bairro nós estamos?	1	
O que é este prédio em que estamos?	1	
Em que andar nós estamos?	1	
Memória Imediata	Ponto(s) Possível(is)	Ponto(s) Obtido(s)
Agora, preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o(a) Sr(a) vai repeti-las quando eu terminar. Certo? As palavras são: CARRO [pausa], VASO [pausa], BOLA [pausa]. Agora, repita as palavras para mim.		
Carro	1	
Vaso	1	
Bola	1	
Atenção e cálculo	Ponto(s) Possível(is)	Ponto(s) Obtido(s)
Agora eu gostaria que o(a) Sr(a) subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então, continue subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? [pausa] Vamos começar: quanto é 100 menos 7? [Dê um ponto para cada acerto]. Se não atingir o escore máximo, peça: Solete a palavra MUNDO. Corrija os erros de soletração e então peça: Agora, solete a palavra MUNDO de trás para frente. [Dê um ponto para cada letra na posição correta. Considere o maior resultado]		
100-7= 93 / O	1	
93-7= 86 / D	1	
86-7= 79 / N	1	
79-7= 72 / U	1	
72-7= 65 / M	1	
Memória de Evocação	Ponto(s) Possível(is)	Ponto(s) Obtido(s)
Quais as 3 palavras que eu pedi que o Sr.(a) memorizasse?		
Carro	1	
Vaso	1	
Bola	1	
Linguagem	Ponto(s) Possível(is)	Ponto(s) Possível(is)
Relógio: O que é isso?	1	
Caneta: O que é isso?	1	
Repita: Nem aqui, nem ali, nem lá.	1	
Pegue este papel com a mão direita [pausa]	1	
com as duas mãos dobre-o ao meio uma vez [pausa]	1	
e em seguida jogue-o no chão	1	
Leia e faça o que está escrito no papel: Feche os olhos	1	
Escreva uma frase. Pode ser sobre a temperatura do dia de hoje.	1	
Copie o desenho	1	
Total:	30	

FECHE OS OLHOS



ANEXO 2

Classificação de cor de pele de acordo com os critérios da escala de FITZPATRICK (1988)

CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK

Se você tomar sol ao meio dia no verão, por 60 minutos:

1. Qual a característica da queimadura solar?
 - a. Sempre queima facilmente
 - b. Queima pouco
 - c. Raramente queima
 - d. Nunca queima

2. Como você se bronzeia?
 - a. Nunca se bronzeia
 - b. Bronzeia pouco, com dificuldade
 - c. Bronzeia moderadamente de forma gradual e uniforme (atinge o tom moreno claro)
 - d. Sempre bronzeia bem (atinge o tom moreno médio)
 - e. Bronzeia facilmente de forma profusa (atinge o tom moreno escuro)
 - f. Bronzeia facilmente de forma profusa (atinge o tom negro)

Reatividade da pele à exposição solar e os Fototipos de Fitzpatrick e Patah			
Fototipos	Cor da Pele não Exposta ao Sol	Sensibilidade aos Raios UV	Queimadura solar e Bronzeamento
I	Branca	Muito sensível	Sempre queima facilmente, não apresenta IPD e nunca bronzeia
II	Branca	Muito sensível	Sempre queima facilmente, traço de IPD, bronzeia pouco e com dificuldade
III	Branca	Sensível	Queima pouco, IPD +, bronzeia moderadamente de forma gradual e uniforme (moreno claro)
IV	Moreno Claro	Moderadamente sensível	Queima pouco, IPD ++, bronzeia moderadamente rapidamente (moreno médio)
V	Moreno	Minimamente sensível	Raramente queima, IPD +++, bronzeia muito profusamente (moreno escuro)
VI	Morena Escura ou Negra	Pouco sensível ou insensível	Nunca queima, IPD +++, bronzeia muito profusamente ou já é negro

Nome: Idade:

Nº: Data:

IPD= Immediate Pigment Darkening

ANEXO 3

Critérios de classificação econômica da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa



CRITÉRIO
DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA
BRASIL

ABEP
associação brasileira de empresas de pesquisa

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de "classes sociais". A divisão de mercado definida abaixo é de **classes econômicas**.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	Analfabeto / Até 3ª. Série Fundamental	0
Primário completo / Ginásial incompleto	Até 4ª. Série Fundamental	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	Fundamental completo	2
Colegial completo / Superior incompleto	Médio completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral devemos:

Considerar os seguintes casos

Bem alugado em caráter permanente
Bem emprestado de outro domicílio há mais de 6 meses
Bem quebrado há menos de 6 meses

Não considerar os seguintes casos

Bem emprestado para outro domicílio há mais de 6 meses
Bem quebrado há mais de 6 meses
Bem alugado em caráter eventual
Bem de propriedade de empregados ou pensionistas

Televisores

Considerar apenas os televisores em cores. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.

Rádio

Considerar qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor. Rádios tipo walkman, conjunto 3 em 1 ou microsystems devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais. Não pode ser considerado o rádio de automóvel.

Banheiro

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suite(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Automóvel

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

Empregada doméstica

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas. Note bem: o termo empregados mensalistas se refere aos empregados que trabalham no domicílio de forma permanente e/ou contínua, pelo menos 5 dias por semana, e não ao regime de pagamento do salário.

Máquina de Lavar

Considerar máquina de lavar roupa, somente as máquinas automáticas e/ou semi-automáticas. O tanquinho NÃO deve ser considerado.

Videocassete e/ou DVD

Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.

Geladeira e Freezer

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação será aplicada de forma independente: Havendo geladeira no domicílio, independente da quantidade, serão atribuídos os pontos (4) correspondentes a posse fé geladeira; Se a geladeira tiver um freezer incorporado – 2ª. porta – ou houver no domicílio um freezer independente serão atribuídos os pontos (2) correspondentes ao freezer.

As possibilidades são:

Não possui geladeira nem freezer	0 pt
Possui geladeira simples (não duplex) e não possui freezer	4 pts
Possui geladeira de duas portas e não possui freezer	6 pts
Possui geladeira de duas portas e freezer	6 pts
Possui freezer mas não geladeira (caso raro mas aceitável)	2 pt

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US\$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa). O que esperamos é que os casos incorretamente classificados sejam pouco numerosos, de modo a não distorcer significativamente os resultados de nossa investigação.

Nenhum critério, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmações freqüentes do tipo "... conheço um sujeito que é obviamente classe D, mas pelo critério é classe B..." não invalidam o critério que

é feito para funcionar estatisticamente. Servem porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da conveniência do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas

RENDA FAMILIAR POR CLASSES

Classe	Pontos	Renda média familiar (R\$)	
		2006	2007
A1	42 a 46	10.697	14.250
A2	35 a 41	6.556	7.557
B1	29 a 34	3.913	3.944
B2	23 a 28	2.107	2.256
C1	18 a 22	1.288	1.318
C2	14 a 17	849	861
D	8 a 13	549	573
E	0 a 7	318	329
Total		1.671	1.774

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO POR REGIÃO METROPOLITANA**2006**

CLASSE	Total Brasil	Gde. FORT	Gde. REC	Gde. SALV	Gde. BH	Gde. RJ	Gde. SP	Gde. CUR	Gde. POA	DF
A1	0,61%	0,90%	0,20%	1,00%	0,70%	0,30%	0,55%	0,60%	0,80%	2,20%
A2	4,24%	4,59%	2,59%	3,79%	5,09%	3,44%	4,54%	5,39%	3,29%	6,69%
B1	9,96%	5,59%	7,39%	7,78%	7,19%	9,93%	11,73%	11,78%	9,88%	11,68%
B2	17,36%	9,28%	10,28%	9,98%	14,57%	17,61%	20,16%	20,56%	23,35%	17,47%
C1	21,99%	12,08%	14,87%	14,57%	20,76%	23,15%	24,75%	23,55%	26,05%	21,66%
C2	21,67%	20,36%	23,25%	24,05%	23,65%	24,30%	20,21%	17,86%	19,56%	19,56%
D	21,95%	37,33%	34,43%	33,63%	26,85%	20,41%	16,97%	18,56%	15,47%	19,66%
E	2,21%	9,88%	6,99%	5,19%	1,20%	0,85%	1,10%	1,70%	1,60%	1,10%

2007

CLASSE	Total Brasil	Gde. FORT	Gde. REC	Gde. SALV	Gde. BH	Gde. RJ	Gde. SP	Gde. CUR	Gde. POA	DF
A1	0,72%	0,30%	0,40%	0,20%	0,80%	0,35%	1,05%	1,20%	0,40%	1,30%
A2	3,86%	4,49%	3,39%	3,69%	3,99%	3,04%	3,69%	5,09%	3,49%	8,38%
B1	8,99%	5,19%	5,79%	6,99%	8,88%	7,88%	10,98%	9,38%	9,38%	9,68%
B2	19,30%	7,88%	9,98%	10,48%	17,47%	19,96%	22,41%	24,45%	25,25%	19,86%
C1	22,96%	13,27%	16,57%	19,46%	20,46%	25,50%	24,35%	24,05%	27,64%	22,46%
C2	22,82%	23,15%	28,24%	27,05%	25,15%	25,05%	20,66%	20,36%	18,06%	19,76%
D	19,51%	35,73%	31,14%	28,34%	21,96%	17,56%	15,97%	14,17%	14,07%	17,86%
E	1,84%	9,98%	4,49%	3,79%	1,30%	0,65%	0,90%	1,30%	1,70%	0,70%

ANEXO 4

Patient and Observer Scar Assessment Scale

POSAS

Não, estou sem queixas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sim, a pior imaginável
A cicatriz está doendo?											
A cicatriz está coçando?											
Não, está como pele normal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sim, está muito diferente
A cor da cicatriz está diferente?											
A cicatriz está mais dura?											
A grossura da cicatriz está diferente?											
A cicatriz está irregular?											

Pontuação: _____

ANEXO 5

Instruções para o preenchimento do questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica - Unifesp

- ⇒ Nessa página você encontrará um questionário com 15 itens com os quais você poderá descrever atitudes, comportamentos, pensamentos e sentimentos.

- ⇒ Para cada item, escolha a alternativa que melhor se aplica a você. As seis alternativas possíveis de respostas vão de “completamente falso” a “completamente verdadeiro”.

- ⇒ Sua situação pessoal nem sempre é descrita com total exatidão pelos itens e respostas apresentados, mas, de qualquer forma, você deve marcar com um “X” a resposta que melhor se encaixa a você.

- ⇒ Não há respostas certas ou erradas porque todas as pessoas são diferentes. Lembre-se de que suas respostas não têm que causar a melhor impressão.

- ⇒ Você deve descrever sua realidade de maneira mais precisa possível. Para cada item, marque a resposta que, atualmente, melhor se aplica a você.

ANEXO 6

Instruções para o preenchimento da Escala de Estresse Percebido

- ⇒ As questões nesta escala perguntam sobre seus sentimentos e pensamentos durante o ÚLTIMO MÊS.
- ⇒ Em cada caso, será pedido que você indique quão frequentemente você tem se sentido de uma determinada maneira.
- ⇒ Embora algumas das perguntas sejam parecidas, há diferenças entre elas e você deve analisar cada uma como uma pergunta diferente.
- ⇒ Não tente contar o número de vezes que você se sentiu de uma maneira particular, mas indique a alternativa que lhe pareça a mais próxima.
- ⇒ Para cada pergunta, escolha as seguintes alternativas: Nunca, Quase Nunca, Às vezes, Quase sempre, Sempre.

ANEXO 7

Instruções para o preenchimento da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

- ⇒ Leia todas as frases.

- ⇒ Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA.

- ⇒ Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

- ⇒ Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

ANEXO 8

Questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica - UNIFESP

Questionário QualiFibro/Cirurgia Plástica – UNIFESP

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

Nome: Idade: Data:
 Nº: Escore Fis: Escore Psico:

ANEXO 9

Escala de Estresse Percebido

ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO

Neste último mês, com que frequência...

		Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Sempre
1	Você tem ficado triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente?					
2	Você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes de sua vida?					
3	Você tem se sentido nervoso e estressado?					
4	Você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida?					
5	Você tem sentido que está lidando bem as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida?					
6	Você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?					
7	Você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?					
8	Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?					
9	Você tem conseguido controlar as irritações em sua vida?					
10	Você tem sentido que as coisas estão sob seu controle?					
11	Você tem ficado irritado porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?					
12	Você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?					
13	Você tem conseguido controlar a maneira como gasta seu tempo?					
14	Você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?					

Nome: Idade:

Nº: Escore: Data:

ANEXO 10

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

HAD
ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO – HAD

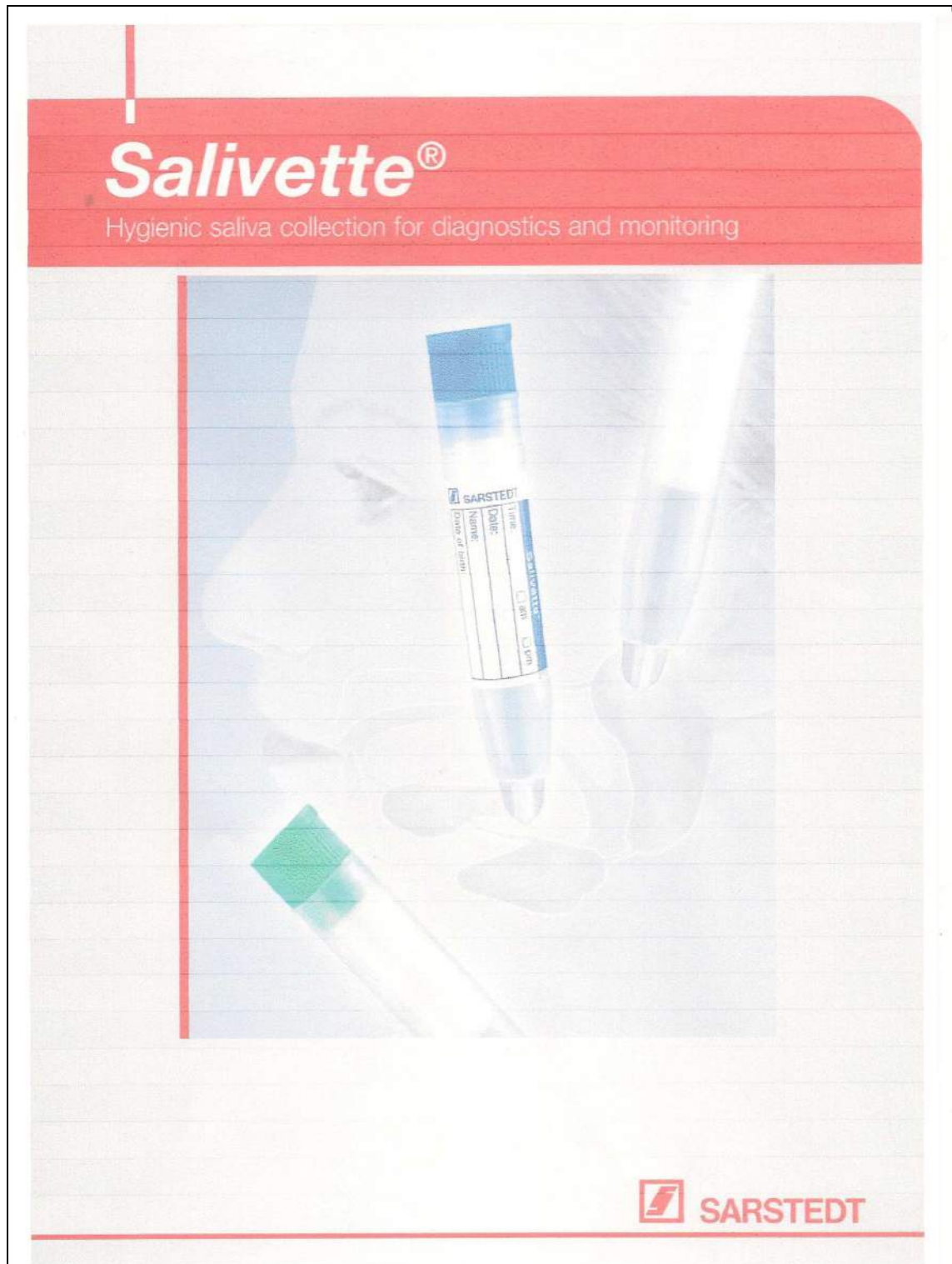
Nome: Data:

<p>A Eu me sinto tenso ou contraído</p> <p>3 () A maior parte do tempo 2 () Boa parte do tempo 1 () De vez em quando 0 () Nunca</p> <p>D Eu ainda sinto gosto (satisfação) pelas mesmas coisas de que costumava gostar</p> <p>0 () Sim, do mesmo jeito que antes 1 () Não tanto quanto antes 2 () Só um pouco 3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> <p>A Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer</p> <p>3 () Sim, de um jeito muito forte 2 () Sim, mas não tão forte 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa 0 () Não sinto nada disso</p> <p>D Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes 1 () Atualmente um pouco menos 2 () Atualmente bem menos 3 () Não consigo mais</p> <p>A Estou com a cabeça cheia de preocupações</p> <p>3 () A maior parte do tempo 2 () Boa parte do tempo 1 () De vez em quando 0 () Raramente</p> <p>D Eu me sinto alegre</p> <p>3 () Nunca 2 () Poucas vezes 1 () Muitas vezes 0 () A maior parte do tempo</p> <p>A Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado</p> <p>0 () Sim, quase sempre 1 () Muitas vezes 2 () Poucas vezes 3 () Nunca</p>	<p>D Estou lento (lento) para pensar e fazer as coisas</p> <p>3 () Quase sempre 2 () Muitas vezes 1 () De vez em quando 0 () Nunca</p> <p>A Tenho uma sensação ruim de medo (como um frio na espinha, ou um aperto no estômago...)</p> <p>0 () Nunca 1 () De vez em quando 2 () Muitas vezes 3 () Quase sempre</p> <p>D Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência</p> <p>3 () Completamente 2 () Não estou mais me cuidando como eu deveria 1 () Talvez não tanto quanto antes 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p> <p>A Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum</p> <p>3 () Sim, demais 2 () Bastante 1 () Um pouco 0 () Não me sinto assim</p> <p>D Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes 1 () Um pouco menos do que antes 2 () Bem menos do que antes 3 () Quase nunca</p> <p>A De repente, tenho a sensação de entrar em pânico</p> <p>3 () A quase todo momento 2 () Várias vezes 1 () De vez em quando 0 () Não sinto isso</p> <p>D Consigo sentir prazer ao assistir a um bom programa de TV, de rádio, ou quando leio alguma coisa</p> <p>0 () Quase sempre 1 () Várias vezes 2 () Poucas vezes 3 () Quase nunca</p>
---	---

12

ANEXO 11

Instruções para o uso do Salivette®



Saliva as a sample material

With the rising diagnostic importance of analytes with rhythmically changing value (e.g. hormones or drugs) it is necessary to easily obtain high quality diagnostic samples.

Several research studies have determined that saliva is effective and useful as a sample material.

The Salivette® provides an optimal method for hygienic collection of saliva. Patients can very easily and independently collect the sample material for daily profiles at home without professional medical assistance.

For saliva collection, the Salivette® is available with different swab options: a plain cotton swab, a cotton swab with citric acid preparation to stimulate salivation, and a synthetic swab specially designed for cortisol determination.

Salivette® – Instructions for use



1 The patient removes the swab from the Salivette® (see Figs. 1 and 2)...



3 ...and places the swab in the mouth and chews it for about 45 seconds to stimulate salivation (see Fig. 3).



4 Now the patient returns the swab with the absorbed saliva to the Salivette® (see Fig. 4)...



5 ...and replaces the stopper (see Fig. 5).



6 Centrifugation for 2 minutes at 1,000 x g yields a clear saliva sample in the conical tube (see Fig. 6).



7 Particles and mucus strands are collected in the specially designed extended tip of the Salivette® tube (see Fig. 7).



8 The closed insert containing the swab is then hygienically disposed. The saliva recovered can now be used for analysis (see Fig. 8).

NEW Salivette® Cortisol

Its crucial clinical significance makes cortisol one of the most important analytes that can be determined from saliva*.

The **Salivette® Cortisol** (Art. No. 51.1534.500) is specially designed for cortisol determination from saliva.

The **blue screw cap** visibly distinguishes the Salivette® Cortisol from the other swab versions.

The printed label provides sufficient writing space for important patient information and collection time.

The Salivette® Cortisol is designed to achieve precise analytical values from **small volumes** and samples with **very low cortisol levels**.

The cortisol recovery rate in the Salivette® Cortisol is proven to be almost 100 %, regardless of the cortisol concentration, the saliva volume or the measuring method applied.

Moreover, the dimensionally stable and **biocompatible synthetic swab** stands out for its superior absorption quality and virtually complete saliva recovery under the recommended centrifugation conditions.

A high saliva recovery rate after centrifugation is an important precondition for reliable analysis of even the smallest saliva volumes. Generally, a sample volume of just 50 µl or less is sufficient for cortisol determination. The average saliva volume usually recovered from adults is 1.1 ± 0.3 ml.



A detailed Evaluation Report is available on request.



Note:

Except for cortisol analysis using the Salivette® Cortisol, the suitability of the Salivettes must always be tested prior to routine determination of saliva analytes.

References

¹ Please find below a selection of reviews (refer to corresponding references):

Vining RF, McGinley RA: Hormones in Saliva, *CRC Crit Rev in Clin Lab Sci* **1986**, 23, 95-146.

Haeckel R, Hänecke P: Application of Saliva for Drug Monitoring - An In Vivo Model for Transmembrane Transport, *Eur J Clin Chem Clin Biochem* **1996**, 34, 171-191.

Kaufmann E, Lamster IB: The Diagnostic Applications of Saliva - A Review, *Crit Rev Oral Biol Med* **2002**, 13, 197-212.

Hodinka RL, Nagashunmugam T, Malamud D: Detection of Human Immunodeficiency Virus Antibodies in Oral Fluids, *Clin Diagn Lab Immun* **1998**, 5, 419-426.

² Kirschbaum C, Hellhammer DH: Salivary Cortisol in Psychoneuroendocrine Research: Recent Developments and Applications, *Psychoneuroendocrinology* **1994**, 19, 313-333.

Hellhammer J, Fries E, Buss C, Engert V, Tuch A, Rutenberg D, Hellhammer D: Effects of Soy Lecithin Phosphatidic Acid and Phosphatidylserine Complex (PAS) on the Endocrine and Psychological Responses to Mental Stress, *Stress* **2004**, 7, 119-126.

Hellhammer J, Hellhammer D: Ein neuer Weg in der Stressdiagnostik: Neuropattern, in: Stubbe H, Follmann W (Hrsg.): Interventionen in der Angewandten Psychologie, Shaker Verlag Aachen, **2004**, S. 19-26.

Ordering information

Order No.	Ø / Length in mm	Description	Packaging
51.1534	97 / 16.8	Cotton swab w/o preparation	100/bag; 500/case
51.1534.001	97 / 16.8	Cotton swab with citric acid preparation	100/bag; 500/case
NEW 51.1534.500	97 / 16.8	Cortisol-Salivette®	100/inner case; 500/case



SARSTEDT AG & Co.
P.O. Box 12 20
D-51582 Nümbrecht
Phone +49 2293 3050
Fax +49 2293 305-122
info@sarstedt.com
www.sarstedt.com

Technical modifications reserved

1856-200-0104-0008

ANEXO 12

Descrição da Análise Radiológica do Lote do [1.2.6.7-3H]Cortisol


CAUTION - RADIOACTIVE MATERIAL

**Radiochemical
batch analysis**

For more radiochemical information visit our website: www.amershambiosciences.com

Amersham Biosciences UK Limited
King of the Langbats Way, Little Chalfont, Bucks HP84 0LN, UK
Tel: +44 (0)1494 433300


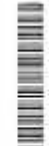
15-7-04



UK Atomic Energy Authority
Licence number LR170920

For safe handling, storage and disposal

[1.2.6.7-³H]Cortisol
Code TRK407
Batch 122
Pack Size 250µCi



ANALYTICAL DATA

Specific activity	2.44 TBq/mmol	66.0 Ci/mmol
	6.64 GBq/mg	179 mg/µmol
Molecular weight	362 (unlabeled)	362 (unlabeled)
Radioactive concentration	37 MBq/µl	1.0 µCi/10µl

Radiochemical purity
by high performance liquid chromatography (HPLC)
on a Hypersil MB3 column using a water/methanol
gradient 98.8 %

Analysed 12th November 2003

Use customers who may wish to analyse this product by other methods not mentioned in the following systems:

- by TLC on silica gel impregnated with silver nitrate as
eluent/methanol (1:1)
- by TLC on silica gel in
dichloroethane:acetic acid (9:1)
- by paper chromatography in Butyl-V[®]

AMERSHAM

All rights reserved. No part of this document may be reproduced without the prior written permission of Amersham Pharmacia Biotech UK. Amersham Pharmacia Biotech UK is a registered trademark of Amersham Pharmacia Biotech UK. Amersham Pharmacia Biotech UK is a registered trademark of Amersham Pharmacia Biotech UK. Amersham Pharmacia Biotech UK is a registered trademark of Amersham Pharmacia Biotech UK.

STABILITY AND STORAGE RECOMMENDATIONS

To minimize decomposition, stocks of 11,2,6,7-³H]Curisol solution at the above radioactive concentration should be stored at -20°C. Under these storage conditions the average rate of decomposition of the product is 0.12% per week, and is not expected to exceed 0.24% per week. However, please note that the decomposition rate of any radiochemical will vary from batch to batch.

The suitable period for this batch may also be extended or reduced, depending on any interim analysis carried out during the normal availability period of the product. The rate of decomposition is likely to be higher than that indicated above in a more concentrated solution, in a different or unpurified solvent or at a solid.

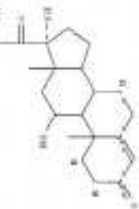
PACKAGING

11,2,6,7-³H]Curisol is supplied in toluene:solvent (9:1 v/v) solution in borosilicate multibose vials with additional screw cap ("Dimple" vial) and sealed under nitrogen.

Users should note that withdrawal of samples by syringe through the rubber septum will damage the PTFE liner. This damage may allow toluene to penetrate the rubber and cause it to become distorted.

The solvent may be removed by directing a gentle stream of nitrogen gas onto the surface of the warmed solution (during this operation the temperature of the solution should not exceed 30°C).

FIGURE 1



11,2,6,7-³H]Curisol is prepared by the partial tritiation of 1,4,6-³progesterone-11β,17α,21-triol-3,20-olone with tritium gas and purified by high performance liquid chromatography (HPLC).

Examination of a typical batch of this compound by tritium nuclear magnetic resonance spectroscopy indicates the following distribution of the label, although batch to batch variation may occur.

Position	1α	1β or 7β	2α or 6α	2β	7α
Percentage	13.3	7.9	39.4	16.7	22.6

TRK407

Safety warnings and precautions

Warning: For research use only. Not recommended or intended for diagnosis of disease in humans or animals. Do not use intentionally or accidentally in humans.

Caution: Radioactive material

Instructions relating to the handling, use, storage and disposal of radioactive materials.

1 Upon receipt, vials or ampoules containing radioactive material must be checked for contamination. All radioactive materials should be stored in specially designated areas and suitable shielding should be used where appropriate. Access to these areas should be restricted to authorized personnel only.

2 Radioactive material should be used by responsible persons only in authorized areas. Care should be taken to prevent ingestion or contact with skin or clothing. Protective clothing, such as laboratory overalls, safety glasses and gloves should be worn whenever radioactive materials are handled. Where this is appropriate, the operator should wear personal dosimeters to measure radiation dose to the body and fingers.

3 No smoking, drinking or eating should be allowed in areas where radioactive materials are used. Avoid actions that could lead to the ingestion of radioactive materials, such as the spitting of radioactive solutions by mouth.

4 Vials containing radioactive materials should not be touched by hand; wear suitable protective gloves as normal practice. Use forceps when handling vials containing hard beta emitters such as phosphorus-32 or gamma emitting labeled compounds. Ampoules likely to contain volatile radioactive components should be opened only in a well ventilated fume cabinet.

5 Work should be carried out on a surface covered with absorbent material or in a trained stop of sufficient capacity to contain any spillage. Working areas should be monitored regularly.

6 Any spills of radioactive material should be cleaned immediately and all contaminated materials should be decontaminated or disposed of as radioactive waste via an authorized route. Contaminated surfaces should be treated with a suitable detergent to remove traces of radioactivity.

7 After use, all unused radioactive materials should be stored in a specifically designated area. Any radioactive product not required or any materials that have come into contact with radioactivity should be disposed of as radioactive waste via an authorized route.

8 Hands should be washed after using radioactive material. Hands and clothing should be washed before leaving the designated area, using appropriate instruments to ensure that no contamination has occurred. If radioactive contamination is detected, hands should be washed again and treatment. Any contamination remaining on hands and clothing must be reported to the responsible person so that suitable remedial action can be taken.

9. **STATE RESPONSIBILITY ORGANIZATION AND AGENCIES CONTACT IT APPROPRIATE TO HAVE ADDITIONAL CONTROL DURING PREGNANCY.** Users should check local regulations.

Most countries have legislation governing the handling, use, storage, disposal and transportation of radioactive materials. The instructions set out above complement local regulations in order of priority. Such regulations may require that a person be authorized to increase radiological protection. Users of radioactive products must make themselves aware of and observe local regulations or codes of practice which relate to such matters.

ANEXO 13

Manual do *CalmLink Biofeedback Software* GSR2™

CalmLink Biofeedback Software
GSR2* Computer Interface
User's Manual

© 1999-2004 BiofeedbackZone.com, Web Ideas International, Company, All Rights Reserved
* GSR2 is a Registered Trademark of Thought Technology Ltd. * Calmlink copyright Mindgrowth.com

BiofeedbackZone.com
<http://www.BiofeedbackZone.com>
Mindgrowth.com
<http://Mindgrowth.com>

Revision History

REVISION	DATE	CHANGES	AUTHOR
1.0	08/03/03	Original	GK
1.1	08/11/03	Software Release 1.0	VT
1.2	11/20/03	Software Release 1.1	VT
1.3	03/16/04	Software Release 1.2: Added additional features section	VT

Table of Contents

TABLE OF CONTENTS	2
1. INTRODUCTION	4
1.1. OUR AGE OF STRESS	4
1.2. BODY LANGUAGE	4
1.3. BIOFEEDBACK EXPLAINED	4
1.4. LISTEN TO YOUR SKIN	4
2. SYSTEM REQUIREMENTS	5
2.1. COMPUTER HARDWARE REQUIREMENTS	5
2.2. COMPUTER SOFTWARE REQUIREMENTS	5
2.3. BIOFEEDBACK HARDWARE REQUIREMENTS	5
3. SOFTWARE INSTALLATION	6
3.1. INSTALLING CALMLINK SOFTWARE FROM CD-ROM	6
4. GETTING STARTED	6
4.1. CONVENTIONS IN THIS MANUAL	6
4.2. GSR2 - TEST THE BATTERY	6
4.3. CONNECTING THE GSR2 TO THE COMPUTER	6
5. TEMPERATURE CAPABILITY	6
5.1. PERFORMING TEMPERATURE BIOFEEDBACK	7
6. MAIN WINDOW SCREEN	8
6.1. FILE MENU	9
6.2. VIEW MENU	9
6.3. DATA MENU	9
6.4. HELP MENU	9
6.5. TOOLBAR	9
7. SETTING GSR2 / CALMLINK - OUT OF RANGE (OOR)	10
7.1. FIRST TIME USER	10
7.2. RESET OUT OF RANGE (OOR) DURING SESSIONS	11
8. GRAPH	11
8.1. FILE MENU	12
8.2. VIEW MENU	12
8.3. GRAPH MENU	13
8.4. SOUND MENU	15
8.5. HELP MENU	15

8.6.	COOL BAR TOOLBAR	15
8.7.	ADDITIONAL FEATURES	16
9.	GAME	17
9.1.	MENU BAR	18
10.	ANIMATION	18
10.1.	CHOICE OF ANIMATIONS	18
11.	FREQUENTLY ASKED QUESTIONS (FAQ)	19
1.	WHY IS THERE SO MUCH CHANGE AT THE BEGINNING OF A SESSION?	19
2.	CAN I LEAVE THE CALMLINK WIRE CONNECTED TO THE COMPUTER WHEN NOT IN USE?	19
3.	CAN I LEAVE THE GSR2 CONNECTED TO THE COMPUTER WHEN NOT IN USE?	19
4.	CAN I USE CALMLINK WITH THE GSR/TEMP2X TEMPERATURE PROBE TO DO TEMPERATURE BIOFEEDBACK?	19
5.	CAN I GET ONLINE HELP	19

1. Introduction

1.1. Our Age of Stress

It is ironic that today, when technology and science have provided our society with so much, when so many of us eat better, live better, enjoy so much leisure and comfort more than any other people in history, we suffer from such widespread stress and tension.

Unless we live protected lives as virtual hermits on some island paradise, stress is very much with us – unfortunately for many far too much. The dangers of excessive stress to our mental and physical health are well documented, the all-too-frequent answer being a reliance on alcohol or tranquilizing drugs. Fortunately, people are seeking new ways to cope, and are making everything from active sports to personal development programs, mediation and biofeedback training part of their everyday routines.

The ability to calm down and relax deeply is a powerful antidote to the effects of stress. The problem is that although all of us are born with this ability, it's something we often have to re-learn.

1.2. Body Language

When you're under extreme stress, your body copes in ways that are very noticeable. Your heart pounds, your hands perspire, muscles tense up, and extra adrenaline is released.

But not all stress is so extreme. Unfortunately, what really wear us down are lower levels of stress that occur constantly and that most of us accept as inevitable. Our bodies respond to this type of stress with much lower signals that mostly go unheeded. Now, biofeedback is enabling us to observe and modify these signals.

1.3. Biofeedback Explained

Biofeedback is an exciting field that combines physiology and psychology. The biofeedback techniques use electronics to detect and amplify internal body activities too subtle for normal awareness.

Once you are able to observe these activities, you can then try to modify them. Because you learn immediately whether you have succeeded or not, you can gradually teach yourself to produce the desired results.

1.4. Listen to you skin

One of the principle ways your body reacts to tension and stress is through your skin and what scientists call galvanic skin resistance.

This galvanic skin resistance, or GSR, is a reflection of variations in your sweat gland activity and pore size, both of which are controlled by the sympathetic nervous system. When you become excited, frightened or disturbed to any degree, the system activates chemical and physical changes all through your body. Your GSR level also changes.

Your skin resistance increases when you are calm and relaxed. When you tense up even slightly, your skin resistance decreases.

By letting you hear those increases and decreases; the GSR2 monitor can give you new awareness of the internal stat of your mind and body and help you develop the ability to control tension and stress.

The preceding section is an excerpt from the GSR2 manual.

2. System Requirements

2.1. Computer Hardware Requirements

- IBM PC compatible computer. Pentium 1 or later. A Pentium-IV 1.7GHz processor is recommended.
- Sound Blaster compatible sound card with a microphone input jack
- At least 256-color monitor, minimal resolution 800x600.
- Mouse/keyboard
- At least 10Mb of free space on a hard drive
- 128 Mb or RAM (256Mb or more recommended)
- CD Rom player 24X or greater (for installation from CD-ROM disk)

2.2. Computer Software Requirements:

- Microsoft Windows 98, 98SE, ME, 2000 or XP Operating System

2.3. Biofeedback Hardware Requirements:

- Thought Technology GSR2 or GSR/Temp2X.
- CalmLink Cable

3. Software Installation

3.1. Installing CalmLink Software from CD-ROM

Insert the CD into your CD-ROM drive. The CalmLink setup program should run automatically. If it does not, double-click on the SETUP.EXE icon from your Windows Explorer application on CD-ROM drive.

The SETUP program installs all necessary files and creates a program group for you so you can start up the program by simply clicking on an icon from within the program manager. The default installation directory is C:\Program Files\CalmLink]

You can also add a CalmLink desktop icon to your desktop when installing CalmLink. Or at any time by going to Start / Programs / CalmLink; right click mouse then left click Shortcut.

4. Getting Started

4.1. Conventions in this Manual

The following conventions have been used in this manual.

There are screens for the main sections. Sub-screens are shown to clarify complicated screens

Notes and Tips are in italics.

4.2. GSR2 - Test the battery.

If you have not changed the battery in your GSR2 for 6 months or more it is suggested that you check the battery and change it if necessary before using CalmLink.

4.3. Connecting the GSR2 to the Computer

The CalmLink cable has a stereo jack at each end. They are of slightly different sizes (2.5 mm and 3.5mm).

Insert the smaller plug on the connector cable to the output jack of the GSR2 (the smaller, front Jack). Insert the other jack (3.5mm) into the Microphone input jack on your computer. Typically this jack is next to the external speaker output jack on the back of your computer. See your computer manual for additional information.

5. Temperature Capability

CalmLink is designed primarily for use with the GSR2 to do Galvanic Skin Resistance biofeedback. The GSR2 also has the capability of doing temperature biofeedback with the temperature probe (included with the GSR/Temp2X).

5.1. Performing Temperature Biofeedback

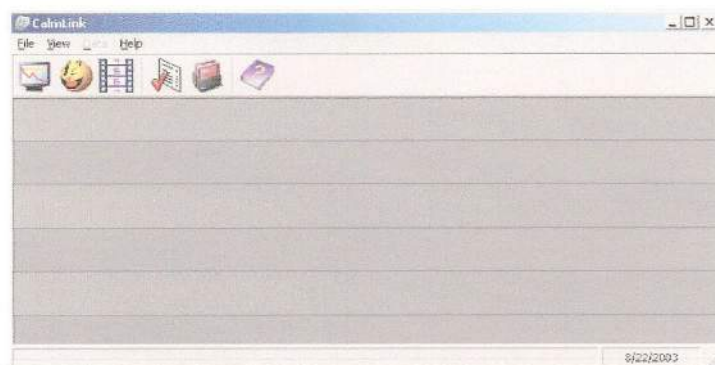
Temperature biofeedback with the GSR2 and CalmLink is nearly identical to doing GSR biofeedback. Follow the instructions for GSR2 biofeedback, with the following changes. Do not put your fingers on the built in GSR electrodes or use the remote GSR electrodes. Instead, plug in the temperature probe and attach to your finger in the regular manner. Follow the instructions for getting “in range”.

Note: The tone and graph line will fall as temperature rises. This follows the tone down/line down protocol for positive biofeedback performance.

The change is relative to your starting temperature. For absolute change use a thermometer to give the absolute before and after temperatures.

All other features act the same as with GSR feedback.

6. Main window screen



Item	Description
File Menu	Start with... (Graph, Game, Animation), Edit Configuration, Exit
View Menu	Toolbar, Status Bar, Options
Data Menu	Session Data, Data Analysis and Open Report
Help	Contains Help Menu, Contents, Search For Help on... About CalmLink
Graph Icon	Starts Session with Graph
Game Icon (Winking Sun)	Starts Session with Game
Animation Icon (Film Strip)	Starts Session with Animation
Options Icon (Check List)	Opens options Dialog box Preferences, Sound, Graph, Markers, Device
Session Data Icon	Opens session data Dialog box Session data, create report
Help	Help menu

6.1. File Menu

File / Start with/ Choice to start with graph, game or animation

Note: In all feedback modes (graph, animation, and games) the Check Device Pop-Up Window appears after you click on the choice of modality (graph etc.). Follow the directions in the Pop-Up menu to set CalmLink in the useable range. See 6.1 –First Time User.

Edit Configuration

Opens Dialog box for custom configuration. You can name the individual configurations and save them.

Exit

Closes program.

6.2. View Menu

Submenu contains Tool Bar and Status Bar check boxes and Options pop-up window.

Options

The Options Dialog box includes:

User defined default settings for: Settings of graph, game and animation.

Sound. Set sound default setting.

Graph. Default settings for: colors and screen trace time.

Markers. Name the 9 markers available for the graph. Highlight the marker you wish to rename and type in the new name. When all changes have been made click Apply then OK.

6.3. Data Menu

Session Data, Data Analysis and Open Report.

Save Data export it and write notes on your sessions.

6.4. Help Menu

Contains the Help Menu, Help Contents, Search for Help, and about CalmLink.

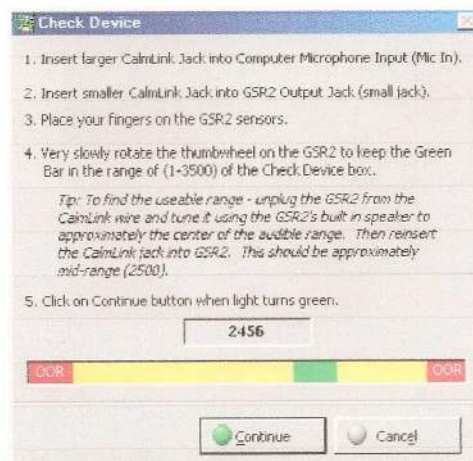
6.5. Toolbar

Icons to start the session with: Graph (graph icon); Game (Winking Sun); Film Strip (Animation).

- Options Dialog Box

- Data Dialog Box
- Help Menu

7. Setting GSR2 / CalmLink - Out of Range (OOR)



7.1. First time user

After opening the program and choosing a feedback modality (graph, game or animation) the “check device” box appears. You must set the level on the GSR2 within the useable frequency range using the thumbwheel on the GSR2.

The simplest way:

- Plug the connector cable into the computer and the GSR2.
- Then unplug the GSR2.
- With your fingers on the GSR2 sensors, listen to the sound from the GSR2’s built-in speaker. For the default program – Pentium 4. Tune the sound to the very top of the audible range. For the Pentium 3 version - tune it into the middle of the audible range (approximately).
- Plug the CalmLink jack back into the GSR2.
- Wait at least 2 full seconds while the computer processes the signal.

Note:

1. We recommend the first time you use CalmLink you begin in Graph mode. When you are comfortable with the program try the animations and game.
2. Depending on your computer and soundcard specifications it can take the program a few seconds to process the signal. Once you are in range the green continue light will show (see diagram). Click on continue. The program will start with the modality you have chosen.
We recommend you begin with the Graph modality in your first few sessions with CalmLink.

Tip: The first time you use the program it may require some experimentation to set the tone in the useable range.

7.2. Reset Out of Range (OOR) During Sessions

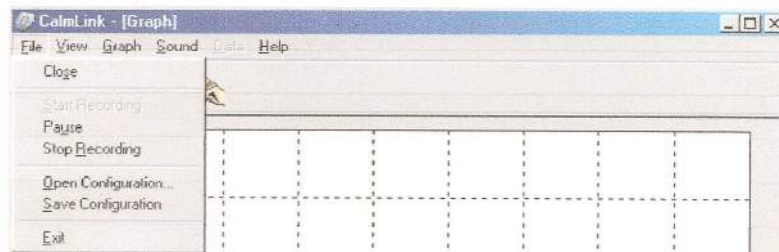
Depending on a number of factors (skin type, stress level, caffeine intake, etc.) you may go OOR one or more times during a relaxation session. This typically happens in the first few minutes of a session while you are setting your base level and beginning your relaxation program

Tip: When using the program you may go above or below the useable (audible) range. If you went off at the top, turn the thumbwheel clockwise 1/8 inch to get back into range. If you were at the bottom of the range and go OOR, turn the thumbwheel counter clockwise to get back into range. Wait a full 2 seconds before turning the wheel an additional 1/8".
If you cannot get back into range unplug the GSR2 and "tune" it to the mid-audible range using the GSR2's built in speaker. Then re-plug in CalmLink cable.

8. Graph

Use either: File / Start with... / Graph, or click on the graph icon on the toolbar. The program will load the graph and pop up the Check Device Screen. After you have centered the signal the graph will load with the default settings.

Note: The Windows protocol allows many of the same commands to be accessed through the menu or by clicking on specific icons.

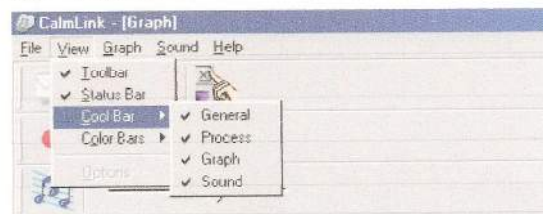


8.1. File Menu

Contains: Close; Start Recording; Pause; Stop; Open Configuration; Save Configuration; Exit.

Close	Closes the session, returns to main menu
Start Recording	Begins recording the session <i>Note: Sessions begin automatically. You must restart a session by clicking on start if you want to save the data at the end of the session.</i>
Pause	Pauses the session.
Stop	Stops the session. <i>Note: If you started the session with Start Recording you will now be prompted to save the session. You can save the session or click on close.</i>
Open Configuration	Opens the configuration Dialog box.
Save Configuration	Save the new configuration
Exit	Exit the program.

8.2. View Menu



Includes Toolbar and Status Bar checkboxes and Cool Bars and Color Bars drop down lists.

Toolbar Checkbox

Check on/off to insert toolbars above graph. There are 4 toolbars (coolbars) available and they are chosen first as click boxes from the Cool Bars Toolbox drop down list.

Status Bar

Check on to insert status bar at bottom of graph. The status bar contains:

1. The point on the range (vertical) axis, as a digital number;
2. The legends: C for center, I (increased) range; O (decrease) range. By pressing the C key the plot centers in the middle of the screen. Press the "I" key to zoom in, magnifying the change in

skin resistance (relaxation). Press the “O” key to zoom out and minimize the sensitivity of the graph.

3. The date.

Cool Bars Toolbar

The Cool Bar toolbar has many useful items to customize and enhance your graph. There are 4 separate toolbars available as click on choices in View Menu / Cool Bars

1. General Coolbar: Choice of graph, game or animation.
2. Process Coolbar: Start, Stop, Pause buttons.
3. Sound Coolbar: Choice of sound options
4. Graph Coolbar: Graph specific buttons and drop down boxes to customize the graph. They are explained separately. Section - 7.6 Graph Toolbars.

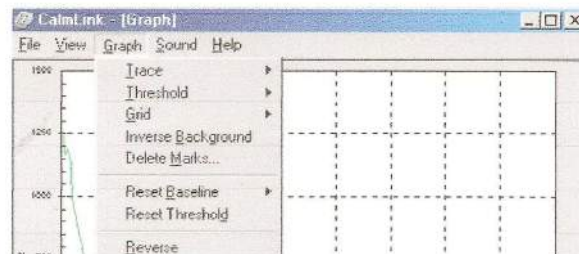
Color Bars

The Color Bar shows two check boxes: Gradient and Spectrum. The two color bars are at the bottom of your screen. Both show the changing relaxation level as changes in color. Gradient - as changing hues within one color. Spectrum – as changes in a rainbow of color.

Note: In regular mode both these horizontal bars shrink left as you relax. In reverse they fill right as you relax.

8.3. Graph Menu

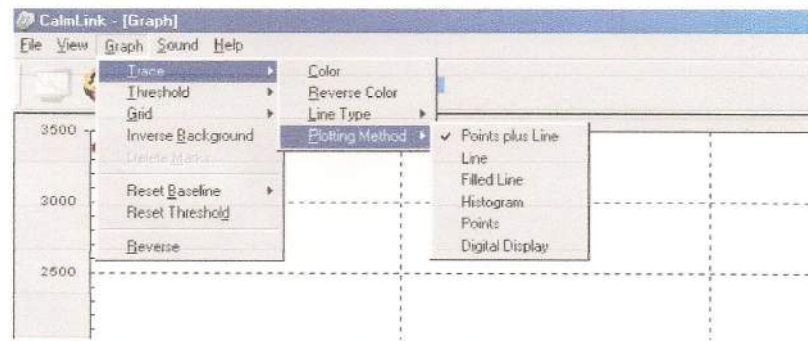
The features on this menu can also be accessed from Graph Coolbar.



Note: This is one of the most useful sections. Use it to customize the look of your graph. Colors, line thickness and grid lines are just a few of the features that can be customized.

Trace

This feature allows you to specify: colors and thickness of lines, reverse color and plotting method of the graph.



Note: Example of the multiple choices available in graph mode.

Submenus include:

Color: Opens the color Dialog box.

Reverse Color: Reverse the feedback in the spectrum and gradient horizontal bars. I.e. fills right as you relax,

Line Type: Thin, medium and thick lines

Plotting Method: Choice of points plus line, line, filled line, etc..

Threshold: Chose the color and line type of the threshold line.

Threshold

Choose the line type and color of the threshold line.

Grid

Chose grid lines: none; dot; dash; thin or thick

Inverse Background

Reverses the color of the background – black and white

Delete Marks

Opens delete marks Dialog box. Delete any or all Markers.

Reset Baseline

Includes Reset Baseline; Zoom In; Zoom Out and Full Range

Changes the range (vertical axis) of the screen. Increase or reduce the amount of change shown on the screen.

Tip: Begin with the full range (0-3500 Pent3) or (0-7500 Pent4). Then zoom in as you relax to observe smaller changes in your relaxation level. Press the F key to return to full range.

Note: The range numbers show relative change, not absolute skin resistance. The important aspect is the positive (i.e. downward) change on the graph and success in reducing stress levels in each session.

Resets the threshold line

Resets the threshold line to approximately the center of the graph screen.

Note: You can also move the threshold line manually. Move the mouse-cursor over the line. The cursor change to an up/down mark, left click & hold, then move up/down.

Normal or Reverse

Reverses the feedback format for the gradient and spectrum bars. In normal mode they shrink to the left as you relax, in reverse mode they fill right as you relax.

8.4. Sound Menu

Turns sound On / Off

8.5. Help Menu

Help menu and index.

8.6. Cool Bar Toolbar



The toolbar contains the 4 Coolbars, shown here on 2 lines.

Line 1: General; Process and Sound Coolbars.

Line 2: Graph Coolbar

The General Coolbar

Choose between graph, game, animation and stop recording.

Process Coolbar

Start recording; Stop recording and Pause recording

Sound Coolbar

Sound on off, choice of instrument drop down list, volume slider.

Graph Toolbar

Set the color for trace line; reverse; threshold line; and inverse background.

Line Type. Set the trace line thickness

Threshold Line Type. Set the color for the threshold line. Thin, medium, thick or hide.

Reverse icon. Reverse the feedback in the spectrum and gradient horizontal bars.

Zoom in (microscope icon). Zoom in, out, etc.

Threshold number

Baseline number

Upper value number

Plot line drop down list

Time line slider

Tip: you can set the time line (horizontal axis) from 1 minute to 30 minutes. Just move cursor over slider and drag left/right.

Note: Time on the horizontal (X axis) is marked in minutes. Depending on your computers speed and components the actual time to cover "one minute" on the X axis may take more than one minute. This does not affect the program's sensitivity or usability

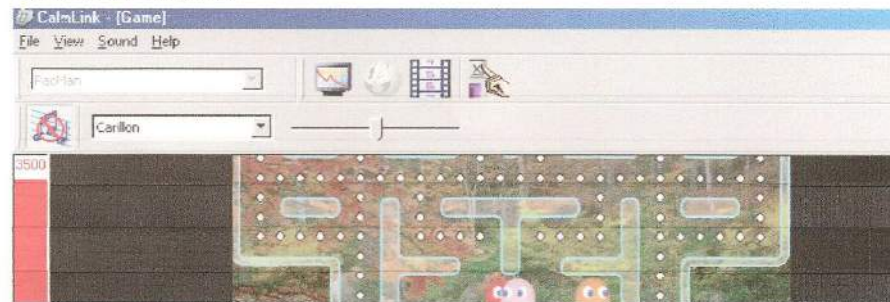
8.7. Additional Features

The following features are available in Graph mode. Please press the key indicated to access the feature. It is not case sensitive.

1. Print Current Graph Screen. Press the P key.
2. To see full screen. Press the F key.
3. To export data points. Press the D key. This feature will be of most interest to researchers, and students. You can export the list of data points and time to either a Word document or Excel spreadsheet. The latter will allow for statistical examination.
4. To see the screen in Black and White. Press the S key. Useful for laptop computers.
5. To export the bitmap to printer or a file. Press the X key.

9. Game

Start the Pacman style game from the main window either File/Start Session With/Game or click on the Game icon (winking sun).



How to Play

For those too young to remember the introduction of Pacman in the 1970's it was a revolution in game playing and an obsession for some.

The game is played with the up/down left/right keys. The object is to move the little yellow icon around the maze "eating" the white dots and red "cherries" while avoiding being eaten by the ghost figures. After going over the cherries Pacman can turn and eat the ghosts for a period of time. While the ghosts are blue you can eat them for points. As the ghosts return to their regular color they go back to chasing you!

Points are earned by "eating" the white dots, cherries and the ghosts when they are blue. You get 3 "lives" per game. At the end of the game your points show on a Dialog box and you can name the session and save. You can view the changes in GSR data thru the data option in the main program.

The changes in GSR are shown by the red bar graph on the left of the screen. If you go out of range during a game the reset box pops and the game is frozen while you reset the frequency (thumbwheel).

The game uses speed change to enhance relaxation under pressure. As the stress level increase (red bar rising), the game increases speed. As you consciously relax the game slows down and becomes easier.

Tip: If you find the gaming going to fast to relax reset the baseline lower to slow down the game. If you plan to view the data results later click on one of the marker keys (number keys 1-9) to show a change in baseline.

Tip: If part of the game is "cut of", hide the toolbars and Status Bar. (View/Toolbar; View/Status Bar press on/off).

Note: If the reading on the red bar goes off the screen press the C to center and press the O key a few times to increase the scale showing.

9.1. Menu Bar

The menu bar contains the basic commands used in other sections of the program.

10. Animation



The animation screen is similar to the Game screen. The menu bar contains the same as Game but includes a choice of animations rather than games. The changes in relaxation are shown on the bar graph on the left side.

There are 23 different tunes available as background music to aid relaxation.

10.1. Choice of Animations

There is a number of Animations available in the program to enhance and foster stress reduction during the relaxation period. You can add additional animations created in Windows AVI format by placing them into the Animations folder located in C:\Program Files\CalmLink. Please visit the discussion forums on how to create custom animations for CalmLink.

In all of them, the changing levels of relaxation are shown by the changing bar graph on the left of the screen and pleasant changes in the animations.

Note: The picture cycles through a series of changes then returns to the first scene and repeats as you relax or become tenser.

Animations used with the permission of Thought Technology Ltd.

11. Frequently Asked Questions (FAQ)

1. Why is there so much change at the beginning of a session?

This is normal in many cases when calibrating the signal. It will fluctuate less as the session goes on. Also, as you become more experienced the session setup time will decrease.

2. Can I leave the CalmLink wire connected to the computer when not in use?

Yes. You can leave the CalmLink wire connected to your computer. It does not draw any power or affect the computer.

3. Can I leave the GSR2 connected to the computer when not in use?

Yes. The GSR2 turns itself off automatically when you remove your fingers from the sensor plates.

4. Can I use CalmLink with the GSR/Temp2X temperature probe to do temperature biofeedback?

Yes, the change shows as a relative change. You can check your temperature before and after session using a simple thermometer.

Note: The graph line will go down as temperature increases, and the bar graph in Game and Animation will also change "downward" as temperature increases. This is to keep the same as - tone / line down is "Good" or the desired effect as in GSR training.

5. Can I get online help

There is online help for questions and a user group / forum to trade suggestions and comments. Go to: <http://www.biofeedbackzone.com>. Scroll down to the bottom of the page and click on Forums. Go to CalmLink Software Users forum.

6. When I finish a session the Save Session Dialog box does not appear.

Each session starts automatically when you are "in range" and choose a mode (graph, game or animation). You must press Start from within the mode if you wish to save the session when the relaxation session is completed.

7. The time line – minutes is different than actual time.

Depending on your computer and specific components the processing time may vary from the standard time. This does not affect the efficacy or reliability of the program.

ANEXO 14

Manual de Instrução do GSR2™



The Manufacturer: Thought Technology Ltd.
2180 Belgrave Avenue
Montreal, Quebec, Canada
H4A 2L8

 EMERGO EUROPE
Molenstraat 15, 2513 BH,
The Hague, The Netherlands
Tel: +31.70.345.8570
Fax: +31.70.346.7299

Product Name: GSR 2 Biofeedback System

Product #: T2001M, T2120M

Device #: SA2000B, SA2000M



- Type BF Equipment
- Internally powered equipment
- Continuous operation



- Read Instruction Manual

WARNING

- Do not use in the presence of a flammable anesthetic mixture with air or with Oxygen or Nitrous Oxide.
- Not to be immersed in water.

ATTENTION

- Radiated radio frequency electromagnetic fields may cause performance degradation in the GSR 2 unit.

CONTRAINDICATIONS

- None

INTENDED PURPOSE

- Biofeedback & Relaxation

NOTE

- The supplier will make available, upon request, circuit diagrams, component parts lists and description or other information required for the repair of product qualified personnel.

Manual #SA2035 Rev. 3

Table of contents

Our age of stress	4
Body language	4
Biofeedback, explained.....	5
Listen to your skin.....	5
Thoroughly modern GSR 2.....	6
How the GSR 2 works.....	7
Instructions	7
Three Simple Relaxation Exercises	11
Before using the GSR 2	12
Using the GSR 2	12
Two advanced visualization exercises.....	15
Benefits of the GSR 2 in your everyday life.....	15
Upkeep of the GSR 2	16
Battery.....	17
Optional Equipment	17
Visualization Exercise for Temperature Biofeedback	19
Specifications.....	22
Products/Accessories.....	22
Warranty.....	23
Returning Defective Equipment.....	24
To order call: 1 (514) 489-8251	24

Our age of stress

It is ironic that today, when technology and science have provided our society with so much, when so many of us eat better, live better, enjoy more leisure and comfort than any other people in history, we suffer from such widespread stress and tension.

Unless we live protected lives as virtual hermits on some island paradise, stress is very much with us - unfortunately for many, far too much. The dangers of excessive stress to our mental and physical health are well documented, the all-too-frequent answer being a reliance on alcohol or tranquilizing drugs. Fortunately, people are seeking new ways to cope, and are making everything from active sports to personal development programs, meditation and biofeedback training part of their everyday routines.

The ability to calm down and relax deeply is a powerful antidote to the effects of stress. The problem is that although all of us are born with this ability, it's something we often have to re-learn.

Body language

When you're under extreme stress, your body copes in ways that are very noticeable. Your heart pounds, your hands perspire, muscles tense up, extra adrenaline is released.

But not all stress is so extreme. Unfortunately, what really wears us down are lower levels of stress that occur constantly and that most of us accept as inevitable. Our bodies respond to this type of stress with much lower signals that mostly go unheeded. Now, biofeedback is enabling us to observe and modify these signals.

Biofeedback, explained

Biofeedback is an exciting field that combines physiology and psychology. The biofeedback technique uses electronics to detect and amplify internal body activities too subtle for normal awareness.

Once you are able to observe these activities, you can then try to modify them. Because you learn immediately whether you have succeeded or not, you can gradually teach yourself to produce the desired results.

Listen to your skin

One of the principal ways your body reacts to tension and stress is through your skin and what scientists call galvanic skin resistance.

This galvanic skin resistance, or GSR, is a reflection of variations in your sweat gland activity and pore size, both of which are controlled by the sympathetic nervous system. When you become excited, frightened or disturbed to any degree, the system activates chemical and physical changes all through your body. Your GSR level also changes.

Your skin resistance increases when you are calm and relaxed. When you tense up even slightly, your skin resistance decreases.

By letting you hear those increases and decreases, the GSR 2 monitor can give you a new awareness of the internal state of your mind and body, and help you develop the ability to control tension and stress.



Thoroughly modern GSR 2

Psychologists have been monitoring the electrical resistance



of the skin to gauge nervous system activity for over 100 years. The first instruments used featured an early-model electric meter called a galvanometer, after the 18th century Italian scientist, Luigi Galvani. He also gave his name to GSR.

By the 1950's, GSR machines were vastly improved, though still cumbersome and complicated by today's standards. They were available almost exclusively to medical practitioners and research personnel.

Next came the GSR 2's immediate ancestors: biofeedback instruments that were light, battery-powered and solid state, but still cumbersome. The GSR 2 is a great step forward.

Created and developed by clinical psychologists and engineers working in the field of stress reduction, the GSR 2 has done away with finger attachments. Its electrodes are an integral part of the case.

The GSR 2 is automatic. No switch needed to turn it on or off. It can be used just about anywhere.

Most important, the GSR 2 is so reliable, durable, affordable and simple to use, it has brought the benefits of biofeedback training within reach of virtually everyone.

Now in use around the world, the GSR 2 has been well accepted by leading medical, educational, athletic and social institutions.

How the GSR 2 works

To turn the unit on, place your fingers on the sensing plates. Turn the dial very slowly until you hear a tone. When you start to become calm and relaxed, your skin resistance increases and the tone lowers. When you become upset or agitated, your skin resistance decreases and the tone goes higher.

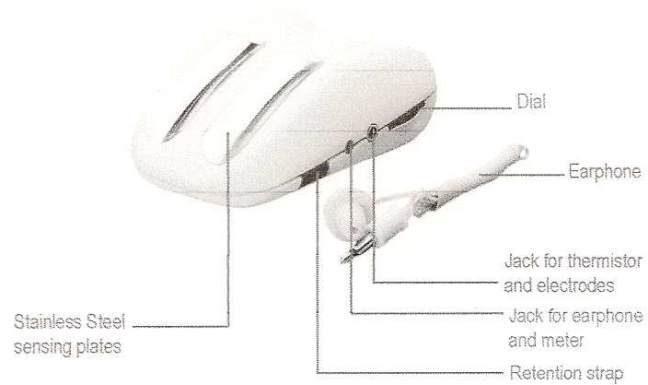
Put very simply, you learn to relax by learning how to diminish the tone of the GSR 2 to the lowest point possible. Read the instructions thoroughly and then you're ready to enjoy your first skin biofeedback experience.

The GSR 2 will shut off automatically as soon as you remove your fingers from the sensing plates.

Instructions

To get the most from your GSR 2, read the instructions before use. You will also find it helpful to listen to your cassette a few times.

1. Try to set aside the same relaxation time for yourself every day. How long you spend is up to you. Start with 10-20 minutes, or as long as you feel comfortable.



2. Find a quiet spot where you won't be interrupted or distracted. Average room temperature is best for operating the unit. Relax by loosening any tight clothing and removing your shoes.

3. Sit in a comfortable position at a desk, in an armchair or anywhere there is arm and elbow support. Lying down is not recommended unless your purpose is to fall asleep.

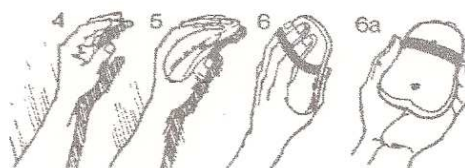
4. The GSR 2 can be used with either hand. However, using your left hand frees your thumb for easier dialing. To find the right position for your arm, let it rest naturally on its side, as if you were holding a glass (see illustration). The unit should rest easily in your hand.

5. Place your first two fingers limply on the sensing plates; your thumb goes underneath the unit. Never press down or squeeze. Only your natural touch is needed, as the unit is

designed to allow full and even contact, even if your fingers do not cover the complete length of the plates.

6. If your hand needs steadying, flip the strap up. The strap is not absolutely necessary, however, it is recommended that you use it. Use it only to stop hand movement and help you maintain a light, even pressure on the plates. To adjust band tightness, gently pull the band out on both sides. Many people prefer to allow the GSR 2 monitor to rest upside down in the palm of their hand. (See illustration 6a). Some people use the remote electrodes, described on page 21 of this manual, to permit stable monitoring even while moving their hand.

7. With your fingers in position, turn the dial all the way down (towards your wrist) with your thumb. Now slowly turn it back up until you hear a pleasant, low tone. If you turn the dial too far up, the tone will become too high-pitched for you to hear. Should that happen, simply turn the dial back slowly. Wait about 20 seconds for the tone to stabilize, then check once more to make sure you're at the low end of the tonal range. Once your tone level is established, leave it there.



8. Now you're ready to begin. With your hand in place and the tone set low, sit quietly with your eyes closed. Relax your muscles and breathe evenly. Let go of all distracting thoughts

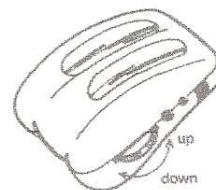
and allow your mind to clear. As you become more relaxed, the tone will gradually decrease. Don't expect instant results. Trying too hard can actually raise the tone.

There is usually about 2-5 seconds delay before your pores react, so don't expect instant tonal changes. Also, bear in mind that because you relax more slowly when you tense up, the tone will take longer to fall than to rise.

As you become more skillful at relaxing, the tone may diminish until you can't hear it. Just reset the dial slightly higher and continue as before. If the tone ever goes too high to hear, simply reset the dial to a lower starting point. The numbers on the dial are marked 1... to 9... You may like to note your setting before and after use.

With the GSR 2 tone at the same pitch, a higher number indicates relaxation. For example, if following your biofeedback session the dial reads 2, yet later when you reset the dial to produce the same pitch, it reads 3... it indicates a decrease in tension. It is meaningless to compare your setting with other people since each person's skin is as unique as his/her fingertips. Remember, your starting and finishing point is of little importance, rather it is the feeling of physical and mental relaxation which is the goal.

People who learn biofeedback control cannot always say how it is done. But be assured that before long, if you practice regularly, you will work out your own method. Don't be impatient. You have an important goal in mind: not only to bring the tone

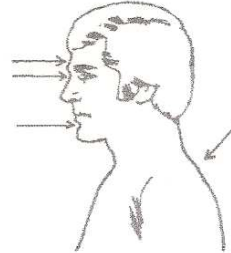


down, at will, as low as possible, but also to teach yourself to cope with stress through relaxation.

Three Simple Relaxation Exercises

The following exercises demonstrate how the GSR 2 instantly and continuously monitors your progress as your mental and physical states go from tense to relaxed.

NOTE: Throughout these exercises, try to maintain even, relaxed breathing. (This is well described in your relaxation tape recording.)



1) Basic Tension Relief

The arrows indicate three major stress points in your body. Set your GSR 2 at a low tone and try to encourage relaxation in these areas by doing the following:

1. Let your shoulders fall.
2. Let your jaw drop. As it does, your mouth will open slightly.
3. Relax the muscles around your eyes and forehead.

2) Muscle Relaxation

Instructions by Edmund Jacobson, MD

Prepare for a biofeedback session with the GSR2. Place it in a position that you can easily access, say near the right hand. Sit or lie down to use.

Before using the GSR 2:

1. Place both hands gently down on a flat surface, palms down.
2. Place the fingers of your right hand on top of the soft fleshy muscle mass just after the elbow bend on the top of the forearm.
3. Make a tight fist with the left hand. Notice the muscles under your right fingers tighten as you hold a tight fist. This is you making an EFFORT to hold a tight fist.
4. Loosen the tight left fist and notice the tight muscles under your right fingers go limp at the same time. That is you stopping the EFFORT of tightening the fist. Be sure that you are using your fist and not the muscles in your neck and shoulder.
5. Return both hands to the palm down starting position.

Using the GSR 2:

1. Place your right hand on the GSR 2 as if it were relaxed with your fingers under the finger band. Adjust the tone to a pleasant low pitch.
2. Again make a tight fist with your *left* hand for several seconds, just as you previously did. Be sure to breathe evenly and deeply during the entire session.
3. This time focus on the sensation in the left forearm, about at the same place that you had placed your *right* fingers to feel the muscles tense. There you will find the *sensation of you tensing* that we want you to learn to recognize everywhere in your body.

4. Let go of the tight left fist. Notice the *tensing sensation as it goes away*.
5. Again make a tight fist with the left hand. This time notice what happens to the tone of the GSR 2. If the tone increases, it indicates you have increased SNS arousal.
6. Gradually ease the tension in your left fist and arm. Notice the easing of the sensation of tension in the left forearm, and anywhere else in your body where you tensed in concert while tightening the fist. Notice, that in general, the tone of the GSR 2 will gradually decrease to a lower range as you yourself decrease your tension and experience a greater sense of relaxation.
7. Relax for a minute or two, and just observe the GSR 2's tone.
8. Again tighten the left fist, but this time only about one half as firmly as you did the first time. Again observe any increases in your GSR 2's tone. Notice the sensation of tenseness has returned to the same place just below your left elbow bend, but the sensation should be less distinct or intense.
9. Try to let the tightness in your fist and fingers go bit by bit, or step by step and see if you can notice the sensation of tenseness fading, step by step.
10. See if you can reach both a lower sensation of tenseness and GSR tone than when you started.

If you can learn to perceive your tension by recognizing the sensation of tension, then you are starting on your goal to learn progressive relaxation. To generalize your new ability to relax

to other parts of the body, try to find the sensation of tenseness, in other parts of your body and let go in the same stepwise manner.

3) Breathing Relaxation

1. Keep your hand relaxed on the GSR 2 and wait until the tone has stabilized in the low range.
2. Relax quietly with your eyes closed and focus on your breathing. Each time you inhale, fill your diaphragm by allowing your stomach to expand and letting this expansion roll up to your chest. (Refer to your recorded relaxation exercise if necessary.) Think of the tone as a clock ticking in the background as you focus your attention on your breathing.
3. Exhale slowly and completely, each time thinking the word “calm”, or any other word you would prefer to use. Stretch out the word so it becomes CAAAAALMMMM.
4. If thoughts arise or your attention wanders, simply focus on your breath when you realize what has happened.
5. This exercise may help you learn to let go of distracting or tension-producing thought patterns.

Two advanced visualization exercises

1. Visualization is a useful relaxation technique. When you have mastered the previous exercises, raise the tone of the GSR 2 to a higher starting level and teach yourself to lower it to your previous level. Visualize and experience in detail a pleasant situation. Observe its effects on the tone. Then visualize an unpleasant or stressful situation. If this raises

the tone, concentrate on bringing it down again by switching back to the pleasant scene.

2. This one is more difficult, but very rewarding if you master it. After you have succeeded in lowering the tone, visualize an anxiety-producing situation and try to maintain the low tone by countering your anxiety with relaxation. The purpose of this exercise is to encourage you to relax when confronted with a real, stressful situation.

Benefits of the GSR 2 in your everyday life

1. Once you are able to put yourself into a relaxed state, you have a valuable skill that you can apply to your everyday life. Your increased sensitivity to yourself will sharpen your awareness of how you respond to stressful situations, allowing you to remain calm, even without your unit.
2. Deep relaxation gives the mind and body a chance to recuperate. When your body is released from stress, you can enjoy increased energy.
3. The GSR 2 is often used in conjunction with personal development programs such as autogenic training, yoga and meditation. It acts as an internal guide, providing feedback on your state of focus and detachment, as well as on your improving skills.*
4. GSR biofeedback skills can be put to good use by sports participants. Athletes do better in tense situations if they can channel their excess nervous energy into performance and allow their natural abilities to surface unimpeded.*
5. Likewise, learning GSR biofeedback skills can be of great

benefit to students and people working in high-pressure jobs.

- * Breathing for Health™ (using Biofeedback program tapes and workbook to enhance breathing efficiency (T5725))
- * Mind Over Muscle™ (training program tapes and workbook for athletes (T2861))
- * Take Tests with Confidence™ (using Biofeedback program tapes and workbook for students (T5875))
- * Stress Control™ (with Biofeedback program tapes and workbook (T2869))
- * Public Speaking using Biofeedback™ (program tapes and workbook (T5825))

Upkeep of the GSR 2

The GSR 2 is made of high quality plastic and polished stainless steel. It is extremely durable, with no special care needed. However, as with any electronic instrument, it should not be handled abusively. To clean, wipe with a damp cloth and a little mild soap, if needed. DO NOT IMMERSE IN WATER. The finger plates should merely be wiped with a soft, clean cloth.

Battery

The GSR 2 has been designed to minimize the use of battery current. The unit should function for the shelf life of the battery (6 months to 2 years). A decrease in volume and sensitivity indicates that the battery needs changing.

To change:

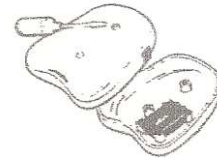
Remove the two screws and carefully separate the unit into

halves. Pry off the battery snaps, then remove the battery. Replace it with a high-quality 9v cell, preferably alkaline. Carefully fit the unit back together. When closing the unit, turn the screws only until resistance is felt.

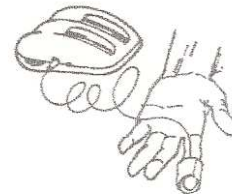
Optional Equipment

1. Temperature Sensor

The reverse temperature sensor adds a completely different function to your GSR 2 and lets you experience a fascinating new area of biofeedback technology - temperature biofeedback. Generally, increasing levels of stress lessen the blood flow to your hands and feet. This causes decreases in hand and foot temperatures. With the monitoring help of the thermistor, you can learn to control that temperature. It's amazing when you realize what you're basically controlling is the dilation and constriction of blood vessels in your arms and legs.



The temperature sensor can also be used with the relaxation exercises described earlier in this manual.



To use:

1. Plug the temperature sensor into the protected pin input jack of the GSR 2.
2. Place the tip of the sensor on the pad of a finger (either hand) or on any toe. Use a different location each time you train to promote general hand or foot warming.

3. Wrap the Velcro® around your finger or toe to hold the sensor in place, using only enough pressure to hold it there. Do not apply pressure or inaccurate readings may result.
4. Important: Do not touch GSR 2 sensing plates while using the temperature sensor, as this will give you a false reading. Remember, the idea of relaxation with the reverse temperature sensor is to lower the tone, which indicates the hands are warming.
5. Set the dial of the GSR 2 to a pleasant low tone, or center the meter if you're using it. To lower the tone, relax completely and think of your hand and arm, or foot and leg, as heavy and warm.
6. The temperature sensor will allow you to hear changes in temperature as small as .05°C (.1°F).
7. Note: The temperature sensor must be unplugged when not in use to avoid battery drain.

A thermometer is included with your temperature sensor to provide you with an absolute measure of hand or foot temperature. To use it, hold the red bulb loosely between your fingers or toes for approximately 1 minute. In general, normal maximum hand or foot temperature ranges between 90° - 96° F (32° - 36° C). Should your hand temperature fall within this range of 90° - 96° F you may still wish to try to increase your temperature through temperature biofeedback, even though the changes may be small. Learned changes that do occur in this range may facilitate your ability to raise the temperature through a greater range when your starting temperature is lower. The farther below 90° your hand or foot temperature is, the greater the potential range of increase in temperature.

Visualization Exercise for Temperature Biofeedback

1. Plug the temperature sensor into the protected pin jack, wrap the Velcro® around your finger or toe, and get comfortable.
2. Close your eyes.
3. Focus on your breathing. Breathe evenly and deeply for several minutes.
4. Now visualize a warm place where you are relaxed and comfortable - on the beach, in a sauna or in the hot sun.
5. When the scene is fixed in your mind, think of your warm hands and feet. Feel the sensation and passively observe it.
6. When you begin to relax, your hands and feet will get warmer and the tone of the GSR 2 will fall. Passively observe this as well.
7. If you are successful at raising your temperature, pay attention to the internal sensations that accompany the increase. In that way, you may learn to achieve more direct control over hand and foot temperature variations without any electronic biofeedback help.



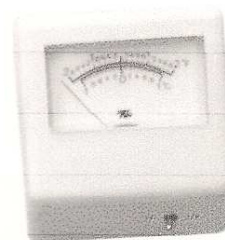
2. Dual Sensitivity Meter

Plugging the meter into the GSR 2's 2.5 mm output jack automatically turns off the tone and provides visual feedback on either temperature or skin resistance. The meter faces are

marked with divisions of $.1^{\circ}\text{F}$ and $.05^{\circ}\text{C}$. The dual sensitivity meter switched to the "1" position provides a maximum reading of $\pm 2^{\circ}\text{F}$ and $\pm 1^{\circ}\text{C}$. The "1/2" position doubles this range to $\pm 4^{\circ}\text{F}$ and $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

When monitoring with the reverse temperature sensor, the needle moves counter-clockwise with warming.

For monitoring skin resistance, place your fingers on the sensing plates, or attach the remote electrodes, and slowly turn the dial on the GSR 2 until the meter needle centers. The meter moves counterclockwise as you relax. The numbers have no specific meaning in this mode, but can be used to note changes.



For users whose GSR changes rapidly, switching to the 1/2 sensitivity setting on the dual sensitivity meter doubles the training range and decreases frequent resetting of the dial.

3. Electrodes

The electrodes plug into the protected pin jack of the GSR 2. They allow you to use the unit from your pocket or purse, without having to hold it in your hand. This feature is very useful during sports such as golf or riflery, or when it is preferable to monitor from your toes in order to keep both hands free.

The electrodes can also be used if you have difficulty holding your fingers still on the GSR 2's fingerplates. (Cat. No. SA2050)

Specifications

Skin resistance range 1,000 ohms - 3,000,000 ohms.

Variable frequency range 0 to 40,000 Hz.

9 volt battery. Battery current in use < 2.0 mA.

2.5mm output jack for 8 ohm earphone and output meter.

Protected Pin input jack for thermistor and electrodes.



Products/Accessories

T2001M GSR Unit
 SA2000M GSR Unit
 SA2003 GSR Unit (Blue)
 SA3409 MyoTrac/Dac Earphone 8 Ohms
 SA2025 Cassette GSR2 English
 SA2035 Manual GSR2 English

T2120M GSR 2/Temp 2X
 SA2000M GSR 2 Unit
 SA2003 GSR Unit (Blue)
 SA3409 MyoTrac/Dac Earphone 8 Ohms
 SA2025 Cassette GSR2 English
 SA2035 Manual GSR 2 English
 SA2050M Remote Electrodes
 SA2076 Dual Sensitivity Meter
 SA2090M Reverse Temperature Sensor
 SA2007 Thermometer

Warranty

The GSR 2 and all equipment, including optional items, are guaranteed to be free from defects in material and workmanship for one year from the date of purchase. In the unlikely event that repair is necessary, Thought Technology Ltd. will repair or replace your GSR 2 free of charge. Return the unit postage prepaid and insured, with proof of purchase.

This warranty does not apply to damage, whether incurred through accident, alteration or abuse.

No other warranty is expressed or implied.

The GSR 2 is battery-operated. Batteries are not covered under this warranty. Remove dead batteries promptly to prevent corrosion damage.

Returning Defective Equipment

1. Send the unit(s) postage prepaid and insured, with proof of purchase to one of the addresses below.
2. If you are shipping from anywhere outside of Canada or from the USA to Canada, mark the package "Goods to be repaired – Made in Canada" to avoid unnecessary customs charges.
3. All customs and duty charges will be billed to you if incurred by sending the unit to the wrong address.
4. Provide a detailed description of the problem you are experiencing, and your telephone/fax number.

Ship insured to:

In the USA
Thought Technology Ltd.
8396 Route 9
West Chazy, NY 12992
USA

In Canada & other countries
Thought Technology Ltd.
2180 Belgrave Ave.
Montreal, Quebec
Canada H4A 2L8

www.thoughttechnology.com

Placing Orders:

To order call: 1 (514) 489-8251
FAX orders: 1 (514) 489-8255

Order Number: SA2035 (Manual GSR 2 English)

Index

B

Basic Tension Relief 11
Battery 17
Breathing Relaxation 14

D

Dial 8
Dual Sensitivity Meter 20

E

Earphone 8
Electrodes 21

G

Galvanic skin resistance 5
Galvanometer 6

M

Muscle Relaxation 11

R

Relaxation 11

S

Sensing plates 8
Skin resistance 5
Strap 9

T

Temperature Sensor 17
Thermometer 18

V

Visualization exercises 15

ANEXO 15

Escala para Avaliação de Cicatrizes de YEONG *et al.* (1997)

SUPERFÍCIE

-1	-----	0	-----	1	-----	2	-----	3	-----	4
plana		normal		irregular		irregular		irregular		irregular

MARGEM

-1	-----	0	-----	1	-----	2	-----	3	-----	4
deprimida		normal		elevada		elevada		elevada		elevada

ESPESSURA

-1	-----	0	-----	1	-----	2	-----	3	-----	4
plana		normal		espessa		espessa		espessa		espessa

COR

-1	-----	0	-----	1	-----	2	-----	3	-----	4
hipo		normal		hiper		hiper		hiper		hiper

ANEXO 16

Escala para Avaliação de Cicatrizes de Singer *et al.* (2007)

Stony Brook Scar Evaluation Scale

Categoria	Itens
Largura da cicatriz	<input type="checkbox"/> Mais de 2 mm <input type="checkbox"/> Menos de 2 mm
Altura da cicatriz	<input type="checkbox"/> Elevada ou deprimida em relação à pele adjacente <input type="checkbox"/> Plana
Cor da cicatriz	<input type="checkbox"/> Escura em relação à pele adjacente (avermelhada, rosada, amarronzada, negra) <input type="checkbox"/> Da mesma cor ou mais clara em relação à pele adjacente
Marcas da sutura na cicatriz	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
Aparência geral da cicatriz	<input type="checkbox"/> Pobre <input type="checkbox"/> Boa

Escore:

FONTES CONSULTADAS

FONTES CONSULTADAS

Agresti A. *Categorical Data Analysis*. New York: John Wiley and Sons; 2002.

Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall; 1991.

Bland JM, Altman DG. Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986 Feb 8;1(8476):307-10.

Bureau International des Poids et Mesures. *The International System of Units (SI)*. 8th edition. [Internet]. 2006 [cited 2011 Mar 12]. Available from: http://www.bipm.org/en/si/si_brochure/chapter5/5-3-2.html

Dicionário inglês-português Oxford Escolar. 11 ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.

Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de Pesquisa. *Acta Cir Bras*. 2005;20(Suppl 2):2-9.

Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley & Sons; 1989.

Houaiss A. *Dicionário da Língua Portuguesa*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Moderna; 2004.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models*. 4ª ed. U.S.A.: Times Mirror Higher Education Group; 1996.

Organização Mundial de Saúde. *Classificação Internacional de Doenças – 10ª Revisão* [Internet]. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português; 2008 [cited 2010 May 27]. Available from: <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>

Paes AT. Itens essenciais em bioestatística. *Arq Bras Cardiol*. 1998 Oct;71(4):575-80.

Paes AT. Análise univariada e multivariada. Einstein: Educ Contin Saúde. 2010;8(1 Pt 2): 1-2.

Siegel S, Castellan NJ. Nonparametric Statistics. 2ª ed. New York: McGraw-Hill; 1988.

Tufano D. Guia Prático da Nova Ortografia. [Internet]. 2009 [cited 2011 Apr 14]. Available from: http://www.livrariamelhoramentos.com.br/Guia_Reforma_Ortografica_Melhoramentos.pdf

Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa. Academia Brasileira de Letras. 3 ed. Rio de Janeiro; 1999.

Winer BJ. Statistical Principles in Experimental Design. 2 ed. Tokyo: McGraw-Hill; 1971.