

## Tratamento de cicatrizes patológicas com a associação de cepalin, heparina e alantoína\*

Pathologic scars treatment with the cepalin, heparin and allantoin association

Unitermos: cicatrizes hipertólicas, quelóides, cepalin, alantoína, heparina.

Uniterms: hypertrophic scars, keloids, cepalin, allantoin, heparin.

### RESUMO

*As cicatrizes hipertróficas e quelóides se constituem em um desafio para os cirurgiões, não só pelo aspecto inestético, mas também pelas repercussões sintomáticas e funcionais.*

*Fizemos uma revisão bibliográfica da associação de cepalin, alantoína e heparina, utilizada há mais de uma década na Europa e Estados Unidos da América do Norte, com a finalidade de prevenir e tratar as cicatrizes patológicas.*

*As propriedades farmacológicas de cada componente são analisadas individualmente.*

*Na revisão dos estudos clínicos, a utilização dessa associação demonstrou bons resultados em estudos com queimados, cirurgia de tórax e tratamento de cicatrizes hipertróficas e quelóides. A tolerabilidade foi muito boa.*

*Com base nestes dados, podemos concluir que a associação de cepalin, alantoína e heparina é útil na prevenção e tratamento de cicatrizes patológicas.*

### José Roberto da Costa Pereira

*Cirurgião plástico.*

*Membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica.*

*\* Contractubex® - Produzido e comercializado por Biolab Sanus Farmacêutica, sob licença de Merz, Alemanha.*

*© Copyright Moreira Jr. Editora. Todos os direitos reservados.*

### INTRODUÇÃO

Pode-se definir cicatriz como sendo o resultado da reparação tecidual que ocorre após um ferimento. Esse processo fisiológico começa após a lesão e tem como finalidade a formação de um novo tecido.

Didaticamente, o processo cicatricial pode ser dividido em três fases subsequentes e que se justapõem (Quadro 1).

Ao término destas três fases teremos o resultado final do processo cicatricial que, influenciado por diversos fatores, poderá resultar em cicatrizes inestéticas ou funcionalmente limitantes, cabendo ao médico atuar para minimizar essas ocorrências.

### CICATRIZES PATOLÓGICAS

Quando ocorre alguma alteração nos mecanismos fisiológicos de cicatrização teremos como resultado uma cicatriz patológica, que poderá ocasionar deficiências funcionais e/ou estéticas, sempre com repercussões sobre o lado emocional do paciente.

Dentre as cicatrizes patológicas se destacam as cicatrizes hipertróficas e as cicatrizes quelóideanas, com início de manifestação cerca de 30 dias após a lesão e cuja diferenciação muitas vezes é difícil.

Pelas características clínicas, podemos diferenciá-las baseados em alguns itens:

- **Cicatrizes hipertróficas:** são ligeiramente elevadas com coloração rósea, limitadas às bordas da ferida. Raramente são dolorosas e podem regredir com

o tempo. Respondem bem ao tratamento com compressão e massagens;

- **Cicatrizes quelóideanas:** são mais elevadas com coloração violácea, invadindo tecidos vizinhos. Apresentam prurido, dor e ardor, não regredindo espontaneamente e muitas vezes com crescimento prolongado. Não respondem bem à compressão.

Alguns fatores, locais e gerais, influem na qualidade da cicatriz e devem ser evitados (Quadro 2).

#### Quadro 1 - Fases da cicatrização

- 1. Fase inflamatória ou exsudativa:** tem como principal finalidade a limpeza da ferida, com a remoção de tecidos desvitalizados e bactérias. Inicia-se logo após o ferimento com a formação de uma rede de fibrina e migração de neutrófilos e linfócitos.
- 2. Fase proliferativa:** é o começo da recuperação das estruturas lesionadas. Tem seu início no segundo dia com a migração de fibroblastos e conseqüente deposição de colágeno. Ocorre também a formação de novos vasos, constituindo o tecido de granulação. Esta fase completa-se por volta do décimo quinto dia.
- 3. Fase de maturação:** é a responsável pelo aspecto final da cicatriz. Inicia-se por volta do sexto dia, podendo levar até seis meses ou mais. Nesta fase, por ação dos fibroblastos, ocorre a transformação colagênica do tecido de granulação em tecido cicatricial e a epitelização por queratinócitos.

<b>Quadro 2 - Fatores com influência na cicatrização</b>
<b>Fatores locais</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feridas contaminadas e com presença de corpos estranhos</li> <li>• Bordas irregulares e desvitalizadas</li> <li>• Hematomas</li> <li>• Sentido desfavorável às linhas de força da pele</li> <li>• Excesso de tensão e aproximação inadequada das bordas da ferida</li> <li>• Áreas com pouca vascularização ou irritação crônica da pele</li> <li>• Áreas de tração ou pressão mecânica</li> <li>• Materiais, técnicas de sutura e curativos inadequados</li> </ul>
<b>Fatores gerais</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade</li> <li>• Adiposidade</li> <li>• Estado nutricional (anemia, hipoproteinemia)</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Tabagismo</li> <li>• Doenças sistêmicas: do conjuntivo, hormonais e tumorais;</li> <li>• Doenças vasculares</li> <li>• Uso de medicamentos: corticosteróides, anticoagulantes, citostáticos etc.</li> </ul>

Com a finalidade profilática ou para o tratamento de cicatrizes patológicas, fizemos uma revisão do uso da associação de cepalin, heparina e alantoína. Esta associação, utilizada na Europa há mais de uma década e recentemente lançada no Brasil, apresenta as seguintes concentrações:

- Cepalin (*Extractum cepae*) 10%
- Heparina (5.000 UI / 100 g)
- Alantoína 1%

Cada um desses componentes tem uma ação que contribui para o efeito total, como veremos a seguir.

### **CEPALIN**

O cepalin (*Extractum cepae*) vem sendo utilizado para múltiplas atividades terapêuticas (Fessler, 1993). Como ocorre com a maioria dos preparados fitoterápicos, a identificação do mecanismo de ação é muito difícil em razão da multiplicidade das substâncias contidas nos extratos vegetais, sendo o seu efeito terapêutico atribuído à ação conjunta dos diversos componentes.

O cepalin contém uma multiplicidade de substâncias quimicamente definidas, em várias concentrações (Breu e Dorsch, 1994). Fazem parte compostos sulfurados voláteis e não voláteis, como cebaenos, tiosulfonatos e aliinase. Além disso, con-

têm saponinas, esterinas, flavonóides, fenóis, antocianinas, prostaglandinas e metabólitos de lipoxigenase, ácidos graxos e lipídeos, vitaminas (vitamina C, vitamina B1, B2 e B6, biotina, ácido nicotínico, ácido fólico, ácido pantotênico), aminas, aminoácidos, carboidratos, oligoelementos e outras substâncias.

Diversos estudos comprovaram uma multiplicidade de efeitos do cepalin (Breu e Dorsch, 1994; Majewski e Chdzynska, 1987; Wülfroth, 1989; Avuso e Saenz, 1985; Wiesmann, 1991; Dorsch e Wülfroth, 1994), sendo os mais relevantes:

- Efeito antiinflamatório e antialérgico;
- Efeito antiproliferativo e antimitótico;
- Inibição da quimiotaxia de fibroblastos cutâneos humanos induzida por PDGF;
- Redução de componentes matriciais extracelulares (proteoglicanos, colágeno);
- Efeito antimicrobiano.

Esses efeitos influenciam em vários planos a cicatrização e a formação de cicatrizes. Os efeitos antiinflamatórios e antimicrobianos previnem distúrbios de cicatrização e assim promovem a cicatrização fisiológica. Pela inibição da proliferação excessiva de fibroblastos e da liberação de componentes matriciais extracelulares, combate a formação excessiva de tecido cicatricial, ou seja, a hipertrofia cicatricial e a formação de quelóide.

### **HEPARINA**

A heparina, além do seu uso em profilaxia de trombozes, também é empregada topicamente para o tratamento de alterações cutâneas inflamatórias e edematosas. Demonstrou-se que a heparina se infiltra por via transepidérmica no tecido conjuntivo do cório, exercendo ali ação antiflogística, antiedematosa e regeneradora de células e tecidos. Entre outros efeitos, a heparina se fixa à superfície do colágeno cicatricial, inibindo com isso a progressão da polimerização do colágeno (Heine, 1983; Heine, 1989).

### **ALANTOÍNA**

A alantoína é o produto final da metabolização da purina, estando amplamente disseminada em organismos animais e vegetais. O homem, contudo, carece da enzima uricase, que degrada o ácido úrico em alantoína.

A alantoína vem sendo utilizada por suas propriedades cicatrizantes, mesmo antes de se ter comprovado experimentalmente suas propriedades queratolíticas, hidratantes e epitelizantes. Na cicatrização, a queratólise branda tem efeito amaciante e proporciona maior capacidade de retenção de umidade e, com isso, o alisamento da superfície cutânea e maior elasticidade da cicatriz.

A propriedade facilitadora da penetração melhora a eficácia de preparados tópicos, por promover a atuação dos outros componentes no sítio de ação da pele. O efeito antiirritante combate o prurido que frequentemente acompanha a formação de cicatrizes (Fiedler, 1985; Heine, 1983; Heine, 1989).

### **EFEITOS FARMACODINÂMICOS DA ASSOCIAÇÃO CEPALIN, HEPARINA E ALANTOÍNA**

#### **Efeito antiinflamatório**

O efeito antiflogístico foi examinado num experimento especialmente configurado (Michel, 1989), que demonstrou uma inibição de 81% dos sinais de inflamação sob uso da associação, como edema e eritema.

### Efeito antiproliferativo

Examinou-se o efeito de inibição proliferativa em culturas de fibroblastos humanos de origem variada (cicatriz, quelóide, tecido embrionário). A inibição máxima de fibroblastos cutâneos ficou entre 43% e 46%, com expressão máxima para fibroblastos quelóides, com 38% a 53% (Wülfroth, 1989).

Comprovou-se para todos os três componentes da associação a inibição proliferativa de fibroblastos quelóides e de fibroblastos de outros tecidos (Majewski e Chadzynska, 1987).

### Inibição da formação de proteoglicano e colágeno

Examinou-se o efeito da associação sobre a formação de componentes matriciais extracelulares, como proteoglicanos e colágeno, em culturas de fibroblastos cutâneos humanos (Wiesmann, 1991). Os resultados revelaram uma nítida redução, dose-dependente, dos proteoglicanos e colágeno.

Num experimento animal se demonstrou que uma síntese de colágeno patologicamente elevada em tecido cicatricial pode ser inibida pela associação, enquanto a síntese de colágeno na pele normal não sofre influência (Janicki e Sznitowska, 1991).

### Abertura estrutural do colágeno

Comprovou-se histologicamente em preparados dermatológicos para cicatrizes humanas que a associação inibe a polimerização do colágeno ou estimula o desmembramento da rede de fibras de colágeno (Heine, 1989). Esta ação desagrega a estrutura do colágeno e impede uma polimerização excessiva de colágeno em cicatrizes recentes.

### Melhora da elasticidade das cicatrizes

Determinou-se experimentalmente o efeito da associação sobre a elasticidade de cicatrizes em experimentos animais, com base nas propriedades viscoelásticas da pele cicatricial (Janicki et al., 1988). Ao final do tratamento, os valores de rigidez medidos foram inferiores nas cicatrizes tratadas com a associação em relação às não tratadas do grupo-controle. A pele normal não foi influenciada pelo tratamento.

### AVALIAÇÕES CLÍNICAS COM A ASSOCIAÇÃO DE CEPALIN, HEPARINA E ALANTOÍNA

Numerosos estudos foram realizados nas últimas décadas para avaliar a eficácia e tolerabilidade desta associação no tratamento de cicatrizes, sendo que a maioria se refere ao tratamento de pacientes portadores de cicatrizes hipertróficas e quelóides.

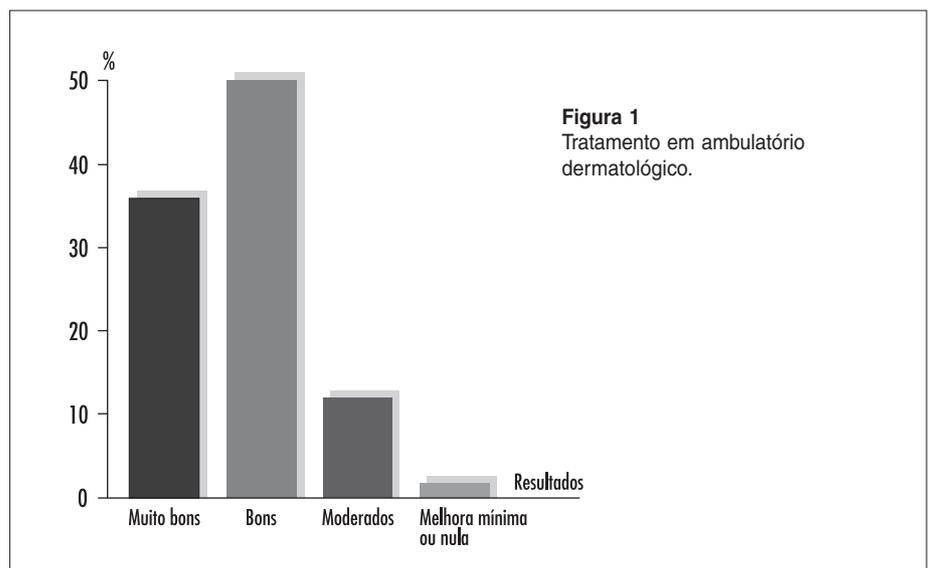
Entre os primeiros relatos se encontra o de Friderich, em que um grupo de 138 pacientes portadores de cicatrizes de origens diversas foram tratados com a aplicação da associação três a quatro vezes ao dia, ao longo de três a dez meses. O resultado global da eficácia apresentou 90 pacientes com resultados muito bons e 31 com resultados bons.

Outros relatos de experimentação terapêutica em cicatrizes hipertróficas e quelóides de origem diversa foram documentados em 52 pacientes (Weitgasser, 1971), 33 pacientes (Stein, 1975), 278 pacientes (estudo retrospectivo, 1981), 46 pacientes (Stein, 1985) e 115 pacientes (Chadzynska, 1987). Em todos eles, os resultados terapêuticos foram avaliados predominantemente como bons e muito bons. Observou-se a redução da espessura da cicatriz, melhora do aspecto, da consistência, descoloração das cicatrizes, redução da sensação de tensão e redução do prurido. A tolerabilidade foi predominantemente muito boa e boa.

Um estudo realizado numa clínica dermatológica, envolvendo 44 pacientes com idades de 5 a 58 anos foi realizado por Zelenkova, em 1998. A idade das cicatrizes e quelóides de diversas origens eram de 2 meses a 8 anos, no início do tratamento. A associação foi aplicada por massagem, 3 a 5 vezes ao dia, em certos casos também de forma oclusiva. O tratamento durou de 3 a 18 meses, sendo a média 5 meses. A avaliação global da eficácia revelou resultados muito bons e bons em 86% dos pacientes (Figura 1).

Uma observação em ambulatório traumatológico documentou 21 pacientes com cicatrizes hipertróficas e quelóides subseqüentes a cirurgias, queimaduras e acidentes (Frisee, 1998). Durante o período de 6 meses de observação, aplicou-se a associação por massagem, pelo menos duas vezes ao dia. Na avaliação dos tipos de cicatriz ficou constatado que ao final da terapia o número de pacientes com cicatrizes fisiológicas havia aumentado nitidamente e que as cicatrizes hipertróficas e quelóides haviam diminuído. O tamanho, aspecto e consistência das cicatrizes melhoraram, especialmente o rubor. A tolerabilidade foi muito boa.

Num grupo de 169 pacientes (127 crianças e 42 adultos) documentou-se o tratamento com a associação de cepalin, heparina e alantoína, num centro de queimados e cirurgia plástica (Hadjiiski et al.). Tratavam-se de pacientes com cicatrizes



**Figura 1**  
Tratamento em ambulatório dermatológico.

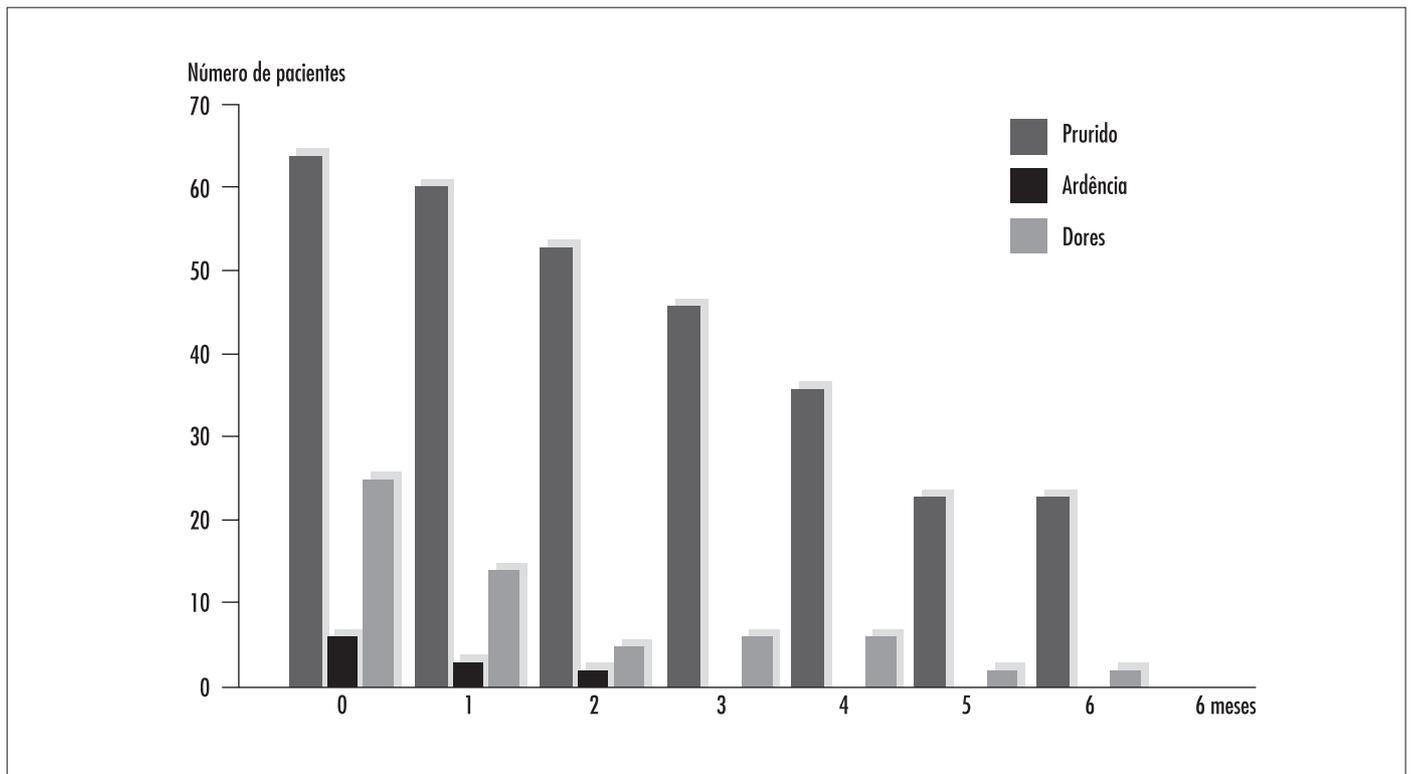


Figura 2 - Sucesso subjetivo do tratamento das cicatrizes.

de queimaduras, enxertos de pele e cicatrizes hipertróficas e quelóides de origens diversas. Em 117 pacientes a associação foi administrada por massagem e em outros 52 por meio de ultra-som. Nos casos de formação de cicatrizes em ferimentos recentes, descreveu-se uma regressão mais rápida da hipertrofia cicatricial, bem como tecido cicatricial mais macio e elástico. A administração por meio de ultra-som acelerou o efeito positivo da associação. No geral, o resultado foi avaliado como muito bom em 138 pacientes (82%), bom em 25 (15%) e insatisfatório em 6 (3%). A tolerabilidade foi muito boa, não tendo ocorrido efeitos colaterais nem reações alérgicas.

Realizou-se um estudo clínico prospectivo para investigação da eficácia e tolerabilidade da associação em cicatrizes hipertróficas e quelóides na Clínica Dermatológica de Beijing, China (Zhu, 2000). A duração do tratamento foi de seis meses, com avaliações mensais, sendo a medicação aplicada na forma de massagens pelo paciente, três a quatro vezes ao dia. Dos 75 pacientes que finalizaram o estudo, 52 tinham uma cicatriz hipertrófica e 23 um

quelóide. As cicatrizes tinham entre três meses e dois anos. No decorrer do tratamento, comprovaram-se melhoras estatisticamente significativas no tamanho da área cicatricial, no rubor da cicatriz e na sensação de tensão na área cicatricial ( $p < 0,001$  em todos os parâmetros). O número de pacientes com sintomas de prurido, ardência e dor diminuiu continuamente ao longo do tratamento (Figura 2). A diminuição do escore médio dos sintomas, a saber: prurido, ardência, dores e sensação de tensão, foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$  em todos os parâmetros). A tolerabilidade foi muito boa, não sendo necessária a interrupção da terapia em nenhum paciente.

Um outro estudo clínico prospectivo foi realizado numa clínica cirúrgica em Manila, Filipinas (Navarro, 2000). Os 81 pacientes que concluíram o protocolo tinham entre 8 e 52 anos de idade, sendo que em 85% dos casos as cicatrizes eram cirúrgicas. Na maioria dos casos, o tratamento se iniciou dentro das primeiras 12 semanas após a formação da cicatriz. Administrou-se a associação por massagem, três vezes ao dia,

podendo também ser usado como emplastro durante a noite no caso de cicatrizes mais antigas e endurecidas. Após seis meses de tratamento, todos os 81 pacientes, tratados de acordo com o protocolo, apresentaram nítidas melhoras em todas as características das cicatrizes: tensão, prurido, ardência e dor. A avaliação global demonstrou grande satisfação com a terapia, sendo a eficácia considerada muito boa ou boa por 97,5% dos pacientes e tolerabilidade de 100%.

#### ESTUDOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS APÓS CIRURGIA TORÁCICA

Num estudo clínico controlado (Willital e Heine), 45 crianças com idade entre 5 e 16 anos submetidas à cirurgia torácica foram randomizadas em dois grupos. Em um dos grupos (N=24) se aplicou a associação uma vez ao dia; o outro grupo (N=21) não recebeu tratamento cicatricial específico. Na média, o tratamento se iniciou 26 dias após a cirurgia, sendo mantido por 12 meses. As cicatrizes foram avaliadas mensalmente. Em todas as crianças e jovens,

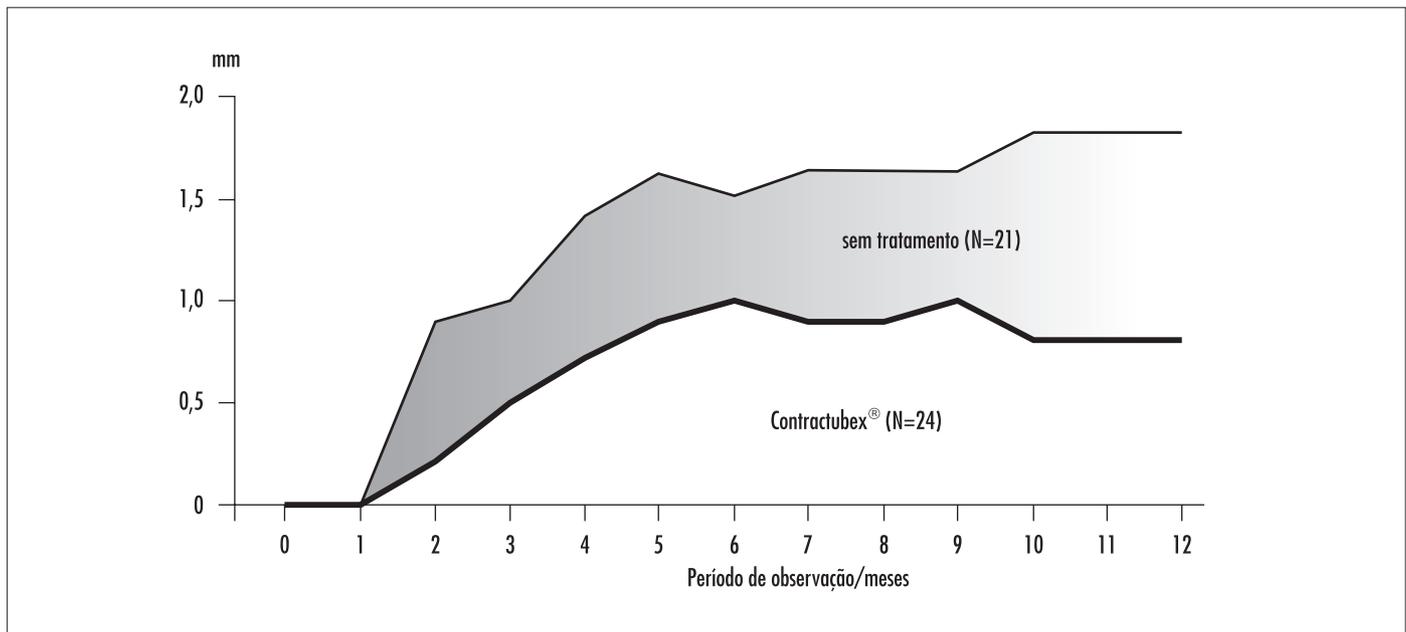


Figura 3 - Diagrama de observação de largura média de cicatrizes.

o comprimento e a largura das cicatrizes aumentaram durante o período de estudo; no entanto, o crescimento da largura das cicatrizes apresentou uma nítida diferença a favor do grupo que utilizou a associação durante os primeiros 6 meses, a qual também se conservou até o final da observação (Figura 3). Após 12 meses, o aumento da largura das cicatrizes tratadas foi de  $0,83 \pm 1,09$  mm e, sem tratamento, de  $1,81 \pm 0,87$ , uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Também nos critérios coloração, porcentagem de cicatrizes fisiológicas e avaliação do resultado global, os resultados foram nitidamente melhores no grupo tratado com a associação.

Maragakis et al. realizaram um estudo randomizado com jovens submetidos à cirurgia torácica, onde a associação foi aplicada duas vezes ao dia durante seis meses, com observação posterior após 12 meses. Dos pacientes incluídos e que concluíram o estudo, 38 fizeram uso da associação e 27 pacientes do grupo-controle não receberam tratamento. Também neste estudo, a avaliação clínica da cicatriz revelou após 6 e 12 meses um tamanho menor estatisticamente significativo no grupo tratado ( $p < 0,001$ ). Na avaliação da coloração da pele após seis meses, observaram-se cicatrizes avermelhadas em 14%

dos pacientes tratados e em 57% do grupo-controle. No decorrer do tratamento, a ferida cirúrgica cicatrizou fisiologicamente com muito maior freqüência no grupo da associação, enquanto o grupo-controle desenvolveu com maior freqüência cicatrizes hipertróficas. A diferença foi estatisticamente significativa após seis meses de tratamento ( $p < 0,001$ ), como também na observação após 12 meses ( $p < 0,05$ ).

#### TRATAMENTO DE CICATRIZES RESULTANTES DE QUEIMADURAS

A formação de cicatrizes não fisiológicas é particularmente freqüente em queimaduras, uma vez que geralmente ocorrem grandes perdas teciduais. O uso desta associação vem sendo utilizado há muitos anos no tratamento destas cicatrizes.

Ekmencik descreve o tratamento de cicatrizes de queimaduras com a associação de cepalin, alantoína e heparina em 36 pacientes. A aplicação foi feita uma a várias vezes ao dia, em parte também como emplastro. Esse tratamento proporcionou bom resultado cosmético, descoloração da cicatriz e diminuição da dor. Conseguiu-se conservar a mobilidade das articulações e se combateu a formação não fisiológica de cicatrizes.

Chadzynska relata o tratamento de 96 pacientes com idades entre 1 e 60 anos que desenvolveram quelóides após queimaduras. O tratamento com a associação foi feito sob forma oclusiva por 12 a 15 horas diárias, com duração de 12 meses. Com esse tratamento, 83% dos pacientes apresentaram melhora nítida ou muito nítida. Conseguiu-se reduzir a altura da cicatriz em 25% a 50%. O sucesso do tratamento dependeu da idade da cicatriz no início da terapia e da idade do paciente.

Numa outra observação terapêutica, Chadzynska e Jablonska avaliaram 120 crianças com idades entre 1 e 15 anos, nas quais houve formação de cicatriz hipertrófica ou quelóide após queimaduras. O tratamento foi feito sob condições oclusivas, com aplicação do curativo por 12 a 15 horas diárias, durante 12 meses. Obtiveram-se resultados muito bons e bons em 73% dos pacientes. Constatou-se que o início precoce da terapia, ou seja, a menos de 6 meses após a cicatrização, permite obter resultados muito bons ou bons em até 95% dos casos.

Dyakov et al. avaliaram um grupo de 211 pacientes (169 crianças e 42 adultos) com cicatrizes de queimaduras, onde 149 pacientes utilizaram a associação com aplicação tópica e massagem compressi-

va e 62 utilizaram aplicação com ultra-som. O período de aplicação variou entre 3 e 12 meses. No final do estudo, 76% dos pacientes tiveram um resultado muito bom, 19% bom e 5% insatisfatório.

## CONCLUSÃO

As cicatrizes normalmente já representam um fator de preocupação para os pacientes, porém quando resultam em uma forma patológica (hipertrofica, queiloideana) adquirem uma dimensão maior; pelo aspecto estético, sintomático e eventuais limitações funcionais. Devemos sempre buscar como resultado uma cicatriz fisiológica, atuando preventivamente e tratando o mais precoce possível os casos patológicos.

Dentre as alternativas possíveis, a associação de cepalin, alantoína e heparina, recém introduzida em nosso meio, é bastante utilizada há mais de uma década nos principais países do mundo.

As propriedades farmacológicas de cada um de seus componentes sobre as fases da cicatrização são bem conhecidas e estudadas.

Os ensaios clínicos publicados na literatura demonstram resultados bastante positivos, seja no uso profilático, seja no tratamento de cicatrizes hipertróficas e quelóides. As cicatrizes resultantes de queimaduras da pele também mereceram atenção e apresentaram resultados animadores.

Nos diversos estudos, os parâmetros estéticos, funcionais e sintomáticos apresentaram melhoras estatisticamente significativas, sempre com níveis mínimos ou ausentes de reações adversas.

Com base no exposto acima, associado à simplicidade e segurança da administração da medicação, acreditamos ser a associação do cepalin, alantoína e heparina uma medicação bastante útil na prevenção e tratamento das cicatrizes patológicas.

## SUMMARY

*The hypertrophic scars and keloids constitute a challenge to the surgeons, not only for the non-esthetic aspect, but also for the symptomatic and functional repercussion.*

*We have done a bibliographic revision of the Cepalin association, allantoin and heparin, used for over a decade in Europe and USA, with the objective of preventing and treating the pathologic scars.*

*The pharmacological properties of each component are individually analysed.*

*In the clinical studies revision, the use of this association has demonstrated good results on studies with burns, toracic surgery and hypertrophic scars treatment and keloids. The tolerability has been very good.*

*Based on these data, we can conclude that the cepalin association, allantoin and heparin is useful for the prevention and the treatment of pathologic scars*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avuso, M. J., Saenz, M.T. Antimitotic activity of a protein fraction isolated from viscum-cruciatum on the root meristems cepa. *Fitoterapi* 1985; 56(5):308-311.
2. Breu, W., Dorsch, W. Allium cepa L. (Onion): Chemistry, analysis and pharmacology. *Economical and Medicinal Plant Research*. 1994; 6:115-147.
3. Chadzynska, M., Jablonska, S. Contractubex in the treatment of burn-induced hypertrophic, keloidal scars in children. *Dt. Derm.* 1989; 37(11):1288-1299.
4. Chadzynska, M. Treatment of post-burn keloid with Contractubex compositum ointment. *Przegl. Dermatol.* 1987; 74(1):55-61.
5. Dorsch, W., Wülfroth, P. Effect of onion extract and synthetic thiosulfates on chemotaxis and proliferation of human fibroblasts. *Merz Forschungsbericht* 1994.
6. Dyakov, R., Petrova, M., Tzolova, N., Argirova, M., Hadjiiski, O. Treatment of superficial burns, post-burn scars, and keloids with Contractubex gel. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2002; 15(2).
7. Ekmencik, R. Die Lokalthherapie nach Abheilung von Verbrennungen. *Physikalische Medizin und Rehabilitation* 1968; 9(9):246-249.
8. Fessler, B. Die Zwiebel. *Heilkunst* 1993; 106(10):44-47.
9. Fiedler, H.P. Allantoin - Eigenschaften und Wirkung. *Ärztliche Kosmetologie* 1985; 15,87-93.

10. Friderich, H. Zur Frage der konservativen dermatologischen Behandlung von Narben und narben-artigen Zustandsbildern verschiedener Genese. *Aesthet. Med.* 1966; 15(8):260-263.
11. Frisee, M. 1998, Narbenbehandlung mit Contractubex. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei hypertrophen Narben und Keloiden. Submitted to publication.
12. Hadjiiski, O., Dyakov, R., Petrova, M. Use of Contractubex for treatment of post-burn cicatrices and keloids. 2000, submitted to publication.
13. Heine, H. Narbenbehandlung durch transepidermale heparinisierung. *Therapeutikon* 1989; 6:369-375.
14. Heine, H. Transkutane heparintherapie. *Medwelt*. 1983; 34(20/83):602-604.
15. Janicki, S., Sznitowska, M., Maceluch, J., Jaskowski, J. Studies on the viscous-elastic properties of the skin in evaluating ointments to improve the elasticity of scars. *Przegl. Dermatol.* 1998; 75(5):352-357.
16. Janicki, S., Sznitowska, M. Effect of ointments for treating scars and keloids on metabolism of collagen in scar and healthy skin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1991; 37(3):188-191.
17. Majewski, S., Chadzynska, M. Effects of heparin, allantoin and cepae extract on the proliferation of keloid fibroblasts and other cells in vitro. Posterpräsentatio MS N° 330/P16 (3seiten), 17. *Weltkongress für Dermatologie*. 24-29. Mai 1987, Berlin.
18. Maragakis, M., Willital, G. H., Michel, G., Görtelmeyer, R. Possibilities of scar treatment after thoracic surgery. *Drugs Exptl. Cli. Res.* 1995; XXI(5):199-206.
19. Michel, G. Antiinflammatory effect of Contractubex. *Merz Forschungsbericht*, 1989.
20. Navarro, N. Clinical study of Contractubex for the treatment of scars. 2000, submitted to publication.
21. Stein, G. Das Keloid. Gedankengänge zur therapie. *Fortschritte der Medizin* 1975; 93(24):1107-1112.
22. Stein, G. Erfahrungen mit der behandlung von keloiden und hypertrophen narben unterschiedlicher genese mit Contractubex comp. *Therapiewoche* 1985; 35(11):1199-1207.
23. Weitgasser, H. Erfahrungen mit Contractubex comp. In der behandlung hypertropher narben und keloiden. *Der Praktische Arzt*. 25 (291), 965-968 (1971).
24. Wiesmann, P. Effect fo Contractubex, an anti-keloid medication, and its individual components on the synthesis and secretion of glycosaminoglycan, sulfated glycosaminoglycans and collagen in cultured skin fibroblasts. *Merz Forschungsbericht*, 1991.
25. Willital, G. H., Heine, H. Efficacy of Contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 1994; XIV(5/6):193-202.
26. Wülfroth, P. Investigation of the anti-proliferative effect of the Contractubex ingredients on human fibroblasts. *Merz Forschungsbericht*, 1989.
27. Zelenkova, H. Hypertrofické jazvy a keloidy. *Revue Profesionálnej Sestry* 1998; 1 5:12-13.
28. Zhu Xuejun. Contractubex in hypertrophic scars and keloids. 2000, submitted to publication.