

Tratamento de queloides usando radioterapia pós-operatória com elétrons: estudo comparativo e randomizado com dois esquemas

Keloid treatment using post-operative radiotherapy with electron beams: a comparative randomized study of two methods

Autores:

Batista de Oliveira Junior¹
 Silvana Artioli Schellini²
 Joel Carlos Lastória³
 Lídia Raquel de Carvalho⁴
 Hamilton Ometto Stolf⁵
 Ana Laura Paludetto de Oliveira⁶

¹ Professor doutor e coordenador do Serviço de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

² Professor doutor do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

³ Professor livre-docente do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

⁴ Professor doutor do Departamento de Bioestatística do Instituto Básico da Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

⁵ Professor doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

⁶ Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas) – Alfenas (MG), Brasil.

Correspondência para:

Unesp, Departamento de Dermatologia e Radioterapia
 A/C Dr. Batista de Oliveira Junior
 Av. Prof. Montenegro s/n - Distrito de Rubião Junior
 18618970 – Botucatu - SP
 E-mail: oliveirajunior@netsite.com.br

Data de recebimento: 20/10/2012

Data de aprovação: 02/02/2013

Trabalho realizado no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

Suporte financeiro: Nenhum

Conflitos de interesse: Nenhum

RESUMO

Introdução: As diversas modalidades de tratamento para queloides isoladamente apresentam resultados desapontadores. O tratamento combinado de excisão cirúrgica e irradiação pós-operatória com elétrons é efetivo para a qualidade da cicatriz e redução da taxa de recidiva.

Objetivo: Avaliar comparativamente dois esquemas de tratamento utilizando feixes de elétrons em termos de probabilidade de cura e efeitos colaterais na área irradiada.

Métodos: Estudo clínico, prospectivo, comparativo e randomizado, realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp), no período de 2008 a 2010, incluindo pacientes no pós-operatório imediato de ressecção de queloides, divididos nos grupos G1 e G2 que receberam tratamento radioterápico com elétrons de um Acelerador Linear, 30Gy/10 frações para G1 e 32 Gy/16 frações para G2. O seguimento foi de 18 meses. Os resultados foram avaliados através de observação feita por dois avaliadores independentes e questionário aplicado aos participantes do estudo.

Resultados: Fizeram parte do estudo 43 pacientes, 21 no grupo G1 e 22 no grupo G2. No grupo G1 houve 52,4% de bons resultados e 47,6% de recidivas. No grupo G2, 91% de bons resultados e 9% de recidivas.

Conclusão: O esquema 32Gy/16 frações é superior ao esquema 30Gy/10 frações, com melhor resposta terapêutica e menos efeitos colaterais.

Palavras-chave: quelóide; elétrons; radioterapia.

ABSTRACT

Introduction: While several keloid treatment modalities exist, they all offer disappointing results when performed in isolation. The combination of surgical excision and post-operative irradiation with electron beams is effective in improving the quality of scars and reducing the recurrence rate of the condition.

Objective: To assess, on a comparative basis, the prospects for cure, and also side effects in the irradiated areas of two treatment methods using electron beams.

Methods: A prospective, comparative and randomized clinical study was carried out at the Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, in Botucatu (SP), Brazil, between 2008 and 2010. The study included patients who were post-operative after their treatment for the resection of keloids. The study population was divided into groups G1 and G2, having received radiotherapy treatment with electrons from a linear accelerator at 30 Gy/10 fractions and 32 Gy/16 fractions, respectively. The patients were followed up with for 18 months. Results were assessed through the observation of two independent evaluators and the distribution of a questionnaire to study participants.

Results: Forty-three patients were investigated (21 in G1 and 22 in G2). 52.4% showed good results in G1, with a recurrence rate of 47.6%. In G2, 91% showed good results, with a 9% recurrence rate.

Conclusion: The 32 Gy/16 fractions method was proved to be superior to the 30 Gy/10 fractions method, resulting in a better therapeutic response and fewer side effects.

Keywords: keloid; electrons; radiotherapy.

INTRODUÇÃO

Cicatrização é processo evolutivamente definido, complexo, multicelular. Na pele, tem como objetivo restaurar a barreira protetora que o tegumento dérmico representa para o corpo. Esse processo envolve esforços coordenados de vários tipos celulares, incluindo queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e plaquetas.¹

A migração, infiltração, proliferação e diferenciação dessas células produzirá resposta inflamatória, formação de novo tecido e, finalmente, o fechamento da ferida por processo cicatricial.¹

Esse complexo processo é regulado e executado por uma rede de sinalização igualmente complexa, envolvendo numerosos fatores de crescimento, células e mediadores celulares.¹

São particularmente importantes: família de fatores de crescimento epidérmico, (EGF); família de fatores de transformação do crescimento beta, (TGF-beta); família de fatores de crescimento de fibroblastos, (FGF-beta); fator de crescimento do endotélio vascular, (VEGF); fator de crescimento do tecido conjuntivo, (CTGF); família do fator de necrose tumoral alfa.¹

Falhas nas sequências regulatórias, nos fatores de crescimento e nas interações queratinócito-fibroblasto, com consequente retardo na senescência e apoptose podem direcionar para o processo de formação de queloides.²

Alibert, descrevendo pela primeira vez os queloides, em 1806, refere-se a crescimento em forma semelhante à projeção de galhos, que se pareciam com as pinças de um caranguejo, daí o termo *keloid*, do grego *khele*, a pinça do caranguejo.³

Queloide é cicatriz anormal, elevada, de forma irregular, que se estende além da incisão ou lesão da pele, devido ao acúmulo excessivo de colágeno na derme, durante o processo de reparação do tecido conjuntivo.⁴

A despeito da melhora no conhecimento dos eventos moleculares e celulares envolvidos na formação do queleide, a patogênese dessas lesões permanece pouco compreendida, dificultando sua prevenção e seu tratamento.⁴

É notoriamente conhecido o fato de que a lesão ocorre mais em determinadas pessoas. As raças negra e asiática são mais afetadas do que os caucasianos.⁵

Bond et al., em estudo observacional avaliando a maturação da cicatriz, concluíram que a taxa de proliferação celular varia de acordo com alguns parâmetros, como idade, por exemplo. Sugeriram que a taxa de maturação é maior em indivíduos com menos de 30 anos, os quais apresentam maturação da cicatriz retardada.⁶

Sabe-se que as células mesenquimais humanas podem ter participação e reforço na patogênese do queleide por diferenciação delas mesmas, direcionando a formação e progressão da lesão.⁷

Os queloides são formados por população de fibroblastos policlonais, intrinsecamente normais, mas que respondem a um sinal extracelular anormal, originando excessiva produção de colágeno na matriz extracelular.⁸

A alta taxa de consumo e a insuficiente difusão de oxigênio podem, possivelmente, contribuir para a fisiopatologia dos queloides.⁹

A tensão na sutura é importante condição associada à formação do queleide.¹⁰

De Felice et al., relatam alteração no mecanismo que determina a regulação da apoptose durante o processo de cicatrização.¹¹

Lu et al., analisando diferenças biológicas entre fibroblastos das áreas central e periférica do queleide, concluíram que as diferenças no ciclo celular e a expressão da proteína p53 podem explicar as diferentes características de crescimento do queleide periférico e central. Sessenta por cento dos fibroblastos das partes periféricas estão nas fases G2 e S do ciclo celular. Por outro lado, a maioria dos fibroblastos derivados do centro estava nas fases G0 e G1. A expressão da proteína p53 foi muito maior em fibroblastos derivados das partes centrais.¹²

As principais causas para a formação dos queloides são: cirurgias, lacerações, tatuagens, queimaduras, injeções, mordidas, vacinas, uso de *piercing*, dermatoses, epilação por aplicação de laser, trauma induzido, causa espontânea.

Leventhal et al., em 2006, publicaram metanálise envolvendo 70 séries de diversas modalidades de tratamento para queloides com a principal melhora esperada em torno de 60%. A maioria dos tratamentos oferece mínima probabilidade de melhora.¹³

Existem diversas modalidades de tratamento que isoladamente apresentam resultados desapontadores. As mais comuns são: bleomicina,¹³ injeção de corticoesteroides,¹⁴ interferon,¹⁴ 5 fluorouracil (5 FU),¹⁵ imiquimod,¹⁶ laserterapia,¹⁷ gel de silicone,¹⁸ nitrogênio líquido,¹⁷ terapia fotodinâmica (PDT),¹⁹ mitomicina C,²⁰ sinvastatina,²¹ vitamina D,²² acupuntura,²³ tacrolimus intradérmico²⁴ e radioterapia (RT).²⁵

A multiplicidade de modalidades de tratamento sugere que não há terapia satisfatória, resultando em frustração para ambos, paciente e médico.⁶

Existem várias modalidades de RT adjuvante para queloides operados: RX convencional,²⁶ betaterapia,²⁷ RT em dose única,²⁸ RT com feixe de elétrons.²⁵

A radioterapia com elétrons é superior à irradiação com RX convencional para o tratamento de queloides devido à melhor distribuição da dose no tecido.²⁶

O tratamento combinado de excisão cirúrgica e irradiação pós-operatória com elétrons é efetiva para a qualidade da cicatriz e redução da taxa de recidiva, no seguimento mínimo de 2,5 anos.²⁵

Kal e Veen, em avaliação da dose efetiva biológica para RT pós-operatória na prevenção de queleide, concluíram que a dose ótima é de 30Gy BED (dose equivalente biológica).²⁹

O mecanismo de ação da irradiação sobre o tecido conjuntivo com hiperplasia celular à custa de fibroblastos se baseia na inibição da proliferação e estímulo da diferenciação dessas células.³⁰

Avaliações comparativas permitem afirmar que a radioterapia com feixes de elétrons é melhor do que a betaterapia para o tratamento de queloides operados, devido à melhor distribuição de dose no tecido.²⁷

Os queloides deveriam ser tratados com elétrons com doses adaptadas por localização, as maiores nos locais de alto risco.³¹

Na década de 1970, aceleradores lineares de alta energia, tendo fótons de várias energias de elétrons, se tornaram cada vez mais disponíveis para o uso clínico. O avanço no desenvolvimento comercial dessas máquinas foi imediato, em grande parte pela experiência clínica em muitos centros, e mostrou que, em algumas situações frequentemente encontradas, não há tratamento alternativo para a terapia com feixe de elétrons.

O intervalo de energia mais utilizado clinicamente para elétrons é de 6 a 20MeV (milhões de elétron-volts). Nessas energias, os feixes de elétrons podem ser usados para tratamento superficial de tumores (localizados a menos de 5cm de profundidade) com queda brusca na dose, além do tumor.

As principais aplicações do feixe de elétrons são: tratamento de câncer da pele e do lábio, irradiação da parede torácica em câncer da mama, administração de dose de reforço (*boost*) em nódulos ou leito cirúrgico, tratamento de câncer da cabeça e do pescoço, irradiação da cadeia mamária interna, entre outras.

A irradiação com feixe de elétrons oferece vantagens distintas em termos de uniformidade de dose no volume-alvo, com mínimas doses nos tecidos mais profundos adjacentes.²⁷

Quando um feixe de elétrons viaja através de um meio, a energia é continuamente degradada até que os elétrons alcancem energias térmicas, quando são capturados pelos átomos circunvizinhos.

Essa perda contínua de energia ocorre por transferência linear de energia (LET), cujo valor no intervalo de 4 a 20MeV é 2MeV por centímetro (cm).

Denomina-se alcance esse trajeto, que é característico para cada energia. (Figura 1).

Por esse motivo, os elétrons são utilizados para tratamento de lesões superficiais ou semiprofundas, sem irradiar tecidos além do alcance.

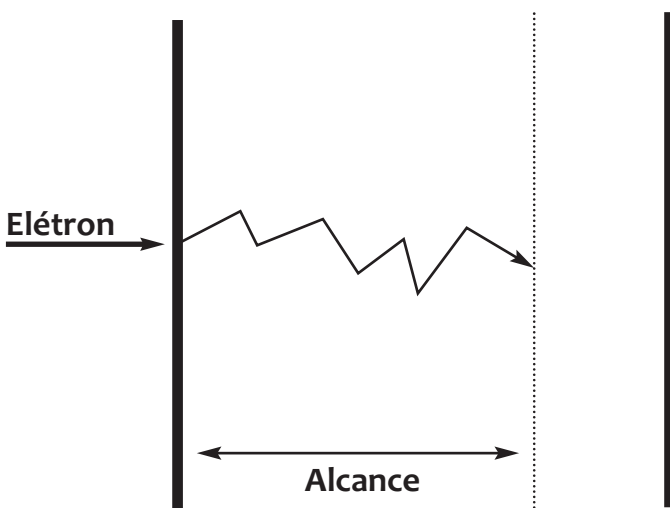


FIGURA 1: Representação esquemática do alcance de um feixe de elétrons

Sabe-se que o tipo de cicatrização que ocorre nos queloides sofre a ação de processos físicos como a irradiação.

Também é sabido que a irradiação tem efeito positivo sobre a redução de queloides, tendo sido relatados tratamentos com diferentes esquemas e doses variáveis.

Em estudo anterior, Oliveira Junior et al.²⁷ observaram que nas recidivas dos queloides continuava ocorrendo a produção de colágeno além do tempo de tratamento radioterápico, estipulado em oito dias, sugerindo que tratamentos mais prolongados poderiam ter resultados mais positivos.

Dessa forma, novos esquemas terapêuticos devem ser testados, o que motivou a realização da presente pesquisa.

Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar comparativamente dois esquemas de tratamento utilizando feixes de elétrons em termos de probabilidade de cura e efeitos colaterais na área da aplicação, assim como avaliar a opinião dos portadores de queloides tratados no esquema com dose total 32Gy em 16 frações, após 18 meses de tratamento realizado.

MÉTODOS

Este estudo clínico comparativo, prospectivo e randomizado foi realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp, no período de 2008 a 2010.

O protocolo de pesquisa foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp, aprovado em 6 de outubro de 2008 pelo Of. 414/08-CEP.

Todos os pacientes foram devidamente esclarecidos em relação à participação no estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Da mesma forma, todos os pacientes foram informados sobre a necessidade de fotodocumentação, tendo assinado o termo de consentimento e autorização para fins de filmagem, fotografia, apresentação e publicação.

A pesquisa foi desenvolvida com o intuito de comparar dois esquemas terapêuticos, utilizando dose equivalente, porém com tempos de exposição distintos, para tratamento radioterápico adjuvante à exereses cirúrgica de queloides.

Foram considerados amostra representativa para o estudo 60 pacientes, de ambos os sexos, em pós-operatório de até 72 horas.

Os pacientes incluídos no estudo foram divididos em dois grupos, mediante sorteio que decidia sobre o esquema radioterápico a ser utilizado:

Grupo 1 (G1) – considerado grupo controle, composto por pacientes nos quais foi utilizado o esquema de 10 frações, dose total de 30Gy;

Grupo 2 (G2) considerado grupo estudo, composto por pacientes, nos quais foi utilizado o esquema de 16 frações, dose total de 32Gy.

Ambos os grupos receberam tratamento com elétrons de energia 4MeV, produzidos por um Acelerador Linear 2100 C (Varian, USA).

Os pacientes foram admitidos no estudo e observados com avaliações três, seis e 18 meses após a realização do tratamento.

Foram admitidos no estudo pacientes de ambos os sexos, sem limitação de idade, submetidos à ressecção completa de queloides, em pós-operatório de no máximo 72 horas.

Foram considerados não participantes e excluídos do presente estudo:

pacientes que haviam sido submetidos à cirurgia há mais de 72 horas;

indivíduos submetidos às cirurgias prévias com laser ou crioterapia;

cirurgias utilizando a técnica *shaving*;

curativos compressivos cujo volume fosse capaz de produzir absorção significativa do feixe de irradiação (curativo de Braun);

quando a cicatrização ocorreu por segunda intenção, devido à deiscência de sutura cirúrgica;

quando a cirurgia foi apenas parcial, ou seja, exérese apenas do centro da lesão;

sutura com grande tensão nos bordos da incisão e com possibilidade de deiscência.

O ato cirúrgico consistiu na retirada do queleide seguindo métodos convencionais:

a) marcação dos limites da lesão com tinta para demarcação cirúrgica (verde brilhante). A seguir foi dada margem de segurança da pele normal de 1mm;

b) incisão e excisão do queleide até o nível subcutâneo usando bisturi com lâmina fria (número 15: fabricante Free Bac);

c) hemostasia com bisturi elétrico bipolar (Wem Eletrocirurgical operator SS-200A);

d) enxerto livre de pele quando necessário;

e) sutura primária borda a borda em monobloco, utilizando fio de mononáilon 4.0 (B. Braum) na parede torácica e dorso, e mononáilon 5.0 (Brasuture) nas demais localizações;

f) curativo com grade de micropore, mantido por 72h;

g) limpeza do local da ferida cirúrgica diariamente com água e sabão.

Os pacientes foram posicionados na maca do Acelerador linear de acordo com a localização da cicatriz cirúrgica, levando em conta que o plano da cicatriz deve ser perpendicular ao eixo central do feixe de irradiação. Nas cicatrizes planas a localização é simples. Nas cicatrizes com pequenas curvaturas deve-se tomar a precaução de não permitir que uma extremidade fique mais distante do que a outra do plano perpendicular ao feixe, pois a camada de ar do lado mais distante pode atenuar significativamente o feixe. Nos casos de lesões na região posterior da orelha, é necessário tracioná-la para realizar a irradiação.

Nas cicatrizes mais extensas é necessário dividir a aplicação em dois ou mais campos, obedecendo sempre à separação correta para não ocorrer superposição com overdose ou separação com subdose.

O tempo de exposição depende do tamanho do campo, da distância de tratamento e da dose-dia prescrita. Em geral, varia de um a dois minutos para cada campo, quando se utiliza o aparelho Clinac 2100 C - Varian.

Não foi utilizado nenhum preparo prévio com cremes ou pomadas nem tampouco depois do tratamento radioterápico.

Quando os pacientes utilizam curativo com micropore,

geralmente no primeiro ou segundo pós-operatório, não há necessidade de retirá-lo, já que sua presença não atenua o feixe de irradiação.

Os parâmetros de avaliação utilizados foram: a) características dos pacientes quanto a sexo, faixa etária, classificação do fototipo de pele e local de acometimento; b) parâmetros clínicos de observação da área tratada. A avaliação foi realizada por dois avaliadores, membros da equipe de trabalho do Serviço de Radioterapia e que participaram do atendimento dos pacientes. As avaliações foram feitas também pelo autor, aos três, seis e 18 meses, quando foi aplicado o questionário sobre o grau de satisfação. Outras análises foram feitas utilizando a documentação fotográfica realizada e os questionamentos feitos aos próprios pacientes. Reuniões de consenso foram realizadas, quando necessárias; c) avaliação do grau de satisfação do paciente quanto ao aspecto estético e sintomático, por meio de questionário aplicado pelos membros da equipe que fizeram parte da avaliação dos parâmetros clínicos. O questionário foi aplicado 18 meses depois do término do tratamento, considerando-se os seguintes critérios: insatisfeito: recidiva > 50% com sintomas; satisfeito: recidiva até 50% e sem sintomas; muito satisfeito: sem recidiva e sem sintomas.

O questionário, desenvolvido pelo próprio pesquisador, continha questões abertas e fechadas sobre: dificuldade para realizar o tratamento proposto, orientação quanto ao tratamento, efeitos colaterais e grau de satisfação. Foi aplicado a 21 integrantes do grupo G1 e 22 do grupo G2 (Quadros 1,2,3).

Os resultados foram avaliados estatisticamente através da aplicação do teste Qui-Quadrado.

ANÁLISE ESTÁTISTICA

Os dados obtidos na avaliação da fotodocumentação e no questionário foram transferidos para a Tabela Excel e receberam tratamento estatístico. Foi utilizado o teste Qui-Quadrado para verificar a associação entre os grupos e resultado da avaliação.

RESULTADOS

No período do estudo foram encaminhados para avaliação dos critérios de inclusão e de exclusão 64 pacientes que haviam sido submetidos a cirurgia para remoção de queleide.

Foram considerados cumprindo os critérios e incluídos no estudo 60 indivíduos.

Os motivos para não inclusão foram: presença de deiscência (dois), infecção (um) e gravidez (um), um deles apresentando mais do que um dos problemas que levou à exclusão.

Dos 60 pacientes incluídos no estudo, 17 perderam seguimento, não tendo sido possível contatá-los, a maioria por mudança de endereço ou telefone, com dificuldade de acesso pelo Serviço Social da prefeitura do município, e geralmente morando na zona rural.

Os resultados apresentados se referem aos pacientes que completaram o período de observação, definido em 18 meses.

Os participantes da pesquisa eram de ambos os sexos, 33 mulheres (52%) e 31 homens (48%).

Com relação à idade, 50% pertenciam à faixa etária compreendida entre 20 e 30 anos, 37% tinham mais do que 30 anos, e 13% possuíam idade inferior a 20 anos, ou seja, a maioria dos pacientes era jovem.

Analisando a fotodocumentação e empregando a classificação do fototipo de pele de Fitzpatrick, encontramos 12,9% dos pacientes com fototipo III e 87,1%, fototipos IV, V ou VI.

A distribuição dos casos segundo o local de acometimento está apresentada na tabela 1, em que é possível observar que 23% dos participantes da pesquisa apresentavam lesão na região torácica; os demais em membro superior (14%), dorso (19%), abdômen (16%), cabeça e pescoço (21%) e membro inferior (7%).

Em relação aos achados relativos aos parâmetros clínicos de observação uma semana depois da conclusão do tratamento, tanto os indivíduos do Grupo 1 como os do Grupo 2 apresentaram discreto eritema ou epilação que evoluiu para hiperpigmentação (RTOG-1) (Anexo H) na área irradiada, com posterior descamação seca, mais frequente no grupo G1, assintomática, variável para cada indivíduo, que desapareceu nos primeiros três meses, sem necessidade de tratamento do efeito colateral por outros métodos. Esses foram os únicos efeitos colaterais observados na área que recebeu o tratamento radioterápico.

A tabela 2 demonstra os resultados das respostas aos questionários aplicados pelos avaliadores independentes, com relação à reação ao tratamento.

Após o tratamento foram observadas recidivas em 12 pacientes (Tabela 3).

As recidivas ocorreram principalmente quando as lesões se localizavam no tórax, membros e abdômen, em locais cuja linha de sutura contrariava as linhas de tensão. (Figura 2)

A sequência iconográfica (Figura 3) demonstra os resultados considerados satisfatórios com a aplicação da radioterapia adjuvante, associada ao tratamento cirúrgico.

As respostas aos questionários aplicadas pelo avaliador independente estão apresentadas nos Anexos A e B e constam dos gráficos 1 e 2.

Quanto à reação ao tratamento radioterápico, seis indivíduos do G1 e um do G2 referiram ter tido reação, edema e/ou eritema. (Gráfico 1).

O grau de satisfação dos pacientes, avaliado pelos questionários, revelou que 10 pacientes do G1 ficaram insatisfeitos em contraposição a dois do G2. (Gráfico 2)

Observou-se que no grupo G1, 47,6% dos pacientes se mostraram insatisfeito, e 52,4% satisfeito ou muito satisfeito.

Em G2, esses resultados foram 9% e 91%, respectivamente. (Gráfico 3).

DISCUSSÃO

A ideia da realização do presente estudo surgiu da necessidade de se obter solução para problema conhecido há muitos séculos, o tratamento dos queloides, e para o qual ainda não existe solução definitiva, apesar da existência de diversas modalidades terapêuticas, sem que nenhuma delas isoladamente possa ser considerada eficiente.¹³

Das modalidades de tratamento radioterápico que podem ser utilizadas como adjuvantes à cirurgia, a mais largamente utilizada foi a betaterapia com placas de Sr90.¹³ Os resultados assim obtidos são inferiores ao tratamento com elétrons, proposto por Akita et al.,²⁵ com seguimento de 3,5 anos, confirmados por Oliveira Jr et al., que acompanharam os pacientes por período de 10 anos.²⁷

O estudo anterior realizado por Oliveira Jr et al.²⁷ confirmou que a radioterapia com feixe de elétrons é melhor do que a betaterapia no tocante aos resultados para o tratamento dos queloides. No entanto, o esquema à época proposto ainda resultava em vários casos desfavoráveis, supondo-se que no final do estudo, outro esquema terapêutico, com maior número de aplicações e tempo de tratamento mais prolongado, com igual dose biológica, poderia ter maior sucesso. Esse foi o principal motivo para a escolha do tratamento efetuado no presente estudo.

Dessa forma, o propósito decisivo dos autores foi conhecer a resposta ao tratamento com energia de 4Mev, 16 aplicações e dose total 32Gy, utilizando o Acelerador Linear Clinac 2100 (Varian) empregado anteriormente.²⁷

O grupo considerado controle e que foi utilizado para a comparação da dose agora sugerida, foi o empregado no estudo anterior,²⁷ que recebeu a dose equivalente biológica de 30Gy.

TABELA 1: Localização dos queloides tratados por feixes de irradiação, após ressecção cirúrgica distribuídos por região anatômica da lesão – Unesp, 2011

Localização da lesão	Grupo 1		Grupo 2	
	N. de casos	%	N. de casos	%
Cabeça e pescoço	3	14	6	27
Membro superior	2	10	4	18
Tórax	6	29	4	18
Dorso	4	19	4	18
Abdômen	6	28	1	5
Membro inferior	–	–	3	14
Total	21	100	22	100

TABELA 2: Resultado do questionamento feito a respeito da reação ao tratamento radioterápico nos portadores de quelóide operados, segundo grupo - Unesp, 2011

Reação ao tratamento	Grupo 1	%	Grupo 2	%
Sim	6	29	1	5
Não	15	71	21	95
Total	21	100	22	100

TABELA 3: Recidiva da lesão após exereses do quelóide e tratamento adjuvante com feixe de elétrons, segundo grupo - Unesp, 2011

Recidiva	Grupo 1	%	Grupo 2	%
Sim	10	47,6	2	9
Não	11	52,4	20	91
Total	21	100	22	100

O período de observação para avaliação de resposta foi de 18 meses conforme preconizado por outros, em protocolos de radioterapia pós-operatória para queloides, tendo sido realizadas também avaliações aos três e seis meses.³⁰⁻³²

O tamanho da amostra foi estimado inicialmente em 30 indivíduos em cada grupo. Por se estar trabalhando em estudo clínico, envolvendo pessoas, é esperada perda de seguimento, o que ocorreu com oito indivíduos do grupo G2 e nove do grupo G1.

É importante considerar que a maioria dos pacientes já havia sido submetida a tratamentos e que era portadora de queloides cujos volume e localização poderiam influenciar o grau

de resposta ao tratamento.

A maioria dos pacientes de nossa série compunha-se de descendentes da raça negra (87,1%), aplicando a classificação de Fitzpatrick, o que concorda com a literatura,^{5,33} repleta de citações sobre serem os indivíduos de pele escura os mais predispostos ao desenvolvimento das lesões. Esse dado não foi considerado variável na presente pesquisa, uma vez que a classificação da cor da pele nem sempre se faz simples pelas várias tonalidades existentes no Brasil, fruto da grande miscigenação da população brasileira.

Apesar de se tratar de estudo clínico, todas as variáveis possíveis foram controladas, como estabelecer critérios de inclusão e exclusão, ter os procedimentos cirúrgicos realizados por número pequeno de profissionais e seguindo igual técnica operatória, avaliação e aplicação do tratamento sistematizado e aplicação do questionário aos pacientes por avaliador independente (sem participação na escolha do tratamento).

A aplicação do questionário foi considerada muito importante.^{34,35} Muitas vezes, a avaliação do médico é diferente da autoimagem que o próprio paciente faz, já que o médico intuitivamente procura o desaparecimento da lesão, e sua redução já pode ser vista pelo paciente como positiva e vice-versa, o que foi possível confirmar também com a presente pesquisa.

Outra variável que poderia ter feito parte da pesquisa seria a avaliação morfométrica das lesões ao longo do período de observação. No início da pesquisa, a introdução das fotografias sistematizadas tinha essa intenção, com padronização da iluminação, máquina e técnica obtidas sempre pelo mesmo profissional. Essas medidas confirmariam a redução das lesões frente ao tratamento estabelecido. Entretanto, lesões irregulares, algumas vezes salientes, localizadas em áreas de continuidade a outra superfície, como as localizadas em lobo da orelha, por exemplo, dificultaram essa tarefa, que foi abandonada. Outro ponto rele-



FIGURA 2: Apresentação de dois portadores de lesão queloidiana recidivada, após tratamento radioterápico, uma localizada no abdômem e outra na face interna do braço direito



29 G1



32 G1



22 G2



48 G2



58 G2

Figura 3: A sequencia iconográfica demonstra os resultados considerados satisfatórios com a aplicação da radioterapia adjuvante, associada ao tratamento cirúrgico.

vante foi a variação da distância entre a máquina e o paciente, o que poderia induzir erro ou viés de avaliação.

A aplicação do tratamento radioterápico foi feita logo após a exeresse cirúrgica, o que se faz necessário, já que o que-

loide, uma vez formado, não é radiosensível, pois o colágeno não responde às irradiações, independentemente da dose utilizada. A radioterapia com elétrons, adjuvante à cirurgia, têm, entretanto, apresentado baixos índices de recidiva, da ordem de 23%,²⁷

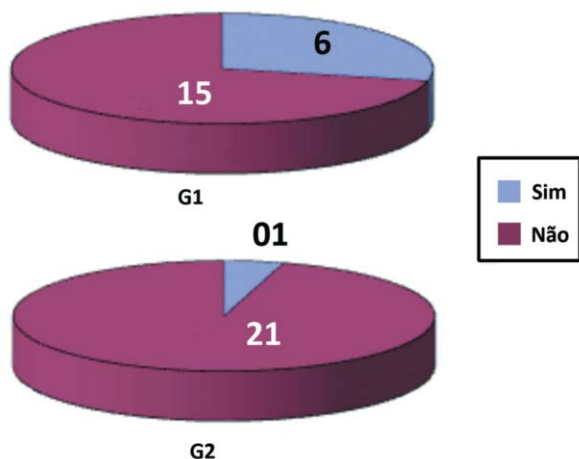


GRÁFICO 1: Representação gráfica das respostas dos pacientes com relação à reação ao tratamento – Unesp, 2011

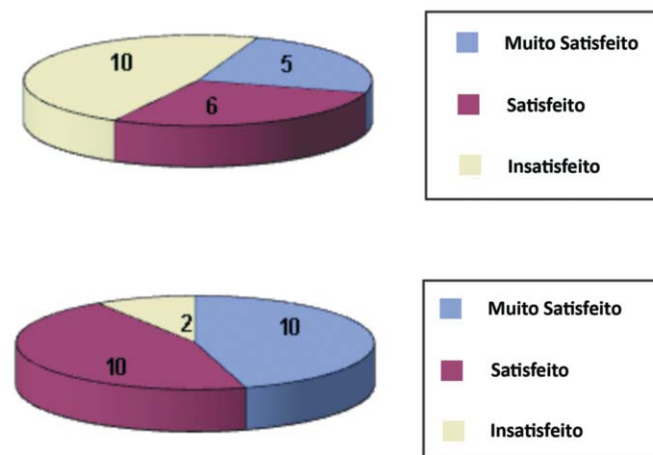


GRÁFICO 2: Representação gráfica das respostas dos pacientes com relação ao grau de satisfação do resultado do tratamento – Unesp, 2011

o que pode ser considerado resultado animador.

Uma paciente após a consulta e agendamento da cirurgia desistiu do tratamento, pois estava grávida e foi informada de que não deveria submeter-se ao tratamento radioterápico.

Um indivíduo com queiloide na região submandibular esquerda apresentou durante o tratamento radioterápico dois seromas, que foram drenados e que não impediram a continuidade do tratamento. A causa do desenvolvimento dos seromas não foi determinada.

O problema do queiloide pode ir muito além do aspecto local da lesão. Um adolescente desenvolveu queiloide no ombro direito e, devido à dor, adotou postura antiálgica durante anos, desenvolvendo escoliose.

O único efeito colateral observado em todos os pacientes foi hiperpigmentação da área irradiada, posterior ao eritema e/ou epilação variável para cada paciente. Esse paraefeito é mínimo quando comparado à dor durante o congelamento e hipopigmentação permanente da criocirurgia, assim como a atrofia, hipopigmentação e inibição do processo de cicatrização quando da injeção intralesional de corticoides. Com relação ao uso de corticosteroides no tratamento, existe ainda na literatura referência à síndrome de Cushing.³⁶ É importante ressaltar que a hiperpigmentação foi transitória, aparecendo mais na avaliação feita três meses após o tratamento, e foi mais frequente no grupo G1, que recebeu dose dia maior, 300cGy, contra 200cGy do grupo G2.

As recidivas observadas no estudo foram em locais cuja linha de sutura contrariava as linhas de tensão. Essas observações concordam com as de Akaishi et al.,¹⁰ e Bux,³⁷ sendo as áreas de tensão as mais predispostas ao desenvolvimento das lesões.

Assim como Ogawa et al.,³¹ foi possível observar que alguns queloides, como os localizados no lobo inferior da orelha, responderam ao tratamento com dose de 30Gy/10 frações, e os de outras localizações, com dose de 32Gy/ 16 frações, isto

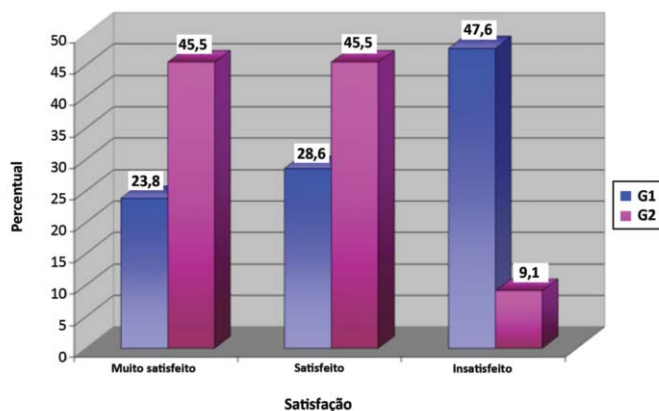


GRÁFICO 3: Distribuição de frequências absolutas e relativas dos pacientes segundo grupo e opinião sobre o tratamento com elétrons

é, a localização da lesão pode ter reflexos na resposta ao tratamento. Entretanto, devido a vários fatores, não foi possível parear os grupos com relação a esse parâmetro, em função do sorteio, ficando a maior parte dos indivíduos do G1 como portadores de lesões no tórax e abdômen e os do G2, na cabeça e no pescoço.

Com exceção da terapia usando feixe de elétrons, a distribuição de dose na profundidade não é homogênea, tendo em vista que algumas lesões podem ser mais elevadas. O tratamento radioterápico utilizando feixe de elétrons provenientes dos aceleradores lineares pode otimizar a distribuição de dose no volume de interesse, escolhendo-se a energia mais adequada para cada espessura a ser irradiada.

As recidivas ocorreram em 9% dos indivíduos do grupo G2 e 47,6% do grupo G1, em especial naqueles que apresentavam maiores chances de resultado desfavorável, já que se tratava de lesões localizadas em áreas de extensão. A observação que foi feita durante o presente estudo leva a acreditar que, em locais de

QUADRO 1: Respostas aos questionários sobre avaliação de resultados

G1		G2	
Questão 1		Questão 1	
Teve dificuldade para realizar o tratamento?		Teve dificuldade para realizar o tratamento?	
sim	4	sim	3
não	17	não	19
branco	-	branco	-
Questão 3		Questão 3	
Reação ao tratamento		Reação ao tratamento	
sim	6	sim	1
não	15	não	21
branco	-	branco	-
Questão 4		Questão 4	
Orientado sobre o tratamento		Orientado sobre o tratamento	
sim	21	sim	21
não	-	não	1
branco	-	branco	-
Grau satisfação G1		Grau satisfação G2	
muito satisfeito	5	muito satisfeito	1-
satisfeito	6	satisfeito	1-
insatisfeito	10	insatisfeito	2
muito insatisfeito	-	muito insatisfeito	-

QUADRO 2: Resultados da avaliação sobre grau de satisfação do grupo G1

Grupo G1 (10 Frações/30Gy)	Muito satisfeito	Satisfeito	Insatisfeito
Paciente			
02			X
04			X
06			X
09			X
13	X		
16		X	
19			X
20	X		
29			X
32			X
33			X
35		X	
37		X	
38		X	
42		X	
44	X		
47	X		
50			X
51			X
54	X		
57		X	
Total: (21)	5 (23,8%)	6 (28,6%)	10 (47,6%)

QUADRO 3: Resultados da avaliação sobre grau de satisfação do grupo G2

Grupo G2 (16 Frações/32Gy) Paciente	Muito satisfeito	Satisfeito	Insatisfeito
01	X		
03		X	
05			X
21		X	
22	X		
25		X	
26		X	
28	X		
30		X	
31		X	
34	X		
39		X	
41	X		
45		X	
46	X		
48	X		
49			X
53	X		
55	X		
56		X	
58		X	
59	X		
Total: (22)	10 (45,5%)	10 (45,5%)	2 (9%)

grande tensão, a cirurgia deva ser realizada utilizando a técnica de retalhos, na tentativa de minimizar a tensão, o que poderia trazer resultados mais positivos após a aplicação da radioterapia.

Nos pacientes que tiveram recidiva do quelóide com o esquema proposto para o G2 (32Gy/ 16 frações) os autores acreditam que os resultados poderiam ser melhorados, ampliando tanto a dose como o tempo de tratamento. Como perspectiva futura, pretende-se dar continuidade ao estudo, visando apurar os resultados, já que o esquema aqui testado no G2, composto por cirurgia e tratamento adjuvante com 32Gy em 16 frações, sabidamente não provoca efeitos colaterais nem carcinoma radioinduzido.^{38,39} Um novo estudo, utilizando o esquema 36Gy/ 20 frações e 12Gy/ 4 frações, uma vez por semana, totalizando oito semanas, está sendo proposto.

Benefícios com o tratamento pela aplicação de feixes de elétrons no pós-operatório de lesões queloidianas são, portanto, inegáveis. Há que cuidar melhor da técnica operatória, das doses e fracionamento, respeitando a localização, para que os resultados possam ser ainda melhores.

CONCLUSÕES

A associação de cirurgia e radioterapia com feixe de elétrons como tratamento adjuvante, aplicado no pós-operatório imediato de queloides é modalidade de tratamento bem tolerada, com mínimos efeitos colaterais e com menores índices de recidiva, no esquema 32Gy/16 frações, cinco dias por semana.

Os efeitos colaterais observados foram hiperpigmentação transitória da área irradiada e descamação, que desaparecem em cerca de três meses.

Com relação à opinião dos pacientes que realizaram tratamento radioterápico com o esquema 32Gy/ 16 frações, 45,5% deles ficaram muito satisfeitos, e 45,5%, satisfeitos; apenas 9% ficaram insatisfeitos. ●

Agradecimentos:

Aos funcionários, Gabriela Fontes Carreira e William Barbosa da Silva, do Centro de Estudos do Hospital Amaral Carvalho pelas digitações e diagramações.

REFERÊNCIAS

- Barrientos S, Stojadinovic O, Grolinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(5):585-601.
- Parikh DA. Keloid banding using suture ligature. *Laryngoscope.* 2008;118(11):1960-5.
- Alibert JLM. Description des maladies de la peau observées à l'Hospice Saint Louis et exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement. Paris: Barrois l'aîné et fils; 1806. p. 113.
- Rossiello L, D'Andrea F, Grella R, Signoriello G, Abbondanza C, De Rosa C, et al. Differential expression of cyclooxygenases in hypertrophic scar and keloid tissues. *Wound Repair Regen.* 2009;17(5):750-7.
- Olibanji KJ. Keloids: an old problem still searching for a solution. *Surg Pract.* 2005;9(1):2-7.
- Bond JS, Duncan JA, Sattar A, Boanas A, Mason T, O' Kane S, et al. Maturation of the human scar: an observation study. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(5):1650-8.
- Akino K, Akita S, Yakabe A, Mineda T, Hayashi T, Hirano A. Human mesenchymal stem cells may be involved in keloid pathogenesis. *Int J Dermatol.* 2008;47(11):1112-7.
- Chevray PM, Manson PN. Keloid scars are formed by polyclonal fibroblasts. *Ann Plast Surg.* 2004;52(6):605-8.
- Ichioka S, Ando T, Shibata M, Sekiya A, Nakatsuka T. Oxygen consumption of keloids and hypertrophic scars. *Ann Plast Surg.* 2008;60(2):194-200.
- Akaishi S, Akimoto M, Ogawa R, Hyakusoku H. The relationship between keloid growth pattern and stretching tension. *Ann Plast Surg.* 2008;60(4):445-51.
- De Felice B, Garbi C, Santoriello M, Santillo A, Wilson RR. Differential apoptosis markers in human keloids and hypertrophic scars fibroblasts. *Mol Cell Biochem.* 2009;327(1-2):191-201.
- Lu F, Gao J, Ogawa R, Hyakusoku H, Ou C. Biological differences between fibroblasts derived from peripheral and central areas of keloid tissues. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(3):625-30.
- Leventhal D, Fur M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg.* 2006;8(6):362-8.
- Lee JH, Kim SE, Lee AY. Effects of interferon-[alpha] 2b on keloid treatment with triamcinolone acetonid intralesional injection. *Int J Dermatol.* 2008;47(2):183-6.
- Huang L, Wong YP, Cai YJ, Lung I, Leung CS, Burd A. Low-dose 5-fluorouracil induces cell cycle G2 arrest and apoptosis in keloid fibroblast. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1181-5.
- Berman BK. Pilot study of effect of prooperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):5209-11.
- Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloid. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(2):557-68.
- O'Brien L, Pandit A. Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars [review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003826.
- Thomas G, Ud D, Zaman K, Bayat A. Photodynamic therapy. *Wound Repair Regen.* 2011;19(2):A57.
- Chi SG, Kim JY, Lee WJ, Lee SJ, Kim do W, Sohn MY, et al. Ear keloids as a primary candidate for the application of mitomycin C after shave excision. *Dermatol Surg.* 2011;37(2):168-75.
- Mun JH, Kim HS, Ko HC, Kim MB. Symvastatin inhibits transforming growth factor-[beta]1 induced collagen type I, CTGF and [alpha]-SMA expression in keloid fibroblasts: P207. *J Am Acad Dermatol.* 2011;(64 Suppl 2):AB4.
- Zhang GY. Vitamin D: a novel therapeutic approach for Keloid, an in vitro analysis. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):729-37.
- Hunter J. Acupuncture for keloid scar. *Acupunct Med.* 2011;29(1):2.
- Gisquet H, Liu H, Blondel WC, Leroux A, Latache C, Merlin JL, et al. Intradermal tacrolimus prevent scar hypertrophy in a rabbit ear model: a clinical, histological and spectroscopical analysis. *Skin Res Technol.* 2011;17(2):160-6.
- Akita S, Akino K, Yakabe A, Imaizumi T, Tanaka K, Anraku K, et al. Combined surgical excision and radiation therapy for keloid treatment. *J Craniofac Surg.* 2007;18(5):1164-9.
- Maarouf M, Schleicher U, Schmachtenberg A, Ammon J. Radiotherapy in the management of keloids. Clinical experience with electron beam irradiation and comparison with X-ray therapy. *Strahlenther Onkol.* 2001;178(6):330-5.
- Oliveira Jr B, Lastória JC, Pereira HR, Silveira LVA, Oliveira LP, Stolf HO. Comparative study between radiotherapy with electrons and betatherapy following keloid excision. *Surg Cosmet Dermatol.* 2009;2(1):53-7.
- Ragoowansi R, Cornes PGS, Moss A, Glees JP. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(6):1853-9.
- Kal HB, Veen RE. Biologically effective doses of postoperative radiotherapy in the prevention of keloids: dose-effect relationship. *Strahlenther Onkol.* 2005;181(11):717-23.
- Trott KR. Therapeutic effects of low radiation dose. *Strahlenther Oncol.* 1994;170(1):1-12.
- Ogawa R, Miyashita T, Hyakusoku H, Akaishi S, Kuribayashi S, Tateno A. Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars. *Ann Plast Surg.* 2007;59(6):688-91.
- 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;111(2):547-53.
- Nijhawan RI, Alexis AF. Practical approaches to medical and cosmetic dermatology in skin of color patients. *Expert Rev Dermatol.* 2011;6(2):175-86.
- Durani P, McGrouther D, Ferguson MW. The patient scar assessment questionnaire: a reliable and valid patient-reported outcomes measure for linear scars. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(5):1481-9.
- 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;46(9):971-5.
- Finken M, Mul D. Cushing syndrome and adrenal insufficiency following intradermal administration in child: case report. *Eur J Pediatr.* 2010;169(9):1147-9.
- Bux S. Keloids show regional distribution of proliferative and degenerate connective tissue elements. *Cells Tissues Organs.* 2010;191(3):213-34.
- Spagnolo DV, Papadimitiu JM, Archer M. Postirradiation malignant fibrous histiocytoma arising in juvenile nasopharyngeal angiofibroma and producing alpha-1-antitrypsin. *Histopathology.* 1984;8(2):339-52.
- Ogawa R, Yoshitatsu S, Yoshida K, Miyashita T. Is radiation therapy for keloids acceptable? The risk of radiation-induced carcinogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(4):1196-201.