



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Ana Laura Paludetto de Oliveira**

**Radioterapia pós-cirúrgica em queloides.  
Uma meta-análise e revisão da literatura.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica (Pesquisa e Desenvolvimento).

Orientador: Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

**Botucatu  
2019**

Ana Laura Paludetto de Oliveira

Radioterapia pós-cirúrgica em queloides.  
Uma meta-análise e revisão de literatura

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica (Pesquisa e Desenvolvimento).

Orientador: Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Botucatu  
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Oliveira, Ana Laura Paludetto de.

Radioterapia pós-cirúrgica em queloides: uma meta-análise e  
revisão da literatura / Ana Laura Paludetto de Oliveira.  
Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Capes: 40101045

1. Braquiterapia. 2. Dermatologia. 3. Elétrons. 4. Queloide.  
5. Radioterapia.

Palavras chave: braquiterapia; dermatologia; elétrons;  
Queloide; radioterapia.

**Ana Laura Paludetto de Oliveira**

**Radioterapia pós-cirúrgica em queloides. Uma meta-análise e  
revisão da literatura**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Câmpus de Botucatu, como parte integrante do processo para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica (Pesquisa e Desenvolvimento).

Orientador: Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Comissão Examinadora

Titulares:

---

Prof. Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes  
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB - UNESP

---

Prof. Dr. Luis Carlos Giarola  
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB - UNESP

---

Prof. Associado Dr. Vladimir Eliodoro Costa  
Instituto de Biociências de Botucatu – IBB - UNESP

Suplentes:

---

Prof. Associado Dr. Joel Mesa Hormaza  
Instituto de Biociências de Botucatu – IBB - UNESP

---

Prof. Dra. Letícia Diniz Vieira  
Faculdade de Tecnologia de Botucatu - FATEC – Centro Paula Souza

Botucatu, 13 de junho de 2019.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Associado Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes, os meus mais sinceros agradecimentos pela orientação, apoio e ajuda que foram fundamentais para a elaboração desta dissertação.

Aos meus pais e familiares. Sem o estímulo e apoio do meu pai eu não teria iniciado essa jornada.

Aos professores do mestrado que fizeram com que eu expandisse meus conhecimentos através da sabedoria transmitida durante o curso.

## Resumo

Radioterapia pós-cirúrgica em queloides. Uma meta-análise e revisão da literatura. 2019. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2019.

Um queloide é uma cicatriz elevada, de contornos irregulares, que se estende além das bordas de uma excisão cirúrgica ou trauma de pele por uma formação excessiva de colágeno na derme durante o processo de reparação do tecido conjuntivo. A formação de queloides pode surgir através de falhas nas sequências regulatórias, nos fatores de crescimento e nas interações queratinócito-fibroblastos, evoluindo com retardo na senescência e apoptose. Terapias adjuvantes à cirurgia de queloides são necessárias em função do alto índice de recidiva. A radioterapia percutânea pós-operatória evidencia bons resultados já que os queloides recentes são ricos em fibroblastos, altamente sensíveis à radiação. Neste trabalho foi realizada uma meta-análise, baseada em estudos publicados em artigos científicos, visando verificar os resultados da realização de radioterapia em pacientes portadores de queloides, que foram submetidos à cirurgia para retirada da lesão com subsequente irradiação do leito cicatricial. Os artigos científicos analisados apontaram 1310 pacientes submetidos à radioterapia em cicatrizes queloidianas, em regiões anatômicas diversas, dos quais, o índice de recidiva médio foi de 16,73%. Os estudos concluem que a aplicação da radioterapia após cirurgia de queloide contribui para minimizar os índices de recorrência da lesão, quando comparada com apenas a cirurgia isolada.

**Palavras chaves:** braquiterapia, dermatologia, elétrons, queloide, radioterapia, recidiva.

## **Abstract**

Post-surgical radiotherapy in keloids. A meta-analysis and literature review. 2019. Dissertation (Master degree) - Faculty of Medicine of Botucatu, State University of São Paulo “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2019.

A keloid is a high scar, irregularly shaped that extends beyond the borders of a surgical excision or skin trauma by excessive formation of collagen in the dermis during the repair process of connective tissue. Keloid formation may arise through regulatory sequence failures, growth factors, and keratinocyte-fibroblast interactions, evolving with delayed senescence and apoptosis. Adjuvant therapies for keloid surgery are necessary because of the high relapse rate. Postoperative percutaneous radiotherapy shows good results since recent keloids are rich in fibroblasts, highly sensitive to radiation. In this work, a meta-analysis was performed, based on studies published in scientific articles, aiming to verify the results of radiotherapy in patients with keloids who submitted surgery to remove the lesion with subsequent cicatricial bed irradiation. The scientific articles analyzed showed 1310 patients submitted to radiotherapy in keloid scars, in different anatomical regions, of which, the average recurrence rate was 16.73%. The studies conclude that the application of radiotherapy after keloid surgery contributes to minimize lesion recurrence rates, when compared with only isolated surgery.

.

**Key words:** brachytherapy, dermatology, electrons, keloid, radiotherapy, relapse.

## Lista de Figuras

Figura 1- Imagem de queloide na região do braço.....	10
Figura 2- Imagem de queloide na região da orelha.....	10
Figura 3- Queloide bi lateral em orelha .....	11
Figura 4 – Queloide em região do tórax e braço .....	11
Figura 5- Queloide por cirurgia .....	12
Figura 6 – Queloide por tatuagem .....	12
Figura 7 – Imagens de cicatriz hipertrófica e de queloide .....	13
Figura 8 – Imagem de exame da pele com cicatriz antiga.....	15
Figura 9 – Imagem de exame da pele com presença de queloide .....	15
Figura 10 – Curvas de atenuação de dose de radiação na profundidade .....	18
Figura 11- Aplicador de elétrons no colimador .....	20
Figura 12 – Visão da extremidade do aplicador de elétrons – saída do campo.....	20
Figura 13 - Paciente em radioterapia de queloide .....	20
Figura 14 – Blocos de <i>cerrobend</i> para elétrons .....	20
Figura 15 – Equipamento de radioterapia superficial.....	21
Figura 16 – Cones aplicadores de radioterapia (RXT) superficial .....	21
Figura 17 – Cirurgia para retirada de queloide.....	22
Figura 18 – Irradiador de BATD .....	22
Figura 19 – Curva de PDP para feixes de raios beta do Sr-90.....	23
Figura 20 – Aplicador de betaterapia de $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$ .....	24
Figura 21 – Aplicação de betaterapia pós-cirúrgica em região mamária .....	24
Figura 22 – Hiper Cromia devido à betaterapia .....	25
Figura 23 – Tecido irradiado sem hiper Cromia .....	25

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características dos estudos e feixes de energias aplicadas.....	22
Tabela 2 - Quantitativo de pacientes tratados e índice de recidiva de queloides.....	23
Tabela 3 - Tratamentos de queloide com braquiterapia .....	25



## Lista de abreviaturas e siglas

kV	Energia de raios-X ou raios gama de quilovoltagem
MeV	Energia de raios-X, raios gama ou feixes de elétrons de megavoltagem
Gy	Gray
cGy	centigrays
mm	milímetro
cm	centímetros
m	metros
Kg	Quilograma
<sup>90</sup> Sr	Elemento radioativo estrôncio-90
<sup>90</sup> Y	Elemento radioativo ytrio-90
<sup>192</sup> Ir	Elemento radioativo irídio-192
PDP	Porcentagem de dose profunda (na profundidade do tecido irradiado)
BATD	Braquiterapia de alta taxa de dose (HDR – <i>high dose rate</i> )
BMTD	Braquiterapia de média taxa de dose (MDR – <i>medium dose rate</i> )
BBTD	Braquiterapia de baixa taxa de dose (LDR – <i>low dose rate</i> )

## Sumário

Resumo .....	
Abstract .....	
Lista de Figuras .....	
Lista de Tabelas .....	
Lista de abreviaturas e siglas .....	
1 INTRODUÇÃO .....	10
1.1 Epidemiologia .....	11
1.2 Fisiopatologia .....	13
1.3 Diagnóstico Diferencial.....	16
1.4 Tratamento .....	16
1.4.1 Radioterapia.....	17
2 OBJETIVOS DO ESTUDO .....	26
2.1 Justificativas para realização do estudo.....	26
3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	27
4 RESULTADOS .....	28
5 CONCLUSÕES E DISCUSSÕES .....	32
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

## 1 INTRODUÇÃO

O processo de cicatrização é complexo e é regulado por uma rede de sinalização igualmente complexa, envolvendo numerosos fatores de crescimento, células e mediadores celulares como: 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 (BARRIENTOS, 2008) (ALSTER, 2003) (MCDONALD, 1968).

A formação de queloides pode surgir através de falhas nas sequencias regulatórias, nos fatores de crescimento e nas interações queratinócito-fibroblastos, evoluindo com retardo na senescência e apoptose (BERMAN, 1999).

A primeira descrição de formação de cicatriz anormal na forma de queloides foi registrada no papiro de Smith sobre técnicas cirúrgicas no Egito cerca de 1700 A.C. (BERMAN, 1999). No ano de 1806, foi descrito o termo queleide pela primeira vez referindo-se ao crescimento em forma semelhante a projeção de galhos, que se pareciam com as pinças de um caranguejo, do grego khele, termo keloid (ALIBERT, 1817).

Um queleide é uma cicatriz elevada, de contornos irregulares, que se estende além das bordas de uma excisão cirúrgica ou trauma de pele por uma formação excessiva de colágeno na derme durante o processo de reparação do tecido conjuntivo. Em um queleide já formado as células não se proliferam tão rapidamente como no início quando o colágeno depositado não permite a efetividade da radioterapia (BOCK O, 2006) (OGAWA, 2007) (GLANZMAN, 2013).

A radioterapia pós-operatória tem impacto favorável na cicatrização de feridas em pacientes com queloides, pode diminuir tanto o processo natural quanto a superexpressão da cicatriz e a proliferação que ocorre no desenvolvimento do queleide, além de reduzir o tempo de maturação dos fibroblastos e causar uma rápida degranulação dos mastócitos, os principais secretores de histamina (inibe a liberação de histamina dos mastócitos, que por sua vez inibe a proliferação de fibroblastos) (SALVAJOLI, 2013). A radiação suprime a síntese de colágeno em queloides.

Se realizada logo após a ressecção cirúrgica de um queloide, a radioterapia pode reduzir e limitar a cicatriz a níveis normais eliminando uma porção substancial dos fibroblastos que rapidamente se proliferam (FERNANDES, 2014).

As Figuras 1 a 4 ilustram imagens de queloides em região do braço, da orelha e do tórax, respectivamente.



Figura 1 – Queloides em braço  
Fonte: <https://br.depositphotos.com/stock-photos>



Figura 2 – Queloides em orelha  
Fonte: (VAN LEEUWEN, 2015)



Figura 3 – Queloides bi lateral em orelha  
Fonte: própria do autor



Figura 4 – Queloides em região tórax e braço  
Fonte: própria do autor

### 1.1. Epidemiologia

Os queloides ocorrem na mesma frequência entre homens e mulheres. Têm sido descritos em todas as idades, embora eles tendem a aparecer, principalmente, nas idades entre 10 e 30 anos, sendo menos frequentes nos extremos de idade. Sua formação pode ter relação com a predisposição genética (LEE, 2015).

Associações genéticas para o desenvolvimento de cicatrizes anormais foram encontradas para HLA-B14, HLA-B21, HLA-BW16, HLA-BW35, HLA-DR5, o HLA-DQW3, e o grupo sanguíneo A (MARNEROS, 2004). Os antígenos de histocompatibilidade humano (Human Leukocyte Antigens) são marcadores genéticos situados nos cromossomos. O sistema antígeno de histocompatibilidade humano é conhecido por sua capacidade de conferir susceptibilidade ou proteção a diferentes doenças. Em virtude do seu acentuado polimorfismo, o tipo e a força da associação variam a depender da enfermidade e da raça (etnia) estudadas (ALVES, 2005).

Parece haver uma diferença racial na formação de queloides. Matas foi o primeiro a descrever a frequência de queloides em pacientes negros comparados aos brancos. Em uma análise de 10 indivíduos com queloide, 9 pertenciam ao grupo dos negros e apenas 1, ao grupo dos brancos. A grande maioria dos estudos concordam que os queloides ocorrem em todas as raças mas são mais comuns aos negros. Alhdy em 1969 descobriu que os indivíduos chineses eram mais propensos a desenvolver queloides do que os indivíduos indianos ou malaios (MATAS, 1896) (ALHADY, 1969).

Queloides podem ser precipitados em resposta a alguma disfunção na integridade da pele, tais como cirurgia, tatuagem, picadas, vacinação, queimadura, piercing. Eles são encontrados em 5 a 15% de todas as feridas. A frequência de ocorrência de queloides em pessoas com pele altamente pigmentada é 15 vezes maior do que em pessoas com pele menos pigmentada (ALHADY, 1969).

As Figuras 5 e 6 ilustram, respectivamente, imagens de queloides provenientes de excisão cirúrgica e devido a tatuagens na região do braço.



Figura 5 – Queloides por cirurgia  
Fonte: própria do autor



Figura 6 – Queloides por tatuagem  
Fonte: própria do autor

## 1.2. Fisiopatologia

Os queloides são lesões fibróticas dérmicas consideradas uma variação do processo de cicatrização de feridas normais. Eles costumam ocorrer durante a cicatrização de uma ferida superficial. Cicatrizes hipertróficas e queloides são ambos incluídos no espectro de desordens fibroproliferativas. Estas cicatrizes anormais resultam da perda de mecanismos de controle que normalmente regulam o bom equilíbrio de reparação e regeneração de tecidos (ALSTER, 2003).

A proliferação excessiva de tecido de cicatrização normal resulta em ambas as cicatrizes, hipertróficas e queloides. A produção de proteínas da matriz extracelular - colágeno, elastina e proteoglicanos - é devido a um processo inflamatório prolongado na ferida. Cicatrizes hipertróficas são elevadas, eritematosas e fibróticas que normalmente permanecem confinados dentro das bordas da ferida original. Essas cicatrizes podem ocorrer dentro de meses após o trauma inicial e tem uma tendência a manter-se estável ou regredir com o tempo (ALSTER, 2003).

A Figura 7 mostra imagens de uma cicatriz hipertrófica e um quelóide .



Figura 7 – Imagens de cicatriz hipertrófica e de quelóide

Fonte: <http://www.drminuzzi.com.br>

A formação de quelóide pode ocorrer dentro de um ano após a ferida, e ampliar muito além da margem de cicatriz originais. Os locais mais acometidos de queloides são as áreas do corpo que são constantemente submetidos a alta tensão da pele.

Feridas na região anterior do tórax, ombros, superfícies flexoras das extremidades, pescoço anterior e feridas que cruzam linhas de tensão da pele, são mais suscetíveis à formação de cicatriz anormal (BERMAN, 1999) (SALVAJOLI 2013).

O fator de risco mais importante para o desenvolvimento de cicatrizes queloides é uma cicatrização por segunda intenção, especialmente se o tempo for superior a 3 semanas. Feridas submetidas a uma inflamação prolongada, seja devido a um corpo estranho, infecção ou fechamento da ferida inadequado, aumentam o risco de formação de cicatrizes anormais. Áreas de inflamação crônica, como uma perfuração para colocação de brinco ou um local de trauma repetido, também são mais propensos a desenvolver queloides. Ocasionalmente, queloides espontâneos ocorrem sem uma história de trauma (ALSTER, 2003).

Depois da agressão inicial à pele e a formação de um coágulo, o equilíbrio entre a degradação do tecido de granulação e a biossíntese torna-se essencial para o processo de cura adequada. Amplos estudos de composição bioquímica e celular de queloides que os comparam aos tecidos da cicatriz 'madura' demonstram diferenças significativas. Queloides têm uma maior densidade de vasos sanguíneos, maior densidade de células mesenquimais, uma camada epidérmica espessa e maior substância fundamental mucinosa (DARZI, 1992).

A síntese de colágeno em quelóides é 3 vezes maior do que em cicatrizes hipertróficas e 20 vezes maior do que em cicatrizes normais. Colágeno tipo III, condroitina 4-sulfato, e o conteúdo de glicosaminoglicanos são mais elevados em queloides comparado às cicatrizes hipertróficas ou normais. O colágeno reticulado é maior em cicatrizes normais, enquanto queloides tem ligações cruzadas imaturas que não formam estabilidade normal de cicatriz (DARZI, 1992).

Um estudo realizado por Touchi et al. evidenciou que a porção central de queloides é severamente isquêmica. Os investigadores encontraram uma maior expressão de hipoxia induzida pelo fator  $1\alpha$ , bem como uma menor densidade vascular no centro do que na periferia destas lesões (TOUCHI, 2016).

Os fatores de crescimento e citocinas estão intimamente envolvidos no processo de cicatrização de feridas. Estudos imuno-histoquímicos de queloides demonstraram uma produção amplificada do fator de necrose tumoral (TNF-alfa), interferon (INF) – beta e interleucina-6. A produção de INF-alfa, INF-gama e TNF-beta é reduzida. Eles reduzem a síntese de fibroblastos de colágeno tipo I, III, e, possivelmente, VI. A relação parece existir entre imunoglobulinas e formação de



queloides; enquanto os níveis de imunoglobulina G e imunoglobulina M são normais no soro de pacientes com queloides. A concentração de imunoglobulina G no tecido cicatricial é elevada quando comparada ao tecido da cicatriz hipertrófica ou normal (TOUCHI, 2016).

A Figura 8 mostra uma imagem de um exame da pele com cicatriz pós trauma, verifica-se a deposição regular do colágeno, poucos vasos sanguíneos, celularidade diminuída e o colágeno horizontado com a epiderme.

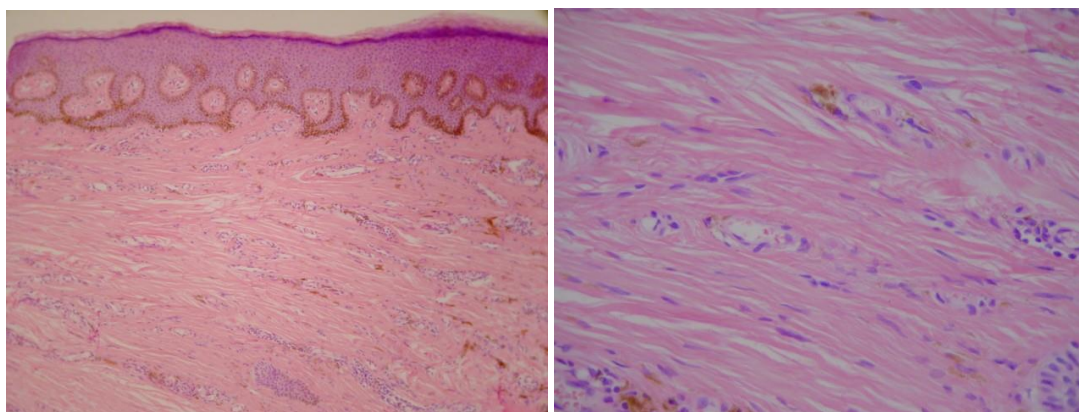


Figura 8 - Imagem de exame da pele com cicatriz antiga.  
Fonte: (LEE, 2004)

A Figura 9 mostra uma imagem de um exame da pele com presença de queloide, verifica-se o colágeno espesso, bem hialinizado, em várias direções com bordo avançado em forma de língua.

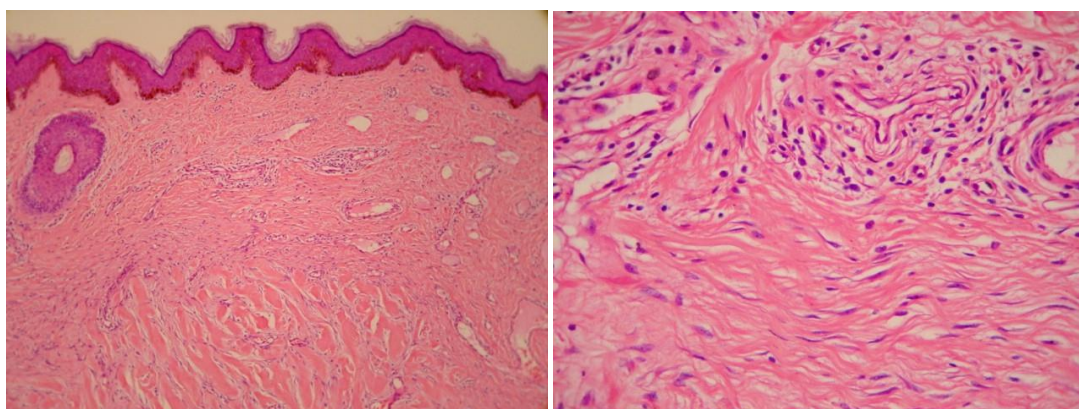


Figura 9 – Imagem de exame da pele com presença de queloide.  
Fonte: (LEE, 2004)



### 1.3. Diagnóstico diferencial

A deposição de colágeno em uma cicatriz já formada é regular, com poucos vasos e celularidade e, o colágeno, está distribuído horizontalmente da mesma forma que a epiderme (ALSTER, 2003).

Na cicatriz hipertrófica há aumento do número de vasos e presença de fibroblastos jovens, aumento da celularidade e, o colágeno, não obedece a distribuição horizontal (ALSTER, 2003).

No queloide o colágeno se distribui em várias direções, é espesso e bem hialinizado, possui borda elevada e avançada. A presença de alguns achados clínicos ou histológicos favorece o diagnóstico de queloide, entre eles, epiderme não aplanada; derme papilar não fibrótica; borda avançada em forma de língua; banda fibrocelular horizontal na derme reticular superior; banda em forma de fascia proeminente (ALSTER, 2003).

Alguns tumores podem simular queloide e cicatriz hipertrófica. Entre eles o baso celular (CBC – carcinoma basocelular) de aspecto queloidiano (BERMAN, 1999).

Análise retrospectiva de 378 indivíduos diagnosticados com queloide e cicatriz hipertrófica mostrou 1,06% de outras doenças. Assim, a realização de biopsia deveria ocorrer em casos anômalos, já que neoplasias malignas podem ser um problema primário ou secundário. O diagnóstico diferencial é particularmente desafiador em afrodescendentes, já que a cor da pele e do tumor são, as vezes, similares (OGAWA, 2009).

A análise de 568 espécimes para avaliação patológica em um período de 11 anos mostrou que: 458 (81%) eram queloides; 60 (11%) acne queloide; 35 (6%) cicatriz hipertrófica; 14 (2%) cicatriz normal. Não foram relatadas malignidade ou displasia do material investigado. Estes resultados histológicos sugerem que, com uma boa suspeita clínica de queloide, pode ser desnecessário enviar espécimes excisadas para a rotina histológica (GULAMHUSEINWALA, 2008).

### 1.4 Tratamento

Leventhal *et al.*, em 2006, publicaram uma meta-análise 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 (LEVENTHAL, 2006).

Existem diversas modalidades de tratamento para queloides que isoladamente apresentam resultados desapontadores (DARZI, 1992). As mais comuns são: injeção de corticosteroides (LEE, 2008), Inteferon (LEE,2008), 5 Fluoracil (HUANG, 2010) (KHALID, 2018), Imiquimod (BERMAN, 2002), Nitrogênio líquido (OGAWA,2010), Terapia fotodinâmica (THOMAS, 2011), Mitomicina C (CHI, 2011), Vitamina D (ZHANG, 2011), Acupuntura (HUNTER, 2011), Tacrolimus intradérmico ((GISQUET, 2011) e Radioterapia (RT) (OLIVEIRA Jr. 2007) (EMAD, 2011) (ENHAMRE, 1983).

#### **1.4.1. Radioterapia**

A radioterapia é uma modalidade médica que utiliza feixes de radiações ionizantes para bombardear tecidos biológicos doentes (HALPERIN, 2013). As radiações ionizantes possuem energia e poder de penetração para danificar os componentes celulares (FERNANDES, 2009a). O principal alvo são os ácidos desoxirribonucleicos (DNA). O efeito radiobiológico origina mudanças no material genético, além de levar a alterações na função da célula viva, não apenas as neoplásicas, mas também as células normais, resultando em efeitos colaterais (KAL, 2005),(KIM, 2012).

A radioterapia pode diminuir tanto o processo natural quanto a superexpressão da cicatriz que ocorre no desenvolvimento do queleide. Se administrada logo após a ressecção cirúrgica de um queleide (BOROK, 1988).

A radioterapia pós-operatória tem impacto favorável na cicatrização de feridas em pacientes com queloides, reduzindo e limitando a cicatriz a níveis normais. Ela provoca diminuição da proliferação além de reduzir o tempo de maturação dos fibroblastos e causando uma rápida degranulação dos mastócitos, os principais secretores de histamina. A radiação suprime a síntese de colágeno em queloides. A radiação inibe a liberação de histamina dos mastócitos, que por sua vez inibe a proliferação de fibroblastos (MAAROUF, 2001).

Existem várias modalidades de radioterapia adjuvante para queloides operados: raios-X convencional, betaterapia, radioterapia em dose única, radioterapia com feixe de elétrons (FERNANDES, 2009b).

Oliveira Junior *et al* promoveu uma avaliação comparativa entre feixes de elétrons e betaterapia para tratamento de queloides operados e concluiu que radioterapia com elétrons é superior a irradiação com raios beta e com a radioterapia

convencional para o tratamento de queloides, devido a melhor distribuição de dose no tecido (OLIVEIRA Jr, 2009).

Em seguida, o mesmo autor realizou um estudo prospectivo e randomizado com tratamento de queloides usando radioterapia pós-operatória com feixes de elétrons com dois esquemas comparativos de doses concluindo que o esquema de 32Gy em 16 frações é superior ao esquema de 30Gy em 10 frações, com melhor resposta terapêutica, evidenciando 91% de bons resultados (OLIVEIRA Jr, 2013).

Para se decidir sobre qual tipo de fonte radioativa deve ser usada para uma específica terapêutica, além de critérios clínicos, deve-se analisar os parâmetros radiométricos dos feixes de radiação empregados, a melhor opção será pelo feixe de radiação que proporcione a energia efetiva para atingir a profundidade da lesão a ser tratada, proporcionando uma distribuição homogênea de dose de radiação no volume irradiado e minimize os efeitos adversos nos tecidos sadios circunvizinhos à lesão. Estas análises envolvem o conhecimento de física das radiações aliado à prática radioterápica (BENTEL, 1996).

A Figura 10 ilustra as curvas de porcentagem de dose na profundidade (PDP) para feixes de elétrons de várias energias, usados em radioterapia, atenuados na água (densidade próxima da do tecido humano).

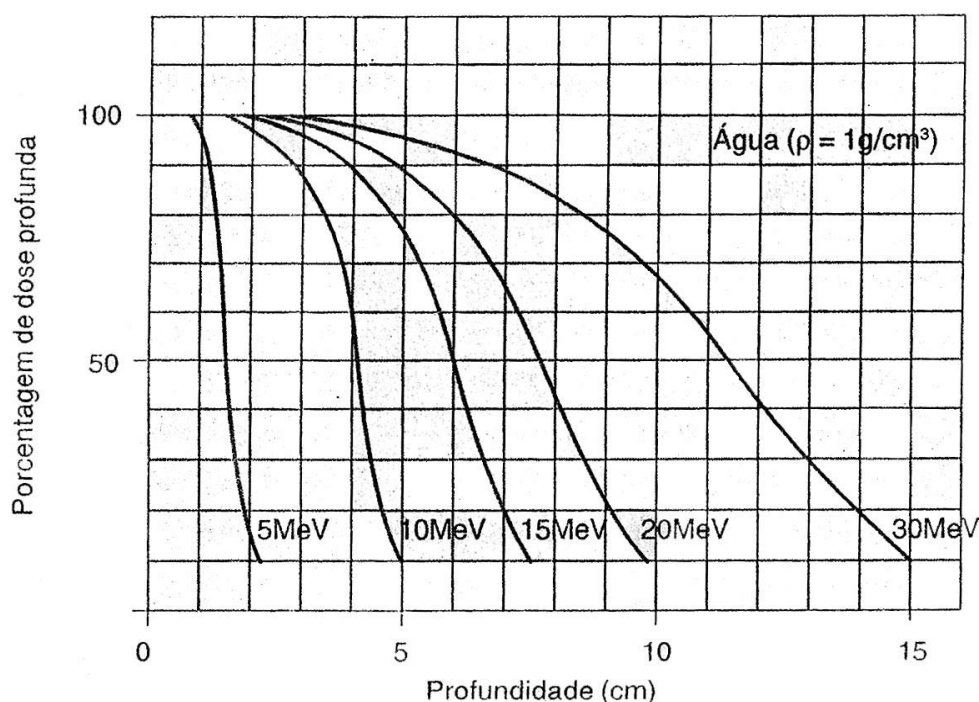


Figura 10 – Curvas de atenuação de dose de radiação na profundidade.  
Fonte: (BENTEL, 1996)

FERNANDES e colaboradores realizaram ensaios radiométricos comparando os perfis de dose de radiação para feixes de elétrons provenientes do acelerador linear da marca Varian, modelo 2100C, instalado no Setor Técnico de Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, com a curva de distribuição de dose proveniente de um aplicador de betaterapia, com fonte radioativa de estrôncio-90+ytrio-90 ( $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$ ), da marca Amershan modelo SIA 20. Foram analisados campos de radiação com feixes de elétrons aplicados no tratamento de queloides (TADA, 2009; COELHO, 2009). Os estudos envolveram, além dos experimentos radiométricos, cálculos computacionais com o Código MCNP-4C (Método de Monte Carlo) para avaliação das distribuições de dose radiais e na profundidade no tecido irradiado (COELHO, 2011a). Os resultados mostraram uma concordância, dentre 2,8%, entre os perfis de distribuição de dose medidos e calculados. O feixe de betaterapia apresentou maior não uniformidade na distribuição de dose de radiação para campos de radiação com dimensões acima de 2,0cm e para profundidades de tratamento maiores do que 2,0mm. Nestes casos, os feixes de elétrons apresentam maior conformidade do volume de tratamento, e menor tempo de aplicação (COELHO, 2011b) (FERNANDES, 2013; FERNANDES, 2014).

A posição da fonte de radiação em relação à lesão a ser tratada determina a modalidade de radioterapia aplicada: a) teleterapia, quando a fonte de radiação está longe da área de tratamento, geralmente 100,0cm nos equipamentos do tipo aceleradores lineares ou 80,0cm nos equipamentos de telecobaltoterapia; b) braquiterapia, quando a fonte de radiação está em contato ou mesmo internamente à lesão (SCAFF, 2010).

A teleterapia para tratamento de queloides com feixes de elétrons exige o uso de acessórios do tipo cones aplicadores de elétrons. Os tratamentos são realizados em equipamentos sofisticados e de alta tecnologia do tipo aceleradores lineares clínicos (LO, 1990).

A Figura 11 apresenta um tipo de aplicador de elétrons utilizado no acelerador linear (A.L.) da marca Varian 2100 C posicionado na bandeja do colimador do A.L. em situação de experimentos de dosimetria. A Figura 12 realça a visão da extremidade do aplicador de elétrons na saída do campo de radiação.



Figura 11- Aplicador de elétrons no colimador  
Fonte: (TADA, 2010)



Figura 12 – Extremidade do aplicador  
Fonte: (TADA, 2010)

A Figura 13 mostra um paciente em posicionamento para a realização de radioterapia com feixe de elétrons do acelerador linear para tratamento de queiloide. A Figura 14 apresenta alguns blocos de *cerrobend* para colimação e delineamento do campo de radiação para tratamento de queiloide com feixe de elétrons.



Figura 13- Paciente em radioterapia de queiloide  
Fonte: própria do autor



Figura 14 – Blocos de cerrobend para elétrons  
Fonte: própria do autor

Equipamentos mais simples de teleterapia, muito pouco encontrados atualmente nos serviços de radioterapia, são os aparelhos de radioterapia superficial, que possuem feixes de raios-X com energia na faixa de 50 kV a 250 kV (PONTORIERO, 2015).

A Figura 15 ilustra um equipamento de raios-X de baixa energia usado em radioterapia superficial (A = cabeçote com ampola de raios-X; B = transformador de alta tensão elétrica). A Figura 16 mostra os cones aplicadores usualmente encontrados neste tipo de equipamento.

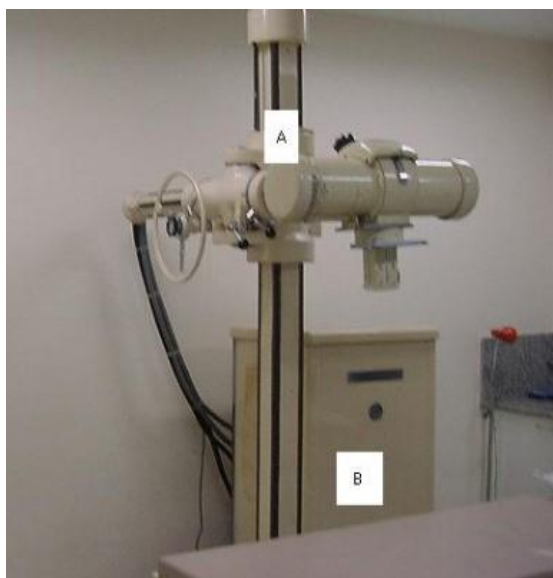


Figura 15- Equipamento de radioterapia superficial  
Fonte: (NUNES, 2014)

Figura 16 – Cones aplicadores RXT superficial  
Fonte: (NUNES, 2014)

A braquiterapia pode ser realizada com fontes radioativas de alta taxa de dose (BATD), média taxa de dose (BMTD) ou baixa taxa de dose (BBTD) (FERNANDES, 2000). Atualmente o isótopo irídio-192 é o mais utilizado para BATD e o iodo-125 para BBTD. Estudos disponíveis na literatura mostraram que a BATD (ou HDR – *high dose rate*) pode proporcionar bons resultados para o tratamento do queiloide (FERREIRA, 2017), (HAFKAMP, 2017) (KURIBAYASHI, 2011) (MOHAMMADI, 2013).

A Figura 17 ilustra uma cirurgia para retirada de queiloide na região mamária, verifica-se um cateter sob a sutura, pelo qual será introduzida a fonte radioativa para a realização da braquiterapia de alta taxa de dose (BATD). A Figura 18 apresenta um equipamento irradiador utilizado em BATD com o destaque do dispositivo dos canais para introdução dos cateteres de movimentação da fonte radioativa.





Figura 17- Cirurgia para retirada de quelóide

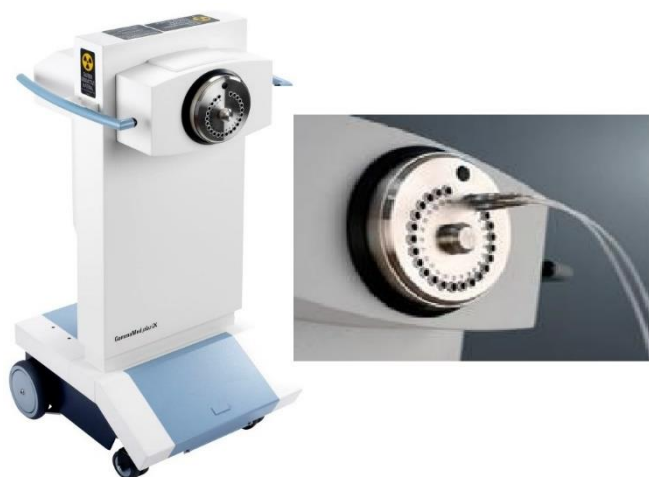


Figura 18 – Irradiador de BATD

O manuseio dos feixes de radiação empregados nos equipamentos de teleterapia com aceleradores lineares ou unidades de telecobaltoterapia, ou mesmo nos aparelhos irradiadores usados em braquiterapia de alta taxa de dose, requer salas de tratamento projetadas com as paredes devidamente dimensionadas para proporcionar a blindagem das radiações emitidas no interior do ambiente de tratamento. Os cálculos das espessuras das paredes da sala de tratamento devem ser feitos em função da energia e carga de trabalho (taxa de dose) do equipamento de radiação (FERNANDES, 2018).

A equipe de profissionais não pode ser exposta à radiação durante os procedimentos de teleterapia e braquiterapia de alta taxa de dose. Normas de proteção radiológica orientam a elaboração do Plano de Radioproteção, que é um documento específico para cada instituição de radioterapia (CNEN, 2014).

A betaterapia é uma forma de braquiterapia onde a fonte radioativa é um emissor de raios beta. (COELHO, 2010). O elemento radioativo mais utilizado em betaterapia é o estrôncio-90 (Sr-90), o qual possui uma meia vida física de 28,5 anos e energia beta máxima de 0,546 MeV e decai para o yttrio-90 (Y-90) que decai em zirconium-90 (estável) (FRIEDEL, 1954) (IAEA,2001).

Para uso em dermatologia, os aplicadores de betaterapia devem possuir geometria plana (GOETSCH, 1991). Antes da manipulação deste tipo de fonte radioterapia é necessária a realização de ensaios radiométricos para se determinar o perfil de dose radial e na profundidade no tecido biológico (TRINDADE, 2009),

Os aplicadores de betaterapia possuem forma geométrica retangular ou circular e uma área ativa de 1,0 cm<sup>2</sup> a 3,0 cm<sup>2</sup>, o que limita as aplicações para queloides de grandes dimensões. Para se tratar toda a extensão do queleide, a placa de betaterapia deve ser posicionada sucessiva e sequencialmente a cada centímetro da cicatriz queloidiana. A dose máxima de radiação se dá na superfície do tecido (p = 0,0 mm de profundidade), em p = 2,0 mm tem-se aproximadamente 37% da dose máxima e em p = 3,5 mm a dose cai para menos de 10% da dose na superfície. Com estas características, os aplicadores, atualmente em uso, não apresentam grandes exigências de proteção radiológica, sendo armazenados em recipientes de mínimas espessuras de chumbo e estrutura de madeira. Além disto, não provoca danos nos tecidos abaixo da pele (FERNANDES, 2007).

A Figura 19 apresenta a curva de porcentagem de dose profunda - PDP (atenuação no tecido) para o feixe de radiação beta proveniente da fonte de estrôncio-90 (Sr-90) usada em betaterapia. Nota-se que menos do que 10% da dose da superfície consegue atingir a profundidade de 4,0mm.

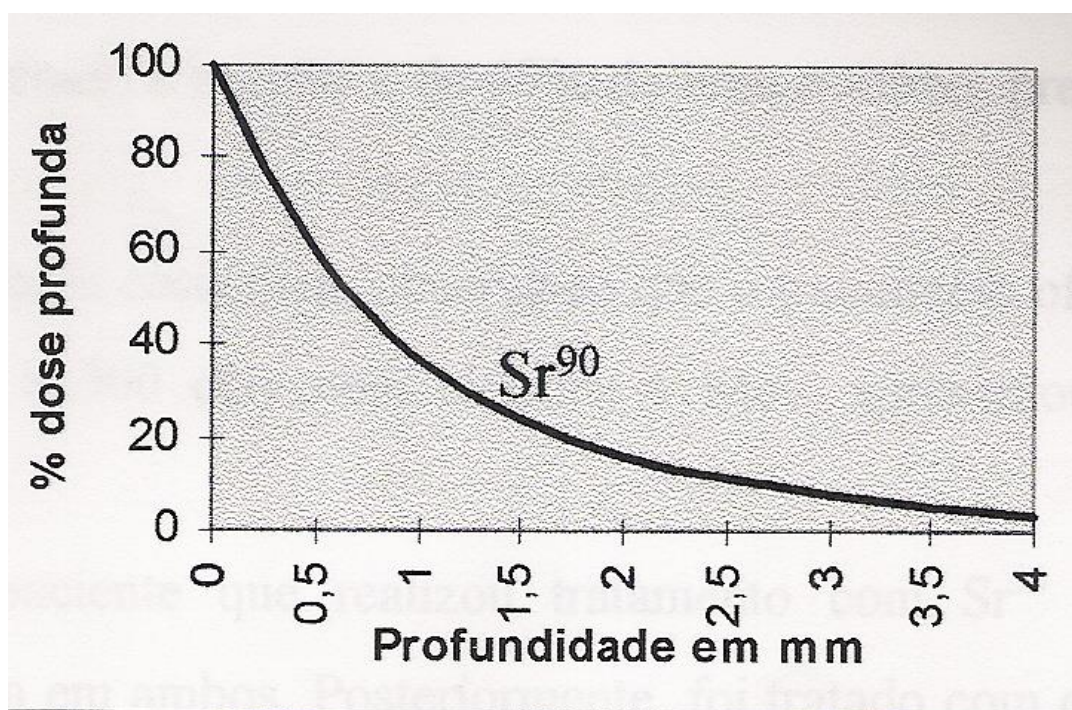


Figura 19 – Curva de PDP para feixes de raios beta do Sr-90.  
Fonte: (BENTEL, 1996)



A Figura 20 apresenta um modelo de aplicador de betaterapia de Sr-90. A Figura 21 mostra um procedimento de betaterapia sendo realizado na região mamária após a cirurgia de mastoplastia.



Figura 20 – Aplicador de Betaterapia    Figura 21 – Aplicação de betaterapia  
Fonte: (FERNANDES, 2007)

Estudos radiobiológicos apontam uma relação direta entre a dose de radiação total aplicada e a taxa de cura da lesão (RENZ, 2018), (SAKAMOTO, 2009). Sabe-se, no entanto, que quanto maior a dose de radiação aplicada, maior será também a probabilidade de efeitos radiobiológicos secundários (XU, 2017). Todavia, não há na literatura especializada um consenso entre qual o melhor fracionamento de dose de radiação que proporcione o melhor resultado terapêutico na prevenção de queiloide pós cirúrgico, e minimize os efeitos radiobiológicos indesejáveis em tecidos saudáveis vizinhos ao campo de radiação (VAN LEEUWEN, 2015). Diferentes instituições preconizam diferentes protocolos de tratamento, todos baseados principalmente na experiência clínica de cada serviço de radioterapia (POZZI, 2015).

A radiodermite é um efeito radiobiológico que pode ocorrer após a realização de procedimentos de radioterapia. Sua intensidade depende diretamente da dose de radiação a taxa de dose aplicadas. Alguns pacientes relatam a ocorrência de hiperpigmentação (pele fica mais escura) na região onde se realiza betaterapia.

A Figura 22 ilustra um caso de betaterapia onde se nota a presença de hiperpigmentação. Neste caso foram realizadas 10 sessões de betaterapia com aplicador de Sr-90 e a dose de radiação total foi de 30 Gy. A Figura 23 ilustra outro caso após

a realização do ciclo de betaterapia, com mesma dose total de radiação, porém não se nota o efeito da hipercromia.



Figura 22 – Hipercromia devido à betaterapia  
Fonte: própria do autor



Figura 23 – Tecido irradiado sem hipercromia  
Fonte: própria do autor

Estudos radiobiológicos apontam uma relação direta entre a dose de radiação total aplicada e a taxa de cura da lesão (RENZ, 2018), (SAKAMOTO, 2009). Sabe-se, no entanto, que quanto maior a dose de radiação aplicada, maior será também a probabilidade de efeitos radiobiológicos secundários (XU, 2017). Todavia, não há na literatura especializada um consenso entre qual o melhor fracionamento de dose de radiação que proporcione o melhor resultado terapêutico na prevenção de quelóide pós cirúrgico, e minimize os efeitos radiobiológicos indesejáveis em tecidos sadios vizinhos ao campo de radiação (VAN LEEUWEN, 2015). Diferentes instituições preconizam diferentes protocolos de tratamento, todos baseados principalmente na experiência clínica de cada serviço de radioterapia (POZZI, 2015).

O manuseio de feixes de radiações ionizantes exige o conhecimento prévio da distribuição de dose de radiação emitida e formas de procedimentos radioterápicos adequados para cada aplicação. A dosimetria dos feixes de radiação é uma exigência para a garantia da qualidade dos tratamentos. Os protocolos internacionais de controle de qualidade em radioterapia orientam e determinam os parâmetros de aceitação para cada medida radiométrica realizada (IAEA, 2001).

Somente pessoas habilitadas para o uso de fontes de radiações ionizantes devem operar os equipamentos de radioterapia, quer na teleterapia ou na braquiterapia. No Brasil, a ANVISA (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária) e a

CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear) são os dois principais órgãos fiscalizadores e normatizadores na área de radioterapia (CNEN, 2014) (CNEN, 2012).

## **2. OBJETIVOS DO ESTUDO:**

Avaliar, através de uma meta-análise de artigos científicos, os resultados de procedimentos radioterápicos de pacientes portadores de queloides submetidos a cirurgia seguido de irradiação.

### **2.1 Justificativa para realização do estudo**

Os queloides ainda representam um desafio para médicos e pacientes, sendo necessário o contínuo aperfeiçoamento dos tratamentos disponíveis e a busca por novas terapêuticas que se apresentem eficazes no combate e controle desta lesão.

Estudos anteriores envolvendo séries de diversas modalidades de tratamento para queloides apontam baixa probabilidade de melhora.

No Serviço de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) tem sido constante a busca de pacientes pelo tratamento de queloides, o que requer a constante atualização e aperfeiçoamento dos procedimentos oferecidos à estes pacientes.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS:

O trabalho requereu uma meta-análise de artigos científicos para avaliação das técnicas de radioterapia aplicadas às lesões queloidianas.

A busca da literatura específica teve como foco principal o tema: “radioterapia em queiloide”, tendo como indicadores as palavras: a) keloid (queiloide); b) radiotherapy and keloids (radioterapia e queiloide); c) beta therapy (betaterapia); d) electron beam and keloid (feixes de elétrons e queiloide); e) brachytherapy and keloid (braquiterapia e queiloide); f) resection of keloid (ressecção de queiloide).

A pesquisa foi realizada nas bases de dados: databases PubMed; Web of Science; google acadêmico; portal de periódicos das CAPES; levantamento junto à biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu e do Hospital Amaral Carvalho de Jau.

Após o *download* de 275 artigos indicados pelas fontes pesquisadas, foram selecionados aqueles que apresentam coerência com o tema da pesquisa, focada no uso de radiações ionizantes para prevenção de queloides pós cirurgia de remoção selecionando os artigos após o ano de 2000.

#### 4. RESULTADOS:

A tabela 1 apresenta a origem, época e tipo de estudo realizado pelos autores dos artigos científicos analisados. Não houve predominância de nenhum país especificamente ou raça pré definida para estudo.

Tabela 1 – Características dos estudos revisados

	Autor	Ano	País	Estudo
1	Khalidh	2018	Paquistão	Prosp
2	Paul Renz	2018	USA	Retro
3	Sun Young Kee	2014	Korea	Retro
4	Kuribayashi	2009	Japão	Prosp
5	Juree Kim	2012	Korea	Retro
6	Hafkamp	2016	Netherlands	Prosp
7	J.M.Glaczman	2011	USA	Retro
8	Pontoriero	2009	Itália	Retro
9	Sakamoto	2009	Japão	Retro
10	Mohammadi	2013	Iran	Retro
11	Ferguson	2009	U.K.	Retro
12	Pozzi	2016	Itália	Retro
13	Ogawa	2016	Japão	Retro
14	Ma JK	2016	USA	Retro
15	Reznik	2016	USA	Retro
16	Decoreau	2012	Espanha	Retro
17	Oliveira Jr.	2013	Brasil	Prosp
18	Borok	1988	USA	Retro
19	Carvalho	2012	Brasil	Retro
20	Maarouf	2001	Alemanha	Retro
21	Guix	2001	Espanha	Retro
22	Goutos	Revisão	Vários autores	Retro

Prosp = prospectivo

Retro = retrospectivo

A tabela 2 apresenta o quantitativo de queloides tratados e o nível de recidiva apontado em cada um dos estudos científicos analisados

Autor	Energia	Dose	Num Frações	Queloides	Recidivas
1	elétrons	10 Gy	2	60	56,67 %
2	6 MeV	≤20 Gy	3, 4 e 5	124	5,6 %
3	6 MeV	12– 18 Gy	3 e 4	30	18,9 %
5	6 MeV	13 Gy	3	26	23 %
12	6 MeV	20 Gy		10	20 %
13	elétrons	18 Gy	3	106	11,3 %
14	6 MeV	18 Gy	3	51	6,1 %
15	6 MeV	9 – 30 Gy	1 – 10	128	19 % - 23 %
16	elétrons	15 Gy	3	26	31 %
17	4 MeV	32 Gy	16	22	9 %
20	elétrons			134	16 %
23	6 MeV/Sr-90	15Gy	8	26	23 % a 46 %
4	HDR	12 – 15 Gy	3 e 4	21	9,7 %
6	HDR	15 Gy	1	24	24,1 %
7	HDR	12 Gy	3	18	10,4 %
21	HDR	12 Gy	4	169	4,7 %
22	Braquiterapia	12 – 20 Gy	-	1 - 892	19 % a 37 %
19	Sr – 90	12 Gy	-	6	16,7 %
8	kVp 80-250	<20 Gy	3	62	16 %
9	kVp 80-250	15 Gy	5	119	11 % - 43%
10	kVp 120	12 Gy	5	17	0 %
11	kVp 80	4 – 12 Gy	2	67	27 %
18	kVp		1 - 4	393	2,4 %

Queloides = números de queloides tratados.

HDR = braquiterapia de alta taxa de dose

RX – raios-X superficial (100 kVp)

KV = raios-X de kilovoltagem

Sr-90 = betaterapia com estrôncio-90

Dos 22 (vinte e dois) trabalhos que puderem ser analisados, em função do critério de escolha (irradiation de queloides previamente submetidos à cirurgia de retirada da lesão), apenas dois foram realizados no Brasil, o que demonstra a dificuldade de estudos sistemáticos e conclusivos que abordem terapêuticas para lesões queloidianas.

Embora a literatura aponte que as pessoas de pele escura e descendentes da raça oriental apresentem maior propensão para a ocorrência de queloides, durante os estudos dos trabalhos científicos analisados não se pode traçar com certeza o tipo de pele de maior incidência desta lesão, uma vez que nem todos os trabalhos explicitaram esta variável (cor de pele) nas séries de pacientes tratados.

Quando à idade e sexo dos pacientes submetidos à radiação em cicatrizes queloidianas, poucos estudos trazem estas informações, e nas análises dos artigos avaliados não se pode definir a propensão de uma destas duas variáveis.

Nos trabalhos dos autores nº. 1, nº. 13 e nº.16 não estavam definidas as energias dos feixes de radiação. Nos estudos nº. 4; nº 6, nº 7, nº 21 e nº 22 foi aplicada a braquiterapia de alta taxa de dose com micro fonte radioativas de irídio-192 com energia de 397 keV. No trabalho do autor nº. 8 usou-se diferentes energias de raios-X de kilovoltagem:  $E = 80\text{kVp}$ ;  $120\text{ kVp}$  e  $250\text{ kVp}$ . No trabalho de nº. 9 as energias aplicadas foram:  $55\text{ kVp}$ ,  $100\text{ kVp}$  e feixes de elétrons de energia  $E = 4,0\text{ MeV}$  e  $E = 6,0\text{ MeV}$ . No trabalho de nº. 15 utilizou-se feixes de elétrons de energia  $E = 6,0\text{ MeV}$  e  $E = 9,0\text{ MeV}$  e também HDR (Ir-192 –  $E = 397\text{ keV}$ ). Nos estudos nº. 19 e nº. 20 não foi informado a dose de radiação aplicada e nem a quantidade de sessões realizadas.

O trabalho de nº. 22 trata de uma revisão de literatura, feita por Goutos e colaboradores (GOUTOS, 2017). Neste estudo foram relatados casos de queloides tratados com três diferentes técnicas de braquiterapia: a) braquiterapia de baixa taxa de dose (BBTD ou LDR – *low dose rate*) intersticial; b) braquiterapia de alta taxa de dose (BATD ou HDR – *high dose rate*) intersticial; c) braquiterapia de alta taxa de dose (BATD ou HDR – *high dose rate*) superficial. Nos procedimentos de BBTD foram usados fios de irídio-192, enquanto que nos procedimentos de BATD usou-se micro fontes de alta atividade radioativa. Na Tabela 3 estão discriminadas as técnicas de braquiterapia identificadas no estudo de Goutos.

Tabela 3 – Tratamentos de queiloide com braquiterapia

Fonte	Técnica	Dose	Frações	Queloides	Recidivas
Ir-192	LDR inter	20 Gy	1	31	19,4 %
Ir-192	LDR inter	19 Gy	1	855	21 %
Ir-192	LDR inter	12 – 15 Gy	1	46	37 %
Ir-192	LDR inter	18 Gy	1	55	23,6 %
Ir-192	HDR inter	12 – 18 Gy	4 – 6	169	4,7 %
Ir-192	HDR inter	15 Gy	3	17	12 %
Ir-192	HDR inter	6 – 6 – 4 Gy	3	38	3%
		6 – 6 – 6 Gy	3	6	0 %
		4 – 3 – 3 Gy	3	9	44 %
		16 Gy	1	1	0 %
Ir-192	HDR inter	14 Gy	2	30	0 %
Ir-192	HDR inter	15 Gy	3	25	8 %
Ir-192	HDR inter	12 Gy	2	35	3,1 %
Ir-192	HDR inter	18 Gy	3	32	6 %
Ir-192	HDR inter	13 Gy	1	29	24,1 %
Sr-90	HDR sup	14 Gy	3	166	20 %
Sr-90	HDR sup	20 Gy	4	83	36 %
Sr-90	HDR sup	15 Gy	3	24	12,5 %
Sr-90	HDR sup	20 Gy	10	892	12,4 %
Ir-192	HDR sup	20 Gy	4	36	9,7 %

Fonte: adaptação de GOUTOS; OGAWA, 2017)

LDR inter = braquiterapia de baixa taxa de dose intersticial

HDR inter = braquiterapia de alta taxa de dose intersticial

HDR sup = braquiterapia de alta taxa de dose superficial

Sr-90 = fonte de betaterapia de estrôncio-90

Ir-192 = fonte de irídio-192

Fonte = fonte de radiação usada na braquiterapia (radioisótopo)



## 5. CONCLUSÕES E DISCUSSÕES:

O tratamento de queloides pode ser feito com várias modalidades de terapias, porém, a maioria, apresenta alta taxa de recorrência. A radioterapia tem se demonstrado como uma das terapias mais efetivas como método de tratamento de prevenção de recidiva de queloides. A liberação de altas doses de irradiação, no leito queloidiano ou cicatricial, tem se mostrado eficaz na redução da recorrência.

Ainda se tem controvérsias em relação a dose total e suas frações. Os estudos apontam evidências do aumento na taxa de necrose após dose única, encorajando o fracionamento de dose.

Em geral, a radioterapia pós operatória é bem tolerada e apresenta poucos efeitos colaterais.

Os estudos apontam que alguns fatores são essenciais para um bom resultado terapêutico, tais como a dose de irradiação, o número de sessões e o intervalo entre a cirurgia de remoção do queleide e início da radioterapia.

Das publicações analisadas, os menores índices de recidivas são com elétrons e braquiterapia. Como no nosso meio a braquiterapia é limitante, poucos Serviços dispõem dessa modalidade, concluímos que o método de teleterapia com feixe de elétrons apresenta maior aplicabilidade para o tratamento de queloides no pós operatório imediato.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-ATTAR, A.; MESS, S.; THOMASSEN, JM.; KAUFFMAN, C.L.; DAVISON, S.P. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:286-300.
- ALHADY, S.M.; SIVANANTHARAJA, K. Keloids in various races. A review of 175 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1969 Dec. 44(6):564-6
- ALIBERT, J.L.M. Quelques recherches sur la cheloide. *Mem Soc Med d'Emul.* 1817. 744.
- ALSTER, T. S.; TANZI, E. L. Hypertrophic scars and keloids. *American journal of clinical dermatology*, v. 4, n. 4, p. 235-243, 2003.
- ALVES, C.; SOUZA, T.; VEIGA, S.; ALVES. C.O.; TORALLES. M.B.; LEMAIRE, D. A. importância do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) em Pediatria. *Pediatria (São Paulo)*. 2005;27(4):274-286.
- BARRIENTOS, S.; STOJADINOVIC, O.; GROLINKO, M.S.; BREM, H.; TOMIC-CANIC, M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008; 16(5):585-601.
- BENTEL, G.C. *Radiation Therapy Planning*. New York: Mc Graw-Hill; 1996
- BERMAN, B.; FLORES, F. Comparison of a silicone gel-filled cushion and silicon gel sheeting for the treatment of hypertrophic or keloid scars. *Dermatol Surg.* 1999 Jun. 25(6):484-6.
- BERMAN, B.K. Pilot study of effect of preoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excise keloids. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):5209-11.
- BOCK, O.; SCHMIDT-Ott, G.; MALEWSKI, P.; MROWIETZ, U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res.* 2006; 297:433-8
- BOROK, T.L.; BRAY, M.; SINCLAIR, I.; PLAFKER, J.; LABIRTH, L.; ROLLINS, C. Role of Ionizing Irradiation for 393 keloids. *Int. J. Radiation Biol. Phys.* 15:863-870. 1988.
- CHI, S.G. *et al.* Ear keloids as a primary candidate for the application of mitomycin C after shave excision. *Dermatol. Surg.* 2011;37(2):168-75.
- CNEN - COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica. Rio de Janeiro: CNEN, 2014. 22p. (CNEN NN 3.01). Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm301.pdf>
- CNEN - COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Resolução nº. 130 de 31/05/2012. Dispõe sobre os requisitos necessários para a segurança e a proteção radiológica em Serviços de Radioterapia. Rio de Janeiro. CNEN, 2012, 18 p. Disponível em: [http://memoria.cnen.gov.br/Doc/pdf/Legislação/RS\\_CNENCD\\_130\\_2012.pdf](http://memoria.cnen.gov.br/Doc/pdf/Legislação/RS_CNENCD_130_2012.pdf)

COELHO, T.S.; TADA, A.; FERNANDES, M.A.R.; ANTONIO, P.; YORIYAZ, H. Dosimetric Comparison of Electron Beam and  $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$  Applicator for Keloids Treatment. Anais do Internation Nuclear Atlantic Confeence (INAC). Rio de Janeiro; 2009.

COELHO, T.S.; FERNANDES, M.A.R; YORIYAZ, H.; LOUZADA, M.J.Q.. Análise Dosimétrica de perfis de distribuições radiais de doses relativas de um aplicador de betaterapia de  $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$  utilizando o código MCNP-4C e filmes radiocrômicos. Revista Brasileira de Fisica Médica (RBFM). 2011; 4(3):7-10.

COELHO, T. S. Desenvolvimento de um sistema de dosimetria para aplicadores de betaterapia de  $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$ . 2010. Dissertação (Tecnologia do Combustível Nuclear e Reatores Nucleares de Potência) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN/SP.

COELHO, T. S.; GILIOLI, M.; YORIYAZ, H.; FERNANDES, M.A.R. Cálculo de Não Uniformidade de Aplicador de Betaterapia de  $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$  por NCS Report 14 e ICRU Report 72. Revista Brasileira de Cancerologia. v.57, p.60 - 60, 2011

DARZI, M. A. *et al.* Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study. British journal of plastic surgery, v. 45, n. 5, p. 374-379, 1992.

EMAD, M.A.; OMIDVARI, S.; DASTGHEIB, L.; MORTAZAVI, A.; GHAEM, H. Surgical Excision and Immediate Postoperative Radiotherapy versus Cryotherapy and Intralesional Steroids in the Management of Keloides: A Prospective Clinical Trial. Dermatol. Surg. 2011; 37(2): 168-175.

ENHAMRE, A.; HAMMAR, H. Treatment of keloids with excision and pós operative X Ray irradiation. Dermatology, v. 167, n. 2, p. 90-93, 1983.

FERNANDES, M.A.R. Metodologia para Determinação da Carga de Trabalho Efetiva em Equipamentos de Teleterapia. Proposta para Otimização das Blindagens da Sala de Radioterapia Veterinária. Tese (Livre Docência). Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP. Faculdade de Medicina de Botucatu. Botucatu. 2018.

FERNANDES, M.A.R.; FERNANDES, M.H.S.; FERNANDES, M.F.S.; MANEIRO. A.A.; CAMPOI, I.C.G. Betaterapia Pós cirúrgica para Prevenção de Quelóide - Resultados e Indicações. XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Radioterapia. São Paulo – SP, 2014.

FERNANDES, M.A.R.; COELHO, T. S.; YORIAZ, H. Estudo Comparativo da Atenuação da Radiação de Aplicadores de Betaterapia: Efeito da Concavidade do Aplicador. Revista Brasileira de Cancerologia. , v.56, p.52 - 52, 2010.

FERNANDES, M.A.R.; TADA, A.; YORIYAZ, H, Determinação da curva de atenuação da radiação em feixes de alta energia. Universitas (Revista do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba). 2009;1(2):145-59. ISSN: 1984-7459.

FERNANDES, M.A.R.; OLIVEIRA JR.; B.; COELHO, T. S.; YORIYAZ, H.; LOUZADA, M.J.Q.; FERNANDES, M.F.S. Avaliação Densitométrica e Aspectos Clínicos da Betaterapia em Quelóides e Pterígio. *Universitas (Revista do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba)*. v.1, p.133 - 144, 2009.

FERNANDES, M.A.R.; FERNANDES, M. F. S.; PERNOMIAN, A. C.; COELHO, T. S.; LOUZADA, M. J. Q. Desenvolvimento de Uma Metodologia para Verificação da Distribuição da Radiação em Aplicadores de Betaterapia de Estrôncio-90 In: IX Congresso da Sociedade Brasileira de Radioterapia - VII Jornada de Física Médica - V Encontro de Enfermeiros Especialistas em Oncologia e Radioterapia - IV Encontro de Técnicos em Radioterapia da SBRT, 2007, Gramado. *Anais do IX Congresso da Sociedade Brasileira de Radioterapia*. 2007.

FERNANDES, M.A.R. Utilização de Moldes Radioativos Especiais de Folhas de Ouro-198 no Tratamento de Tumores de Pele. 2000. Tese (Tecnologia do Combustível Nuclear e Reatores Nucleares de Potência). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN-SP.

FERNANDES, A.A.M. Betaterapia em pós operatório. Monografia (Especialização Lato Sensu em Dermatologia). Instituto Paulista de Medicina e Especialização - IPEMCE. 2013.

FERREIRA, C.; JOHNSON, D.; RASMUSSEN, K.; LEINWEBER, C.; AHMAD, S.; JUNG, J.W. A novel conformal superficial high-dose-rate brachytherapy device for the treatment of nonmelanoma skin cancer and keloid. *Brachytherapy*. 2017. 16(1):215-222.

FRIEDEL, H. L.; THOMAS, C. I.; KROHMER, J. S. An evaluation of the clinical use of a strontium 90 beta-ray applicator with a review of the underlying principles. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*, v. 71, n. 1, p. 25, 1954.

GISQUET, H.; LIU, H.; BLONDEL, W.C.; LEROUX, A.; LATARCHE, C.; MERLIN, J.L.;. Intra-dermal tacrolimus prevent scar hypertrophy in a rabbit earl model: a clinical, histological and spectroscopical analysis. *Skin Res Technol*. 2011;17(2):16-6.

GLANZMAN, J.M. *et al.* Surgical Resection Followed by High-Dose-Rate Brachytherapy With Iridium-192 for Management of Keloids at High Risk for Recurrence. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 87(2):S560. 2013.

GOETSCH, S. J.; SUNDERLAND, K. S. Surface dose rate calibration of Sr-90 plane ophthalmic applicators. *Medical physics*, v. 18, n. 2, p. 161-166, 1991.

GOUTOS, I.; OGAWA, R. Brachytherapy in the adjuvant management of keloid scars: literature review. *Scars, Burns & Healing*. 3: 1-14. 2017.

GULAMHUSEINWALA, N.; MACKEY, S.; MEAGHER, P.; POWELL, B. Should excised keloid scars be sent for routine histologic analyses. *Ann Plast Surg.* 2008;60(2):186-187.

HAFKAMP, C.J.H. *et al.* Postoperative single-dose interstitial high-dose-rate brachytherapy in therapy-resistant keloids. *Brachytherapy.* 16(2):415-420. 2017.

HALPERIN, E., *et al.* Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6<sup>a</sup>. ed. [S.l: s.n.], 2013.

HUANG, L. *et al.* Low dose 5-Fluoracil induces cell cycle G2 arrest and apoptosis in keloid fibroblast. *British J. Dermatol.* 2010; 163(6):1181-85.

HUNTER, J. Acupuncture for keloid scar. *Acupunct in Med.* 2011;29(1):2.

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Calibration of photons and beta Ray sources used in brachytherapy, TECDOC-1274, Vienna; 2001.

KAL, H.B.; VEEN, R.E. Biologically effective doses of postoperative radiotherapy in the prevention of keloids: dose effect relationship. *Strahlenther Onkol.* 2005;181(11):717-23.

KHALID, F.A. *et al.* The efficacy of excision followed by intralesional 5-fluoracil and triamcinolone acetonide versus excision followed by radiotherapy in the treatment of ear keloids: A randomized control trial. *Bums.* 44(6):1489-1495. 2018.

KIM, J.; LEE, S.H. Therapeutic results and safety of postoperative radiotherapy for keloid after repeated Cesarean section in immediate postpartum period. *Radiat Oncol.* 2012 30(2): 49-52.

KURIBAYASHI, S. *et al.* Post-keloidectomy Irradiation Using High-dose-rate Superficial Brachytherapy. *J Radiat Res.* 52(3):365-8. 2011.

LEE, J.H.; YANG, C.C.; CHAO, S.C.; WONG, T.W, Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol.* 26(5):379-84. 2004.

LEE, J.H.; KIM, S.E.; LEE, A.Y. Effects of interferon-(alpha) 2b on keloid treatment with triamcinolone acetonid intralesional injection. *Int. J. Dermatol.* 2008;47(2):183-6.

LEE, S.Y.; PARK, J. Postoperative Eletron Beam Radiotherapy for Keloids: Treatment Outcome and Factors Associated with Occurrence and Recurrence. *Ann Dermatol.* 27(1): 53-58. 2015.

LEVENTHAL, D.; FUR, M.; REITHER, D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta analysis and review of the literature. *Arch Facial Plas Surg.* 2006;8(6):362-8.

LO, T C. M. *et al.* Single-dose electron beam irradiation in treatment and prevention of keloids and hypertrophic scars. *Radiotherapy and Oncology*, v. 19, n. 3, p. 267-272, 1990.

MAAROOUF, M.; SCHLEICHER, U.; SCHMACHTENBERG, A.; AMMON, J. Radiotherapy in the management of keloids. *Strahlenther Onkol.* 2001;177:330-5.

MARNEROS, A.G.; NORRIS, J.E.; WATANABE, S. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol.* 2004 May. 122(5):1126-32.

MATAS, R. The surgical peculiarities of the American Negro: a statistical inquiry based on the records of the Charity Hospital of New Orleans, La., decennium 1884-1894. *Am Sur A.* vol XIV, 1896. Acessado em <https://archive.org/details/b28717983/page/60>. 25 de janeiro de 2019.

MCDONALD, C. J.; BENTLY-PHILLIPS, B. Keloids and hypertrophic scar. In: ROOK, A.; PARISH, L. C.; BEARE, J. M.; Practical management of the dermatologic patient. Philadelphia: Lippincott, 1968. p. 106-108.

MOHAMMADI, A. A. *et al.* Surgical excision Followed by Low Dose Rate Radiotherapy in the Management of Resistant Keloids. *World J Plast Surg.* 2013. 2(2):81-86.

NUNES, I.P.F. Avaliação Radiométrica da Distribuição de Dose de Radiação em Lesões Dermatológicas Submetidas à Radioterapia. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Física Médica) Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP. Botucatu – SP.

OGAWA, R.; AKAISHI, S.; HYAKUSOKU, H. Differential and exclusive diagnosis of diseases that resemble keloids and hypertrophic scars. *Ann Plast Surg.* 2009;60(6):660-4.

OGAWA R. The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloid. *Plast & Reconst. Surg.* 2010;125(2):557-68.

OGAWA, R.; TSUGUHIRO, M.; HIKO, H.; SATOSHI, A.; SHIGEHICO, K. ATSUSHI, T. Postoperative Radiation Protocol for keloids and Hypertrophic Scars: Statistical Analysis of 370 Sites Followed for Over 18 Months. *Annals of Plastic Surgery:* December 2007. Volume 59(6): 688-691.

OLIVEIRA Jr., B.; LASTORIA, J.C.; PEREIRA, H.R.; SILVEIRA, L.V.A; OLIVEIRA, A.L.P.; STOLF, H.O. Comparative study between radiotherapy with electrons and betatherapy following keloid excision. *Surg Cosmet Dermatol.* 2009;2(1):53-7.

OLIVEIRA Jr., B.; LASTORIA, J.C.; PEREIRA, H.R.; SILVEIRA, L.V.A; OLIVEIRA, A.L.P.; STOLF, H.O.. Keloid treatment using post-operative radiotherapy with electron beams: a comparative randomized study of two methods. *Surg Cosmet Dermatol.* 2013;5(1):16-26.

OLIVEIRA Jr., B. Estudo comparativo entre o tratamento radioterápico com elétrons e betaterapia após cirurgia de quelóide. 2007. 71f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista - UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2007.

PONTORIERO, A. *et al.* Post-operative radiotherapy of keloids. A 10-years experience of kilovoltage irradiation. *Int. J. Radiat. Res.*, Vol. 13 No. 3: 201-204. 2015.

POZZI, M.; ZOOCALI, G.; DRAGO, M.C.; MIRRI, M.A. Radiotherapy following surgery in keloid treatment: our protocol. 2015. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia*. 151(5): 492-498. 2015.

RENZ, P.; HASAN, S.; GRESSWELL, S. HAJJAR, R.T.; TROMBETA, M. FONTANESI, J. Dose Effect in Adjuvant Radiation Therapy for the treatment of Resected Keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 102(1):149-154. 2018.

SAKAMOTO, T.; OYA, N.; SHIBUIYA, K.; NAGATA, Y.; HIRAOKA, M. Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids. *Radiother Oncol*. 2009. 91(2):271-276.

SALVAJOLI, J. V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S. L. *Radioterapia em oncologia*. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2013.

SCAFF, L. *Física da Radioterapia – A base analógica de uma era digital*. São Paulo: Projeto Saber, 2010.

TADA A. *Análise Dosimétrica de Fontes de Radiação para uso em Lesões Dermatológicas*. 2010. Dissertação (Tecnologia do Combustível Nuclear e Reatores Nucleares de Potência) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN-SP.

THOMAS, G.; UD, D.; HOMAS, G.; ZAMAN, K.; BAYAT, A. Photodynamic Therapy. *Wound Repair & Regen*. 2011;19(2): A57.

TOUCHI, R.; UEDA, K.; KUROKAWA, N.; TSUJI, M. Central regions of keloids are severely ischaemic. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016. 69(2):35-41.

TRINDADE, E.M.M. *Métodos de Calibração e Dosimetria de Aplicadores de Betaterapia*. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Bacharel em Física Médica) - Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP. 2009.

VAN LEEUWEN, M.C.E.; STOKMANS, S.C.; BULSTRA, A.E.J.; MEJGER, O.W.M.; HEYMANS, M.W.; KET, J.C.F.; RITT, M.J.P.F. VAN LEEUWEN, P.A.M.; NIESSEN, F.B. Surgical Excision with Adjuvant Irradiation for Treatment of Keloid Scars: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015. 3(7): e440.

XU, J.; YANG, E.; YU, N.Z.; LONG, X. Radiation Therapy in Keloids Treatment: History, Strategy, Effectiveness, and Complication. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Jul 20; 130(14): 1715–1721.

ZHANG, G.Y. Vitamin D: a novel therapeutic approach for Keloid, an in vitro analyses. *Br J Dermatol*. 2011;164(4):729-37.