

Estudo comparativo entre o tratamento radioterápico com elétrons e betaterapia, após cirurgia de queloides

Chemabrasion for the treatment of perioral wrinkles: clinical analysis and epidermal Langerhans cells quantification

RESUMO

Introdução: A cirurgia de queloides, como terapêutica isolada, apresenta altos índices de recidiva, sendo necessário adicionar terapias adjuvantes. Queloides recentes são ricos em fibroblastos, que são altamente radiosensíveis, fato que explica os bons resultados da radioterapia percutânea pós-operatória. **Objetivo:** Comparar os resultados de betaterapia com a técnica que usa feixe de elétrons em queloides recém-operados. **Material e Métodos:** Delineou-se um estudo prospectivo, comparativo e randomizado, incluindo pacientes, no período pós-operatório imediato de cirurgia excisional de queloides, divididos nos grupos G1 e G2, que receberam respectivamente tratamento com placas de Sr90 (betaterapia) ou com elétrons do Acelerador Linear. O acompanhamento foi de 10 anos. A avaliação dos resultados foi realizada por meio de informações dos pacientes, parâmetros fotográficos, observação e mensuração das lesões, segundo os seguintes critérios: Inalterado, Regular, Bom e Ótimo. **Resultados:** Participaram do estudo 26 pacientes, 13 em cada grupo. No G1, 54% apresentaram critérios de melhora inalterado e regular, e 46% apresentaram os critérios bom e ótimo. No G2, esses resultados foram, respectivamente, 23% e 77%. **Conclusão:** A irradiação com feixe de elétrons é superior à betaterapia para o tratamento de queloides operados, devido à melhor distribuição no tecido. Não foram observados tumores radioinduzidos.

Palavras-chave: quelóide, elétrons, estrôncio.

ABSTRACT

Introduction: The surgery of keloids as an individual therapy with high rates of recurrence needs adjuvant therapies as complement. Recent keloids are rich in fibroblasts, which are highly radiosensitive and what explains the good results of percutaneous radiotherapy after surgery. **Objective:** To compare the beta-therapy results with electron-beam technique in newly operated keloids. **Material and Methods:** a prospective, comparative and randomized study was outlined including patients in the immediate postoperative period of surgical excision of keloids. Divided in G1 and G2 groups respectively, they received treatment with Sr90 (beta-therapy) plates or with electrons from the linear accelerator. The monitoring lasted 10 years. The results were performed using the information from patients, photograph parameters, observation and measurement of injuries, according to the criteria: Unchanged, Regular, Good and Excellent. **Results:** There were 26 patients, 13 in each group. In G1, 54% presented regular and unchanged improvement criteria and 46% had good or excellent criteria. In G2, the results were respectively 23% and 77%. **Conclusion:** The irradiation with electron-beam is better than beta-therapy for the treatment of keloids surgery, due to the distribution in the tissue. No radio-induced tumors were observed.

Keywords: keloid, electrons, strontium.

INTRODUÇÃO

Queloides são lesões benignas constituídas por hiperplasia exuberante do tecido conjuntivo diferenciado da derme, que podem se originar após trauma ou outras lesões da pele. O balanço entre a formação e a degradação na produção do colágeno é essencial ao

Autores:

Batista de Oliveira Júnior¹
Joel Carlos Lastória²
Hamilton da Rosa Pereira³
Luciana Vaz de Arruda Silveira⁴
Livia Paludetto de Oliveira⁵
Hamilton Ometto Stolf⁶

¹ Professor Assistente Coordenador do Serviço de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)
² Professor Livre-Docente Departamento de Dermatologia e Radioterapia (UNESP-Botucatu)
³ Professor Doutor do Departamento de Cirurgia e Ortopedia (UNESP – Botucatu)
⁴ Professor Doutor do Departamento de Bioestatística. Instituto Básico (IB UNESP – Botucatu)
⁵ Residente do Serviço de Radioterapia do Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho – Santa Casa de São Paulo
⁶ Professor Doutor de Departamento de Dermatologia e Radioterapia (UNESP – Botucatu)

Correspondência para:

Batista de Oliveira Junior – Departamento de Dermatologia e Radioterapia Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP / Distrito de Rubião Junior – CEP 18.618-000

Recebido em (Received on) 18/03/2009. Aprovado (Approved on) pelo Conselho Consultivo em 30/04/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse (We declare no conflict of interest).

processo de cicatrização normal, sendo o quelóide resultado da deposição excessiva de colágeno na matriz extracelular durante o processo de cicatrização.^{1,2,3}

Morfológicamente, os quelóides se caracterizam por hiperplasia celular devida à presença de fibroblastos policlonais, intrinsecamente normais, que respondem a um sinal extracelular anormal.^{4,5} Podem ser induzidos por cirurgia, lacerações, tatuagem, queimaduras, injeções, mordidas e vacinas, bem como por dermatoses (hidradenite supurativa, acne) ou por reações a corpo estranho. Na literatura, a vacina que mais frequentemente produz quelóides é a BCG (Bacilo de Calvet Guerin).^{6,7} A incidência da patologia varia de 0,09% na Inglaterra até 16% na região do Congo.⁸

A etiopatogenia do quelóide permanece desconhecida, mas a tendência familiar e a alta frequência em indivíduos com pele negra apontam para um componente genético.^{9,10}

Para os pacientes, os quelóides não são apenas um problema estético. Os sintomas prurido, dor, sensação de queimação e intolerância ao contato com alguns tecidos muitas vezes têm mais importância do que a estética, colaborando para a piora da qualidade de vida.^{11,12}

A cirurgia, isoladamente, apresenta um índice de recidiva da ordem de 50–80%, fato que permitiu o uso de grande variedade de terapias adjuvantes.¹³ Por meio de meta-análise e revisão da literatura em 2006, Leventhal *et al.*,¹⁴ analisando 70 séries de tratamento de quelóides, concluíram que a mais alta porcentagem de melhora era em torno de 60%, sendo que o resultado da maioria dos tratamentos descritos não se aproxima deste valor.

As terapias adjuvantes mais utilizadas são a crioterapia, a laserterapia, a compressão e a injeção intralesional de corticosteroides, com resultados variáveis.^{15–17} Mais recentemente, novos tratamentos foram introduzidos, incluindo-se a injeção intralesional de 5-Fluorouracil, Mitomicina C e Imiquimod 5% tópicos e Bleomicina intralesional.¹⁸ Sanders *et al.*¹⁹ relatam, em publicação de 2005, que o uso de Mitomicina C não interfere na prevenção da recidiva de quelóides operados. Davison *et al.*,²⁰ em 2005, referem que o uso de Interferon Alpha-2B também não é efetivo no manuseio clínico dessas lesões. Mesmo com o uso das injeções intralesionais de glicocorticoides, para tratamento de quelóides múltiplos, existem referências do aparecimento da Síndrome de Cushing, bem como de atrofia da pele.^{21,22}

A modalidade de tratamento que alcançou os menores índices de recidiva foi a radioterapia percutânea pós-operatória,²³ com taxas de 2–36%. Um conceito importante é que o quelóide, uma vez formado, não é radiosensível, uma vez que nessas circunstâncias o tecido fibroso sofrerá pouca ou nenhuma mudança com irradiação. Porém, os fibroblastos de cicatrizes recentes são altamente radiosensíveis. Sendo os quelóides recentes ricos em fibroblastos,²⁴ Trott propôs que o modo de

ação da irradiação do tecido conjuntivo com hiperplasia celular, à custa de fibroblastos, baseia-se na inibição de proliferação e estímulo da diferenciação dessas células.²⁵

Até a década de 1970, empregavam-se feixes de fótons de baixa energia dos Rx convencionais em esquemas com doses múltiplas ou únicas, segundo dados obtidos por revisão da literatura. Em nosso meio, utilizam-se até hoje placas de Sr 90 (Estrôncio 90 – radioisótopo), em doses aproximadas de 30 Gy (Gray = unidade de dose absorvida), terapêutica conhecida como Betaterapia,^{26,27} com resultados decepcionantes a longo prazo. Baseados nesse fato, alguns autores passaram a usar feixes de elétrons de baixa energia, com resultados animadores e com menor índice de complicações. Lo *et al.*,²⁸ em 1990, relataram o uso do feixe de elétrons em dose única com bons resultados. Malaker *et al.*,²⁹ na década de 1970, e Guix *et al.*,³⁰ mais recentemente, publicaram seus trabalhos utilizando Iridium no tratamento adjuvante de quelóides operados, enquanto De Lorenzi *et al.*³¹ utilizaram a braquiterapia com excelentes resultados (79,1%). Em 2003, Ogawa *et al.*³² conduziram um estudo retrospectivo de 147 casos seguidos por mais de 18 meses, submetidos à irradiação pós-operatória com feixe de elétrons, com dose de 15 Gy. Seus resultados apresentaram sucesso entre 73 e 92%, sendo que essa variação foi consequência das diferentes localizações das lesões, sendo a taxa de recidiva mais alta quando atingem a parede torácica, seguida pela região escapular.

Os feixes de elétrons utilizados nos tratamentos radioterápicos são produzidos por aceleradores lineares. São monoenergéticos na saída do guia de ondas, com diâmetro aproximado de 3 a 4 mm, sendo então desviados através de campos magnéticos e dirigidos para o filtro espalhador, para que ocorra a homogeneização da dose. A seguir, passam através de câmaras de ionização para monitoração desta dose. Quando o feixe de elétrons interage com os tecidos, a partir da pele, há uma perda contínua de energia por meio da transferência linear de energia (LET), cujo valor no intervalo de 4 a 20 Mev (Milhões de elétron volts = unidade de energia dos feixes de elétrons) é 2 Mev por cm. Um feixe de 10 Mev tem alcance de aproximadamente 5 cm na água. Por esse motivo, os elétrons são utilizados para tratamento de lesões superficiais ou semiprofundas, sem irradiar tecidos além do alcance. Comparando-se a distribuição de dose na profundidade entre a placa de Sr90 e o feixe de elétrons de 5 Mev, observa-se uma melhor distribuição para os elétrons (Gráfico 1). A observação durante anos de experiência pessoal com elétrons mostrou que esse tipo de tratamento poderia ser efetivo como adjuvante na abordagem terapêutica dos quelóides.

A proposta do presente estudo foi a comparação da resposta de quelóides pós-operados ao tratamento radioterápico, utilizando-se elétrons dos aceleradores lineares ou placas de

Sr90, com a avaliação do risco do desenvolvimento de malignidades radioinduzidas,³³ os efeitos colaterais e os resultados a longo prazo.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo, comparativo e randomizado, incluindo pacientes de ambos os sexos, no período pós-operatório imediato (24 a 72 horas), submetidos à seguinte técnica cirúrgica excisional para tratamento de queloides:

- marcação com verde brilhante dos limites da lesão com margem de segurança de 1 mm.
- incisão e excisão do queloide até o subcutâneo.
- hemostasia com eletrocoagulador (tipo Wavetronic).
- sutura primária borda a borda em monobloco utilizando-se fio de nylon.
- curativo com grade de esparadrapo microporado.

Os pacientes foram divididos randomicamente por sorteio, em dois grupos. Os do grupo 1 (G1) receberam tratamento com placas de Sr90, em 8 sessões diárias, com 300 cGy por sessão, 5 dias por semana. Os do grupo 2 (G2) receberam tratamento com elétrons de 6 Mev do acelerador linear, na mesma dose e no mesmo esquema utilizado pelo G1.

Os pacientes foram admitidos após o ato cirúrgico num período de 3 anos (1994 a 1997) e observados aos 30 dias, 6 e 18 meses e anualmente, por até 10 anos.

Os critérios de exclusão para radioterapia ou betaterapia foram: encaminhamento em período pós-cirúrgico superior a 3 dias, tratamento prévio por laser ou crioterapia, presença de curativos compressivos com volume capaz de produzir absorção significativa do feixe de irradiação, retirada cirúrgica parcial com enxertia, ausência de sutura para cicatrização por segunda intenção e sutura tensa nas bordas que pode levar à deiscência.

Todos os pacientes foram informados quanto à participação em estudo comparativo por meio de termo de consentimento esclarecido, tendo o projeto de pesquisa recebido parecer favorável da Comissão de Ética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu em 30 de junho de 1994 (Of. n. 022/94 – CEM).

A avaliação dos resultados foi realizada por meio das informações dos pacientes ao longo dos 18 meses, referentes aos aspectos estético e sintomático. Utilizaram-se também parâmetros fotográficos, observação e mensuração das lesões, considerando-se os seguintes critérios:

Inalterado: recidiva > 75% / Regular: recidiva 50 a 75% sem sintomas / Bom: recidiva até 50% e sem sintomas / Ótimo: sem recidiva e sem sintomas.

Os primeiros pacientes tiveram seguimento por 13 anos e os últimos, por 10 anos.

RESULTADOS

Participaram do estudo 26 pacientes, 8 homens e 18 mulheres, com idades entre 9 e 79 anos, divididos nos grupos G1 e G2, cada um com 13 pacientes. Não foram observados tumores radioinduzidos. Os resultados estão expressos nas Tabelas 1 e 2, observando-se no G1 que 54% apresentaram critérios de melhora inalterado e regular e 46%, os critérios bom e ótimo. No G2, esses resultados foram, respectivamente, 23% e 77% (23% bom e 54% ótimo).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O número de observações na maioria dos resultados das avaliações (inalterado, regular, bom, ótimo) por grupo foi pequeno (< 5), inviabilizando o uso da distribuição qui-quadrado. Foi utilizado o teste exato de Fisher para verificar a associação entre o grupo e o resultado de avaliação. O teste de Fisher para Grupo x Resultado da Avaliação resultou em um

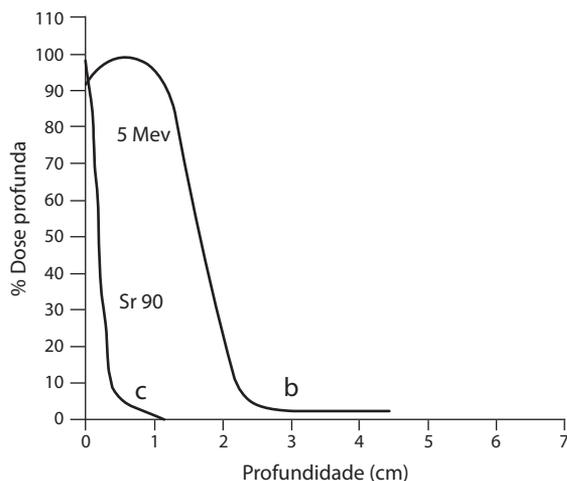


Gráfico 1 – Comparação da porcentagem de dose profunda em função da profundidade em cm, entre um feixe de 5 Mev e Sr90.



Figura 1 – A) Pré-tratamento (Grupo G2 – elétrons). B) Pós-tratamento (Grupo G2 – elétrons).

Tabela 1 – Resultados dos tratamentos em G1, com placas de Sr 90

G1	Resultado			
	Inalterado	Regular	Bom	Ótimo
1	x			
2	x			
3	x			
4			x	
5			x	
6		x		
7			x	
8			x	
9	x			
10				x
11				x
12	x			
13		x		

valor crítico (p) de 0,0425, ou seja, existe uma associação significativa entre os grupos (G1 e G2) e os resultados de avaliação. Esta associação pode ser observada facilmente através do Gráfico 2. Nota-se que no grupo G1 prevalecem os resultados inalterado e regular e que no grupo G2 prevalecem o bom e ótimo (Gráfico 2). A sequência iconográfica a seguir pretende demonstrar os resultados: Figuras 1 a 3.

DISCUSSÃO

Existem diversas modalidades de tratamento para queloides; no entanto, isoladamente, nenhuma é eficiente. As mais utilizadas são: cirurgia, crioterapia, injeção intralesional de corticosteroides, laserterapia, tratamento compressivo e radioterapia, todas com pouca efetividade.

A mais utilizada isoladamente foi a cirurgia, porém com altos índices de recidiva, da ordem de 50-80%.¹³ O quelóide,

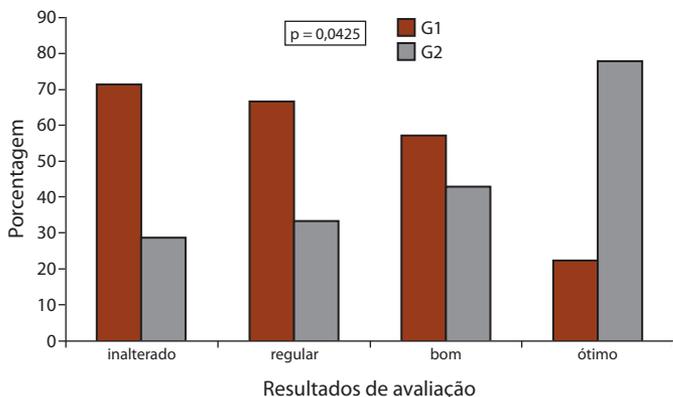


Gráfico 2 – Comportamento dos resultados obtidos entre os grupos G1 e G2.

Tabela 2 – Resultados dos tratamentos em G2, com elétrons

G2	Resultado			
	Inalterado	Regular	Bom	Ótimo
1				x
2	x			
3				x
4				x
5		x		
6				x
7				x
8			x	
9				x
10			x	
11				x
12	x			
13			x	

uma vez formado, não é radiosensível, e a radioterapia como modalidade isolada de tratamento não é utilizada. No entanto, como terapia adjuvante à cirurgia, tem apresentado baixos índices de recidiva (12-28%) quando comparados aos resultados das outras técnicas. A meta-análise de Leventhal *et al.*¹⁴ mostrou que os resultados mais expressivos apresentam em média 60% de melhora. No presente estudo, utilizando feixe de elétrons no pós-operatório imediato de queloides operados, os resultados bons e ótimos somaram 77%.

Na série de casos estudada ocorreu uma desistência no início do tratamento radioterápico, por deiscência resultante de tensão na linha de sutura. A paciente G1 - 2 e G2 - 3 que consta nos dois grupos foi tratada inicialmente com betaterapia, ocorrendo recidiva e posteriormente com elétrons, com bom resultado. Uma paciente foi excluída da série após 3 aplicações por apresentar infecção ao longo da cicatriz no 4º dia de pós-operatório. O único efeito colateral observado em todos os casos foi a hiperpigmentação da área irradiada, variável para cada paciente, com desaparecimento, em média, 3 meses após. É importante ressaltar que este efeito indesejável é mínimo quando comparado à dor durante o congelamento e a hipopigmentação permanente da criocirurgia, assim como a atrofia, a hipopigmentação e a inibição do processo de cicatrização quando da injeção intralesional de corticoides. Nas várias modalidades terapêuticas, combinando cirurgia e radioterapia, com exceção do feixe de elétrons, a distribuição de dose na profundidade não é homogênea, o que provavelmente justifica os pobres resultados dessa combinação.

No tratamento radioterápico utilizando feixe de elétrons dos aceleradores lineares, é possível otimizar a distribuição de dose no tecido, escolhendo a energia mais adequada para cada espessura

a ser irradiada. No seguimento de 10 anos da presente série, não evidenciamos qualquer caso de tumor radioinduzido. Esses dados estão de acordo com a literatura. A explicação mais provável é a baixa dose utilizada, muito menor do que as empregadas nas publicações de Spagnolo *et al.*³³ em que forem utilizados fótons, com muito mais órgãos irradiados e maior radiação espalhada na profundidade. Os autores acreditam que os resultados bom e ótimo são uma consequência fiel do método proposto, pois se mantiveram inalterados no seguimento de 10 anos, e o recomendam como proposta terapêutica para os queloides.

CONCLUSÕES

A associação de cirurgia e radioterapia com elétrons no pós-operatório imediato é a modalidade de tratamento que apresenta melhor tolerância, com mínimos efeitos indesejáveis e com menores índices de recidiva, no esquema de 300 cGy/dia, em 8 sessões. Nenhum caso de malignidade foi observado. A radioterapia com elétrons é mais efetiva que a betaterapia para o tratamento de queloides, devido à melhor distribuição da dose no tecido. **S&CD**

REFERÊNCIAS

1. Arcot R. Keloids - a frustrating hurdle in wound healing. *Int Wound J* 2004; 1(2):145-8.
2. Alster TS. Hypertrophic scars and keloids: etiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(4):235-43.
3. Broughton G. Wound Healing: An overview. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(75): 1e-32e-S.
4. Blackburn WR, Cosman B. Histologic basis of keloid and hypertrophic scar differentiation. *Arch Pathol* 1966;82:65-71.
5. PM, Manson PN. Keloid scars are formed by polyclonal fibroblasts. *Ann Plast Surg* 2004;52:605-8.
6. Mc Donald CJ, Bently- Phillips B. Keloids and hypertrophic scars. In: Rook A, Parish LC, Beare JM. *Practical management of the dermatologic patient*. Philadelphia: Lippincott; 1968, pp. 106-8.
7. Callender VD. Acne in ethnic skin: special considerations for therapy. *Dermatol Ther* 2004; 17(2):184-95.
8. Orfanos CE, Gorbe C. Keloid and hypertrophic scar. In: *Therapie der Hautkrankheiten*. Berlin: Springer; 1995, pp. 1265-72.
9. Plewig G. Mesenchymale Tumoren. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H H. *Dermatologie und Venerologie*. Aufl. Berlin: Springer 1984; 3:903-5.
10. James L, W, Patricia H, Alan W. Gene expression patterns in isolated keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen* 2006; 14(4):463-70.
11. Bock O, Schimidt-Ott G, Malewski P, Morowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res* 2006; 297:433-8.
12. Lee SS, Yosiopovitch G, Chan YH, Goh CL. Pruritus, pain, and small nerve fiber function in keloids. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(6):1002-6.
13. Borok TL, Bray M, Sinclair I. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:865-70.
14. Leventhal. Douglas. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg* 2006; 8(6):362-8.
15. Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, Khan M. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10 year follow-up study. *Br J Plast Surg* 1992; 45:374-9.
16. Datubo-Brown DD. Keloids; a review of the literature. *Br J Plast Surg* 1990; 43:70-7.
17. Weaver RG, Berliner DL. The action of fluocinolone acetonide upon scar tissue formation. *J Urol* 1970; 104:591-5.
18. Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids: etiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(4):235-43.
19. Sanders KW, Gage-White L, Stucker FJ. Topical mitomycin C in the prevention of keloid scar recurrence. *Arch Facial Plast Surg* 2005; 7(3):172-5.
20. Davison SP, Mess S, Kauffman LC, Al-Attar A. Ineffective treatment of keloids with Interferon Alpha-2b. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(1):247-52.
21. Liu MF, Yencha M. Cushing's syndrome secondary to intralesional steroid injections of multiple keloid scars. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135(6):960-1.



Figura 2 – A) Pré- tratamento (Grupo G2 – elétrons).
B) Pós-tratamento (Grupo G2 – elétrons).



Figura 3 – A) Pré- tratamento (Grupo G2 – elétrons).
B) Pós-tratamento (Grupo G2 – elétrons).

22. Schoepe S. Glucocorticoid therapy – induced skin atrophy. *Exp Dermatol* 2006; 15(6):406-20.
23. Enhamre A, Hammar H. Treatment of keloids with excision and postoperative X Ray- irradiation. *Dermatology* 1983; 167:90.
24. Ehrlich HP, Desmouliere A, Diegelmann RF, Cohen IK, Compton CC, Garner WL *et al*. Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. *Am J Pathol* 1994; 145:105-13.
25. Trott KR. Therapeutic effects of low radiation dose. *Strahlenther Oncol* 1994; 170:1-12.
26. Cosman B, Wolff M. Bilateral earlobe keloids. *Plast Reconstr Surg* 1974; 53:540-3.
27. Friedel HL, Thomas CI, Krohmer JS. An evaluation of the clinical use of a strontium 90 beta-ray application with a review of the underlying principles. *Am J Roentgenol* 1954; 71:25.
28. Lo TCM, Sechal BR, Alzman FA, Wright KA. Single dose electron beam irradiation in treatment and prevention of keloids and hypertrophic scars. *Radiation Oncol* 1990; 19:267-72.
29. Malaker A, Ellis F, Paine CH. Keloid scars: a new method of treatment combining surgery with interstitial radiotherapy. *Clin Radiol* 1976; 27:179-83.
30. Guix B, Heriquez I, Andres A, Finestres F, Tello JJ, Martinez A. Treatment of keloids by high- dose- rate brachytherapy: a seven- year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:167-72.
31. De Lorenzi F, Tielemans HJ, van der Hulst RR, Rhemrev R, Nieman FH, Lutgens LC *et al*. Is the treatment of keloid scars still a challenge in 2006? *Ann Plast Surg* 2007; 58(2):186-92.
32. 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.
33. Spagnolo DV, Papadimitiou JM, Archer M. Postirradiation malignant fibrous histiocytoma arising in juvenile nasopharyngeal angiofibroma and producing alpha-1-antitrypsin. *Histopathology* 1984; 8:339-52.