

Artigo “Case Report”  
Mestrado Integrado em Medicina

**EXCISÃO E RADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA NO  
TRATAMENTO DE QUELÓIDES: REVISÃO DA LITERATURA A  
PROPÓSITO DE 5 CASOS CLÍNICOS DO SERVIÇO DE  
CIRURGIA PLÁSTICA, RECONSTRUTIVA E MAXILO-FACIAL DO  
CHVNG/E**

Pedro Filipe Teixeira Gomes Saraiva

Orientador

Professor Doutor Horácio Urgel Monteiro da Costa

Co-Orientador

Dr. João Luís de Sousa Barreto Guimarães

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas “Abel Salazar” - Universidade do Porto

Endereço

Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

Porto, Junho de 2010

## ÍNDICE

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| RESUMO.....                                                                  | 3  |
| PALAVRAS-CHAVE.....                                                          | 3  |
| INTRODUÇÃO.....                                                              | 4  |
| Definição.....                                                               | 4  |
| Epidemiologia.....                                                           | 4  |
| Etiologia.....                                                               | 5  |
| Clínica.....                                                                 | 5  |
| Histologia.....                                                              | 5  |
| Patologia.....                                                               | 6  |
| MATERIAL E MÉTODOS.....                                                      | 7  |
| Cirurgia.....                                                                | 7  |
| Radioterapia.....                                                            | 7  |
| <i>Follow-up</i> .....                                                       | 7  |
| Pesquisa Bibliográfica.....                                                  | 7  |
| RESULTADOS.....                                                              | 8  |
| DISCUSSÃO.....                                                               | 15 |
| Revisão Bibliográfica.....                                                   | 15 |
| Prevenção: a melhor estratégia.....                                          | 15 |
| Opções Terapêuticas.....                                                     | 15 |
| Radioterapia Pós-operatória <i>versus</i> Corticoterapia Pós-operatória..... | 15 |
| Radioterapia: “ <i>uma velha conhecida</i> ”.....                            | 16 |
| Mecanismo de Acção da Radioterapia.....                                      | 16 |
| Radioterapia Pós-operatória.....                                             | 16 |
| Técnicas Radioterapêuticas.....                                              | 16 |
| Esquemas de Dose.....                                                        | 17 |
| Factores Prognósticos.....                                                   | 19 |
| <i>Follow-up</i> .....                                                       | 19 |
| Avaliação Pós-operatória.....                                                | 19 |
| Toxicidade.....                                                              | 19 |
| Carcinogénese.....                                                           | 20 |
| Satisfação.....                                                              | 21 |
| Dificuldade em Comparar Estudos.....                                         | 21 |
| Discussão dos Resultados.....                                                | 22 |
| CONCLUSÃO.....                                                               | 23 |
| BIBLIOGRAFIA.....                                                            | 24 |
| AGRADECIMENTOS.....                                                          | 27 |

## RESUMO

*Introdução:* Quelóides são tumores fibrosos benignos resultantes de uma anormal cicatrização da pele, sendo de etiologia diversa. Devem-se à excessiva proliferação fibroblástica, ultrapassando caracteristicamente os limites da lesão inicial. Apesar da miríade de opções terapêuticas não existe um método universalmente aceite devido à elevada recorrência destas lesões. A cirurgia combinada com radioterapia pós-operatória é aquela que apresenta melhores resultados.

*Objectivos:* A propósito dos 5 casos clínicos tratados pelo referido método no Serviço de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Maxilo-Facial do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, pretende-se realizar uma revisão da literatura sobre este tema.

*Metodologia:* Foi revisto o processo clínico e iconográfico de 5 doentes submetidos a cirurgia e radioterapia pós-operatória, com radiação ortovoltáica numa dose total de 15 Gy (três fracções). O período de *follow-up* foi de 12 meses, tendo-se avaliado a cicatriz como *recorrência completa*, *recorrência parcial* ou *não recorrência*.

Foi efectuada uma pesquisa bibliográfica na *PubMed* de modo a identificar os artigos publicados no que respeita ao tratamento de quelóides, e especificamente à terapêutica combinada entre cirurgia e radioterapia pós-operatória.

*Resultados:* A frequência por local distribuiu-se da seguinte forma: abdómen (2/6), ouvido externo (2/6); área pré-esternal (1/6) e pescoço (1/6). Uma doente de raça negra apresenta 1/3 do total de quelóides. A *não recorrência*, aos 12 meses encontra-se em 5/6 dos casos. A única *recorrência completa*, deu-se na área pré-esternal. Não existem casos de toxicidade.

Foi elaborada uma revisão da literatura sobre este tema focalizada na abordagem combinada entre cirurgia e radioterapia pós-operatória.

*Conclusões:* A cirurgia combinada com radioterapia pós-operatória é actualmente a terapia mais amplamente difundida e com melhores resultados. Esta é eficaz na prevenção da recorrência de quelóides, sendo bem tolerada.

Estudos futuros, com vista à optimização deste método e à génese de novas terapêuticas dirigidas, podem constituir o passo seguinte para o controlo de quelóides.

## PALAVRAS-CHAVE

Quelóide; Cirurgia; Radioterapia Pós-operatória; Terapia Combinada; Taxa de Recorrência.

## INTRODUÇÃO

Apesar dos crescentes conhecimentos sobre cicatrização e metabolismo do colagénio, os quelóides permanecem um desafio terapêutico. Os quelóides são reconhecidos desde há séculos, tendo Alibert, em 1806 utilizado o termo “*cheloid*” do grego “*khele*” (garra de caranguejo) para descrever a projecção de uma cicatrização excessiva para o normal tecido circundante (Alster e Tanzi 2003). Em algumas tribos africanas os quelóides são produzidos intencionalmente como cicatrizes tribais ou como adorno estético (Maarouf et al. 2002).

### Definição

Quelóides são tumores fibrosos benignos resultantes de uma anormal cicatrização da pele (Bischof et al. 2007). Pertencem ao grupo das doenças hiperproliferativas como a Doença de Dupuytren, de Buschke e de Peyronie e o pterígeo ocular (Kal e Veen 2005; Bischof et al. 2007). Consistem na proliferação excessiva do tecido conjuntivo da derme cutânea em consequência de uma agressão desta, geralmente uma ferida, em indivíduos susceptíveis (Guix et al. 2001). Caracteristicamente, invadem progressivamente a pele normal circundante, não apresentando regressão com o tempo, podendo manifestar-se meses ou anos após a lesão inicial, geralmente após 3 a 6 meses. O principal diagnóstico diferencial são as cicatrizes hipertróficas que permanecem confinadas à área da lesão inicial, podendo regredir com o tempo, e ocorrendo semanas após a lesão inicial, geralmente um mês (Alster e Tanzi 2003; Dihn et al. 2004; Kal e Veen 2005; Arnault et al. 2009; Zhang et al. 2009).

### Epidemiologia

A incidência varia amplamente, desde 0.1% na Europa Central até 12% na África Central (Bischof et al. 2007). Nos indivíduos negros (fotótipos V e VI) verifica-se uma particular tendência para a hiperproliferação fibroblástica em resposta ao trauma, verificando-se incidências de 4.5 a 16% entre as populações negra e hispânica norte-americanas (Alster e Tanzi 2003; Viani et al. 2009). Estes indivíduos apresentam uma predisposição cerca de 15 vezes superior aos indivíduos de pele branca para a formação de quelóides (Dihn et al. 2004). No Reino Unido é a quinta causa de consulta dermatológica em indivíduos de raça negra (Ragoowansi et al. 2001). Ocorrem em igual frequência em ambos os sexos (Alster e Tanzi 2003). Embora possam ocorrer em qualquer faixa etária, são mais comuns entre os 10 e os 30 anos, sendo que a idade média de aparecimento é aproximadamente 22 anos, dando-se o

início do tratamento em média aos 25.8 anos (Alster e Tanzi 2003; Speranza et al. 2008). A incidência de quelóides no lobo auricular após a colocação de *piercings* é de 2.5%, sendo que a sua crescente colocação tem levado a uma maior procura de consultas de dermatologia e cirurgia plástica (Ragoowansi et al. 2001).

### **Etiologia**

O aparecimento *de novo*, ou seja sem lesão prévia identificável, é pouco frequente. De facto, qualquer agressão ou lesão cutânea (ex., cirurgia, *piercing*, queimadura, laceração, abrasão, tatuagem, vacinação, picada de insecto, acne, varicela, foliculite, infecção secundária de lesão cutânea, reacções de corpo estranho), pode causar a formação de quelóides num indivíduo susceptível (Viani et al. 2009; Alster e Tanzi 2003; Maarouf et al. 2002). A tensão na lesão tem sido implicada como factor de desenvolvimento de cicatrizes quelóides, podendo resultar do encerramento de uma perda de substância sobre estruturas ósseas ou articulares (Alster e Tanzi 2003). A formação de quelóides dá-se mais frequentemente em locais com elevada tensão regional e grande quantidade de glândulas sebáceas, como a zona pré-esternal, dorso superior, ombros, pescoço, cotovelos, zona suprapúbica e ouvido externo (Bischof et al. 2007; Akita et al. 2007; Maarouf et al. 2002).

### **Clínica**

Os quelóides variam em dimensões desde alguns milímetros até vários centímetros de diâmetro. Quanto à textura, coloração e forma podem ser respectivamente, suaves ou firmes, pálidos ou avermelhados, circulares, planos ou em banda (Cosman et al. 1972). A superfície lisa e brilhante de aparência envidraçada, por vezes com esparsas telangiectasias, deve-se à perda da normal textura da pele, folículos pilosos e glândulas sebáceas, consequência da progressiva substituição dos fibroblastos por colagénio (Maarouf et al. 2002).

Os quelóides não são apenas um problema estético. Desconforto associado a dor, prurido, parestesias, sensação de estiramento ou restrição de movimentos são frequentemente relatados, podendo ainda ser complicados por infecções secundárias (Speranza et al. 2008).

### **Histologia**

A pele normal contém feixes de colagénio distintos, orientados paralelamente à epiderme. Nas cicatrizes hipertróficas, os feixes de colagénio são mais lisos e menos demarcados, num padrão ondulado mas ainda de orientação paralela à epiderme. Nos quelóides, a organização em feixes de colagénio hialinizado é

inexistente, encontrando-se as fibras orientadas em pequenos grupos ao acaso (Alster e Tanzi 2003; Ogawa 2010). Caracterizam-se por hiperplasia fibroblástica, ocorrendo as principais alterações nas camadas dérmicas média e inferior, onde se encontram nódulos grandes e não capsulados de feixes de colagénio denso e irregular. Os quelóides recentes são ricos em capilares, fibroblastos, mastócitos e linfócitos, que são progressivamente substituídos por colagénio com escassas fibras elásticas. A epiderme não apresenta alterações a não ser uma possível diminuição da espessura, com atrofia das glândulas sebáceas, sudoríparas e folículos pilosos (Maarouf et al. 2002).

### **Patogenia**

Embora desconhecida a exacta patogénese implicada na formação de quelóides, estes são formados por fibroblastos policlonais normais, que respondem a sinais extracelulares estimulatórios, resultando na sua proliferação e produção excessiva de matriz extracelular constituída por colagénio de tipo I, elastina, fibronectina e proteoglicanos (Alster e Tanzi 2003; Bischof et al. 2007; Viani et al. 2009). Nas cicatrizes hipertróficas os fibroblastos respondem normalmente aos factores de proliferação, encontrando-se apenas aumentada a formação de colagénio (Alster e Tanzi 2003).

Vários factores de crescimento como o factor- $\beta$  de transformação do crescimento, o c-Myc, os factores de crescimento *insulin-like* e as interleucinas 6, 13 e 15 encontram-se sobre-expressos em quelóides (Chen et al. 2004).

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo 5 doentes (4 mulheres e 1 homem) admitidos pela consulta externa de Cirurgia Plástica e Reconstructiva do CHVNG/E que, devidamente informados, aceitaram o método de tratamento proposto compreendendo a excisão cirúrgica da cicatriz quelóide seguida de radioterapia.

### **Cirurgia**

Foi realizada a excisão cirúrgica de 6 lesões (5 doentes), sob anestesia local (1% xilocaína com 1:100000 adrenalina) ou anestesia geral, tendo sido utilizado Monocryl® 4-0 para sutura nos pontos subcutâneos e Monocryl® 5-0 (superfícies lisas) ou Prolene® 5-0 (superfícies curvas) para os pontos cutâneos, conforme as exigências tensionais de cada área anatómica.

### **Radioterapia**

Os pacientes realizaram a radioterapia pós-operatória no Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia-Porto com radiação ortovoltáica de energia 120kV. Perfizeram 15 Gy de dose total dividida por três fracções ao 1º, 3º e 5º dia pós-operatório, com uma dose por fracção de 5 Gy.

### **Follow-up**

Os doentes foram seguidos em consulta externa ao 1º, 2º, 6º e 12º mês após a excisão cirúrgica da lesão e a radioterapia pós-operatória sobre o local de encerramento cirúrgico, para avaliação do resultado. Esta avaliação consistiu na avaliação da cicatriz resultante, classificando-a como *recorrência completa* (elevação da lesão não confinada à área original da ferida), *recorrência parcial* ou *não recorrência*.

### **Pesquisa Bibliográfica**

Foi efectuada uma pesquisa bibliográfica na PubMed de modo a identificar os artigos publicados no que respeita ao tratamento de quelóides, e especificamente à terapêutica combinada entre cirurgia e radioterapia pós-operatória. Do cruzamento de dados entre os artigos mais significativos obtiveram-se artigos relacionados com este tema de elevado número de citações. A pesquisa utilizou palavras como “*keloids*”, “*surgery*”, “*postoperative*”, “*excision*”, “*radiation therapy*” e “*radiotherapy*”.

Esta pesquisa teve como finalidade a elaboração de uma revisão bibliográfica sobre a cirurgia e radioterapia pós-operatória na abordagem de cicatrizes quelóides.

## RESULTADOS

Os resultados são apresentados na Tabela I.

Tabela I

| Doente | Sexo      | Raça       | Nº Quelóides<br>(n=6) | Local              | Etiologia                | Recidiva | Follow-up | Pré-operatório | Pós-operatório    |
|--------|-----------|------------|-----------------------|--------------------|--------------------------|----------|-----------|----------------|-------------------|
| V      | Masculino | Caucasiana | 1                     | Lobo auricular     | Excisão de lesão         | -        | 12 meses  | Figura 1a; 1b  | Figura 1c; 1d     |
| W      | Feminino  | Caucasiana | 1                     | Pavilhão auricular | <i>Piercing</i>          | -        | 12 meses  | Figura 2a      | Figura 2b; 2c; 2d |
| X      | Feminino  | Caucasiana | 1                     | Abdómen            | Incisão cirúrgica        | -        | 12 meses  | Figura 3a; 3b  | Figura 3c; 3d     |
| Y      | Feminino  | Caucasiana | 1                     | Pré-esternal       | Excisão de lesão         | Completa | 12 meses  | Figura 4a; 4b  | Figura 4c; 4d     |
| Z      | Feminino  | Negra      | 2                     | Pescoço (n=1)      | Procedimento terapêutico | -        | 12 meses  | Figura 5a; 5b  | Figura 5c; 5d     |
|        |           |            |                       | Abdómen (n=1)      | Incisão cirúrgica        | -        |           | Figura 5e; 5f  | Figura 5g; 5h     |





Figura 1a



Figura 1b



Figura 1c



Figura 1d



Figura 2a



Figura 2b



Figura 2c



Figura 2d



Figura 3a



Figura 3b



Figura 3c



Figura 3d





Figura 4a



Figura 4b



Figura 4c



Figura 4d

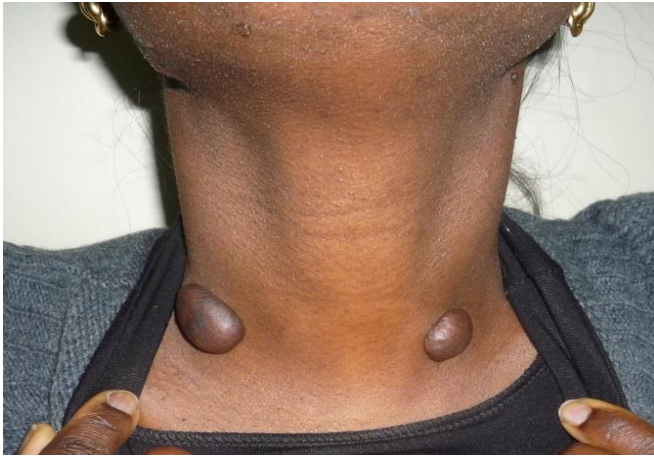


Figura 5a



Figura 5b



Figura 5c



Figura 5d





Figura 5e



Figura 5f



Figura 5g



Figura 5h

## DISCUSSÃO

### Revisão Bibliográfica

#### **Prevenção: a melhor estratégia**

De acordo com Alster e Tanzi (2003) a melhor estratégia terapêutica é a prevenção da formação de cicatrizes quelóides. Indivíduos com predisposição para excessiva cicatrização devem evitar cirurgia que não absolutamente necessária, especialmente sobre as áreas do corpo mais propícias ao desenvolvimento de quelóides.

#### **Opções Terapêuticas**

Várias opções terapêuticas têm sido testadas tendo em vista o tratamento de quelóides. Nestas incluem-se a pressoterapia pós-operatória, a corticoterapia injectável ou tópica, a crioterapia, tranilast, 5-fluorouracilo injectável, géis de silicone, ácido retinóico, laser de dióxido de carbono, laser de NdYAG, radioterapia e cirurgia *per se* (Ogawa et al. 2007; Ogawa 2010). Nenhuma destas abordagens mostrou capacidade em prevenir a recorrência dos quelóides, situando-se as taxas de recorrência acima dos 50%. Não existe pois consenso quanto ao tratamento óptimo destas lesões (Guix et al. 2001; Dihl et al. 2004; Viani et al. 2009).

#### **Radioterapia Pós-operatória versus Corticoterapia Pós-operatória**

Actualmente, as duas opções terapêuticas mais utilizadas são a injeção intra-lesional de corticóides e a radioterapia pós-operatória. De acordo com o estudo randomizado de Sclafani et al. (1996) que compara ambas as abordagens no controlo de quelóides do lobo auricular, a combinação de cirurgia e radioterapia (recorrência de 12,5%) mostrou ser mais eficiente que a cirurgia associada a corticoterapia intra-lesional (recorrência de 33%) na prevenção pós-operatória da recorrência de quelóides. Num estudo prévio, a combinação da excisão cirúrgica com a aplicação posterior de corticoterapia e radioterapia em 393 quelóides não produziu resultados (taxa de recorrência de 23.5%) que demonstrassem vantagem nesta abordagem múltipla (Borok et al. 1988). Segundo Sclafani et al. (1996) e Fraunholz et al. (2005) a radioterapia tem vantagem visto ser instituída imediatamente após a cirurgia e por um curto período de tempo, ao contrário da corticoterapia que implica infiltrações mensais, quase sempre dolorosas, durante vários meses, necessitando de uma elevada adesão terapêutica por parte do doente.

### **Radioterapia: “uma velha conhecida”**

A utilidade da radioterapia no tratamento de quelóides é reconhecida desde há mais de um século. DeBeuerman e Gougerot foram os primeiros a reportar o uso da radioterapia no tratamento de quelóides em 1903 (Borok et al. 1988). Seis anos mais tarde, em 1909, Freund descreve pela primeira vez a utilização de radioterapia pós-operatória (Jacobsson 1948).

### **Mecanismo de Acção da Radioterapia**

O mecanismo exacto pelo qual a radioterapia previne o reaparecimento dos quelóides é desconhecido (Viani et al. 2009). Trott et al. (1994) propuseram que este se baseie na inibição da angiogénese, impedindo assim a repopulação fibroblástica por células vindas de outros tecidos. Ao nível molecular a IL-6 parece ter um papel de charneira na modulação da resposta à radiação. Tosa et al. (2005) compararam *in vitro* os perfis de expressão genéticos entre fibroblastos de quelóides irradiados e não irradiados, tendo verificado que a subregulação da IL-6 após irradiação leva à menor transcrição de vários genes relacionados com a proliferação celular e a síntese de matriz extracelular parecendo dificultar a formação de quelóides. A sobreexpressão de IL-6 e do seu receptor IL-6R $\alpha$  nos fibroblastos de quelóides, sugere uma regulação autócrina no crescimento destes tumores benignos.

### **Radioterapia Pós-operatória**

A radioterapia pós-operatória é a única abordagem que demonstrou diminuir significativamente a taxa de recorrência para valores inferiores a 10 – 20% (Guix et al. 2001; Viani et al. 2009; Kal e Veen 2005). Segundo a *International Clinical Recommendations on Scar Management*, Mustoe et al. (2002) consideram este o tratamento mais eficaz nos quelóides severos. Presentemente, tem-se vindo a generalizar a aplicação de radioterapia nos casos de quelóides recidivantes pós-operatoriamente (Garg et al. 2004).

### **Técnicas Radioterapêuticas**

As técnicas radioterapêuticas mais utilizadas são a radioterapia externa com raios X superficiais (ortovoltáica), feixes de electrões externos acelerados ou a radioterapia intersticial como a braquiterapia de baixa taxa de dose (LDR) e de alta taxa de dose (HDR), braquiterapia com Sr-90, braquiterapia com fios de Irídio-192, e a braquiterapia de contacto com Estrôncio-90-Itrío-90 (Guix et al. 2001; Garg et al. 2004; Fraunholz et al. 2005).



No que respeita à radiação ortovoltáica, Caccialanza et al. (2002) utilizando uma dose total de 15 a 50 Gy observaram uma taxa de recorrência, aos 60 meses, de 13%.

Já Maarouf et al. (2002) utilizando radiação por feixes de electrões postulou esta como sendo preferida à radioterapia ortovoltáica, pelo facto dos electrões acelerados permitirem uma melhor distribuição de dose nos tecidos, conduzindo também a menores efeitos laterais. A terapêutica com feixes de electrões pós-operatória provou ser bem tolerada e eficaz na redução das taxas de recorrência em múltiplos outros estudos. Doze por cento, 27% e 28% segundo Lo et al (1990), Kovalic e Perez (1989) e Ogawa et al. (2003), respectivamente.

A braquiterapia de alta taxa de dose tem vantagem sobre a radioterapia ortovoltáica e a radioterapia por emissão de feixes de electrões, pois permite uma melhor optimização e distribuição da dose reduzindo a exposição à radiação do tecido normal circundante, diminuindo o risco de efeitos adversos, entre eles o de malignidade (Guix et al. 2001; Veen e Kal 2007; Arnault et al. 2009). No que respeita aos custos e aplicabilidade da braquiterapia, Viani et al. (2009), após obtenção de uma recorrência de 16.5% no estudo de 892 quelóides com excisão e braquiterapia (Sr-90Y), refere vantagem desta técnica em relação à radioterapia ortovoltáica e à radioterapia por feixes de electrões, tendo em conta os resultados e a facilidade de execução para os radioterapeutas. Pelo facto de permitir o fraccionamento da dose e o tratamento ambulatorio dos doentes apresenta-se para este autor como uma das opções terapêuticas mais custo-efectivas.

### **Esquemas de Dose**

A indefinição quanto ao tratamento ideal dos quelóides assenta em grande parte na variabilidade da dose, esquemas de administração, e no local da lesão.

Diferentes estudos referem doses totais que variam entre 5 e 40 Gy. Os melhores resultados observados relacionam-se com a dose total mais do que com a dose por fracção. Sakamoto et al. (2009) encontraram associação entre as doses totais de irradiação e a taxa de recorrência. Para doses totais iguais ou superiores a 20 Gy (em 5 fracções) a taxa de recorrência foi de 11%, enquanto que para doses totais inferiores a 20 Gy (em 5 fracções) as taxas de recorrência subiram para 43%. Kal e Veen (2005) normalizaram as doses físicas de radiação utilizadas em diversos estudos desde 1970 até 2004, nas doses biológicas efectivas (*BED*). Conseguiram assim relacionar as taxas de recorrência com as várias doses totais, esquemas de fraccionamento, e fontes de radioterapia utilizadas. Encontraram uma clara relação dose-resposta entre as *BED* e as taxas de recorrência. Na sua própria série, Veen e

Kal (2007), reportaram uma taxa de recorrência elevada (44%) para uma *BED* de 13.4 Gy, explicada por uma dose total insuficiente, e uma redução significativa da taxa de recorrência para os 3% quando utilizada uma *BED* de 20.8 Gy. Actualmente Kal et al. (2009) preconizam uma *BED* não inferior a 30 Gy, sendo que quando superior a 30 Gy se associa a taxas de recorrência inferiores a 10%.

O intervalo de tempo que medeia o início da radioterapia após a excisão cirúrgica do quelóide é um factor que se correlaciona inversamente com os resultados (Bischof et al. 2007). Ragoowansi et al. (2003) ao avaliar a recorrência de cicatrizes quelóides previamente abordadas sem sucesso, utilizou radioterapia pós-operatória de feixe de electrões em até 24 horas, numa dose total única de 10 Gy. A recorrência era nula às 4 semanas, de 9% aos 12 meses e de 16% aos 60 meses. Esta terapêutica única em até 24 horas após a excisão cirúrgica mostrou-se simples, eficaz e segura (sem casos de toxicidade tardia) na prevenção da recorrência de cicatrizes previamente intervencionadas. Os tempos cirúrgicos e radioterapêuticos únicos concorrem para o custo-efectividade desta opção terapêutica. Stahl et al. (2009) advogam a implementação do rápido início da radioterapia como procedimento *standard*.

As diferentes taxas locais de recorrência e de aparecimento primário de quelóides levaram à realização de estudos que pretendiam verificar se a estratificação da dose pelos diferentes locais se associava a uma melhoria dos resultados. Na literatura, vários estudos indicam locais com uma propensão superior para a recorrência, sendo estes os sujeitos a uma maior tensão regional (Kal e Veen 2005). Fraunholz et al. (2005) e Bischof et al. (2007) referem especificamente a zona pré-esternal e o ombro. Local com uma especificidade singular, o lobo auricular, não demonstrou recorrência diferente de outros locais (Ragoowansi et al. 2003). Ogawa et al. (2007), utilizando radioterapia de feixes de electrões, reportou taxas de recorrência de 29.3% antes de 2003 e de 14.0% após 2003, depois de ter estabelecido diferentes taxas de dose para diferentes locais mediante as suas taxas de recorrência nos estudos iniciais com dose única. Estabeleceu que os quelóides de locais com elevadas taxas de recorrência, como a zona pré-esternal, o ombro, a zona supra-escapular e a zona suprapúbica, deveriam ser irradiados com doses totais de 20 Gy em 4 fracções ao longo de 4 dias. Por sua vez, os localizados no lobo auricular devem ser irradiados com 10 Gy de dose total em 2 fracções ao longo de 2 dias. Os localizados noutras regiões deverão ser irradiados com 15 Gy em 3 fracções ao longo de 3 dias.

### **Factores Prognósticos**

Vários factores foram sugeridos como estando relacionados com a taxa de recorrência. Para Viani et al. (2009) o risco de recorrência foi superior em quelóides localizados no tórax, de tamanho superior a 5 cm, com recorrência prévia, ou quando a etiologia fora queimadura. O sexo, a idade e o tempo superior a 24 horas após excisão para o início da radioterapia não foram significativos no que concerne à recorrência. van de Kar et al. (2007) explicam as elevadas taxas de recorrência (71.9%) do seu estudo pelo facto de se tratarem de quelóides com recorrência prévia. Este factor aparece pois como preditor de mau prognóstico. Também Arnault et al. (2009) reportam no seu estudo retrospectivo com braquiterapia de alta taxa de dose com Ir-192 uma elevada taxa de recorrência (23.6%). Neste caso a elevação é atribuída à inclusão de apenas cicatrizes quelóides comprovadas histologicamente.

### ***Follow-up***

O período de *follow-up* varia entre estudos, podendo quando insuficiente, explicar baixas taxas de recorrência (Dinh et al. 2004). Fraunholz et al. (2005) referem a recorrência de 5% dos quelóides durante os últimos 12 de 24 meses de *follow-up*, sugerindo um período de mínimo de 24 meses. A mesma sugestão foi adiantada por Arnault et al. (2009) quando reportou que 84% das recorrências na sua série se deram em 12 meses, e que todas se deram até aos 36 meses. O seu longo período de *follow-up* médio (85 meses) e mínimo (23 meses) contrasta com o período de apenas 12 meses de outros estudos e atesta a sugestão.

### **Avaliação Pós-operatória**

Akita et al. (2007) utilizaram métodos quantitativos para a avaliação individual das características do quelóide e da cicatriz pós-operatória. A cicatriz foi avaliada pela *Vancouver Scar Scale* antes e depois do tratamento, tendo-se demonstrado melhoria significativamente estatística em todas as categorias: pigmentação (2.6 ; 1.0); elasticidade (3.7 ; 1.7); altura (2.8 ; 1.3); e, vascularização (2.7 ; 1.3). A dureza da cicatriz foi avaliada pré, pós-operatoriamente e em controlos, pelo método do durómetro, obtendo-se as seguintes medições médias, respectivamente, 15.2, 7.7, e 5.5, evidenciando uma diminuição significativamente estatística na dureza da cicatriz.

### **Toxicidade**

As complicações da radioterapia sobre a pele dividem-se em agudas e tardias. As agudas, ocorrem nos primeiros 7 a 10 dias após o início da terapêutica, caracterizando-se inicialmente por eritema que progride para despigmentação,

epilação e descamação cutâneas. As complicações tardias, ocorrem várias semanas após o início da terapêutica, caracterizando-se pela pigmentação permanente, despigmentação, atrofia, aparecimento de telangiectasias, fibrose subcutânea, ou necrose da área irradiada de acordo com Ogawa et al. (2009). A radioterapia pós-operatória para além de um bom controlo local, é bem tolerada com toxicidades tardias mínimas e altos níveis de satisfação (Bischof et al. 2007; Speranza et al. 2008). Dois estudos utilizando braquiterapia com alta taxa de dose e longos períodos de *follow-up* confirmaram esta afirmação reportando ambos incidência nula de toxicidade tardia (Guix et al. 2001; Viani et al. 2009). Em contraponto, Fraunholz et al. (2005), utilizando braquiterapia com Sr-90 e longo período de *follow-up* relatou toxicidade tardia elevada com hipopigmentação (63%), telangiectasias (48%) e hiperpigmentação (42%). Sakamoto et al. (2009), encontraram associação entre as doses totais de irradiação e o aparecimento de sinais e sintomas de toxicidade. Neste estudo, a incidência de sinais e sintomas de toxicidade tardia foi de 44% para doses totais iguais ou superiores a 20 Gy e de apenas 7% para doses totais inferiores a 20 Gy. Contudo, para a dose de 20 Gy a frequência de efeitos tóxicos foi de 18%. Os autores consideram esta dose repartida em 5 fracções a que menos morbidade causa sem comprometer a taxa de controlo.

### **Carcinogénese**

A maior reserva para com este tratamento é o possível efeito carcinogénico, contudo nenhum caso foi definitivamente comprovado segundo Kovalic e Perez (1989). No levantamento realizado por Ogawa et al. (2009), desde 1901 foram descritos 5 casos de carcinogénese (fibrossarcoma dérmico, carcinoma basocelular da pele, carcinoma medular da tiróide, e carcinoma ductal invasivo da mama) associada a radioterapia no tratamento de quelóides. Contudo, em todos estes casos não foi clara a utilização de uma correcta taxa de dose e também se a protecção das estruturas circundantes foi devidamente realizada. Ragoowansi et al. (2003) estimaram o risco de desenvolver cancro devido ao tratamento de quelóides em cerca de um para 1300. Esta estimativa é difícil pois o cancro é uma doença muito comum e a associação entre a radioterapia e indução de cancro não pode ser comprovada em casos particulares.

Ogawa et al. (2009) num questionário enviado a 508 médicos radioterapeutas de todo o mundo, inquiriu a opinião destes quanto à utilização de radioterapia no tratamento de quelóides. Setenta e oito por cento entendem a radioterapia como sendo um tratamento aceitável, sendo os quelóides as lesões benignas mais aceites para este tipo de terapêutica. Não obstante, a Comissão Internacional de Protecção

Radiológica recomendou em 2007 que os tecidos radiosensíveis, como a glândula mamária e a tiróide, fossem protegidos o melhor possível de forma a prevenir o desenvolvimento de carcinomas induzidos pela radiação (Ogawa et al. 2009).

### **Satisfação**

Um aspecto fundamental na avaliação dos resultados obtidos com a radioterapia pós-operatória no tratamento de quelóides é a satisfação do doente. Bischoff et al. (2007), apesar de relatar uma taxa de resposta de 85%, apenas 62% dos pacientes classificaram os resultados obtidos como “excelente” ou “bom”. Este facto alerta para existência de outros factores, para além da recorrência, a concorrer para a satisfação dos doentes nomeadamente os efeitos secundários da radioterapia. No mesmo estudo, 33% dos pacientes com recidivas encontravam-se muito satisfeitos, devido a respostas parciais ou alívio sintomático após o tratamento, o que chama a atenção para variação subjectiva dos níveis de satisfação e para o facto da resolução dos sinais e sintomas acompanhantes dos quelóides serem importantes neste aspecto. Os sinais e sintomas são de fácil resolução pela radioterapia pós-operatória. Setenta e nove por cento dos doentes com prurido e 87.5% dos pacientes com dor referiram o desaparecimento total das suas queixas no estudo realizado por Arnault et al. (2009). Para além da resolução dos sintomas associados, o sexo masculino e a localização auricular mostraram também ser factores para uma maior satisfação do doente, de acordo com Fraunholz et al. (2005). Por outro lado, a variação subjectiva não foi comprovada por Klumpp et al. (1994) que encontrou elevada correlação entre as avaliações objectiva e subjectiva, em que 83% dos casos avaliados como bem sucedidos foram também classificados como “excelente” ou “bom” pelos doentes. Na opinião de Arnault et al. (2009) há que considerar a menor susceptibilidade para participar em estudos por parte de doentes menos satisfeitos, podendo levar a uma subestimação da recorrência e da incidência de complicações e portanto elevar falsamente a satisfação.

### **Dificuldade em Comparar Estudos**

Ogawa (2010) refere dificuldades quando se pretende comparar os estudos relacionados com a radioterapia pós-operatória no tratamento de quelóides. Os vários estudos publicados exibem diferentes variáveis como raça, idade, sexo, área anatómica das lesões, métodos, *follow-up*, tipo de radiação utilizada e dose desta. O facto de muitos destes estudos serem retrospectivos implica por vezes uma não standardização do tratamento, e a definição *a posteriori* dos critérios de inclusão e

exclusão, pode implicar um viés de selecção e uma sobrevalorização dos resultados, alerta van de Kar et al. (2007).

## **Discussão dos Resultados**

Apesar do estudo se encontrar ainda numa fase inicial não permitindo até ao momento tirar conclusões estatísticas, uma vez que se trata de uma série em curso, a distribuição aparenta estar de acordo com os dados da literatura.

Até ao momento, foram tratados 5 doentes com um total de 6 quelóides pelo método de excisão seguida de radioterapia ortovoltáica. A série consiste em quatro doentes do sexo feminino (4/5) e um do sexo masculino (1/5).

Os locais onde se encontram os quelóides vão de encontro ao esperado sendo áreas de elevada tensão regional [área pré-esternal (1/6), pescoço (1/6)], de aparecimento característico deste tipo de lesões [ouvido externo (2/6)], ou zonas descritas de incidência aumentada de quelóides [abdómen (2/6)].

Nesta série, um doente é de raça negra (1/5), apresentando 1/3 do total de quelóides. Este é o único caso que apresenta duas áreas anatómicas distintas acometidas com quelóides e estes são os mais exuberantes da série. Esta observação pode eventualmente querer retratar a evidência reportada na literatura para a maior predisposição dos fotótipos V e VI para a formação destas lesões.

No que concerne à recorrência por local durante o período de *follow-up* (12 meses), não houve qualquer recorrência dos quelóides localizados no ouvido externo. Apesar do curto período de *follow-up* este facto pode indiciar a adequação da terapêutica aplicada, especialmente no que respeita à dose total. A mesma razão pode ser sugerida para a não recorrência dos quelóides localizados no pescoço e na zona abdominal, embora teoricamente pudessem beneficiar de uma dose total superiora. Pelo contrário, a única recorrência completa, deu-se na área pré-esternal (1/1), a área anatómica descrita na literatura com as maiores taxas de recorrência. Não se podendo tirar conclusões, este facto pode ser causado quer pela insuficiência da dose total para esta região anatómica quer pela elevada recorrência inerente a esta localização. A *não recidiva*, aos 12 meses, encontrou-se em 5/6 dos casos.

Pese embora o risco teórico de malignidade da radioterapia, não existiram casos de toxicidade aguda ou tardia nestas 6 áreas, aos 12 meses de *follow-up*.



## CONCLUSÃO

Os quelóides são um desafio terapêutico devido à sua elevada recorrência. Ao longo dos anos, vários tratamentos têm vindo a ser propostos sem que nenhum reúna consenso ou superioridade sobre os restantes. Este facto levou ao desenvolvimento de terapias adjuvantes à cirurgia de modo a obter efeitos sinérgicos. A terapia mais amplamente difundida e com melhores resultados é a excisão cirúrgica seguida de radioterapia. Um já elevado corpo de evidência atesta a redução das taxas de recorrência, as baixas taxas de complicações, os bons resultados estéticos e os elevados níveis de satisfação dos doentes.

Actualmente as diferentes metodologias utilizadas entre estudos impedem uma válida comparação. No sentido da optimização da terapêutica e dos resultados, a influência de factores como a raça, a idade, o sexo, o local do quelóide e o seu tamanho, o tipo de radiação e a dose utilizadas, o método de avaliação dos resultados, a definição dos períodos de follow-up, as taxas de recorrência, a segurança da terapêutica e a satisfação do doente devem ser obtidas com base em estudos prospectivos.

Para além da evolução da modalidade de excisão cirúrgica com radioterapia pós-operatória, novos estudos são também necessários para a comparação com outras modalidades terapêuticas.

No futuro, a investigação no domínio molecular com base em agentes biológicos dirigidos ao processo proliferativo anormal dos fibroblastos e do metabolismo do colagénico, pode juntar-se às modalidades de tratamento actuais.

A série do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho vai continuar a evoluir com novas referências de casos e permanente actualização de modo a constituir uma série estatisticamente significativa.

## BIBLIOGRAFIA

Akita S, Akino K, Yakabe A, Imaizumi T, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A (2007) Combined Surgical Excision and Radiation Therapy for keloid treatment. *J Craniofac Surg* 18(5): 1164-1169.

Alster TS, Tanzi EL (2003) Hypertrophic Scars and Keloids: Etiology and Management. *Am J Clin Dermatol* 4 (4): 253-243.

Arnault JP, Peiffert D, Latarche C, Chassagne JF, Barbaud A, Schmutz JL (2009) Keloids treated with postoperative Iridium-192 brachytherapy: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23: 807-813.

Bischof M, Krempien R, Debus J, Treiber M (2007) Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: objective findings and patient satisfaction in self-assessment. *Int J Dermatol* 46: 971-975.

Borok TL, Bray M, Sinclair I (1988) Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 865-870.

Caccialanza M, Piccinno R, Schiera A (2002) Postoperative radiotherapy of keloids: a twenty-year experience. *Eur J Dermatol* 12: 58-62.

Chen W, Fu XB, Ge SL (2004) Development of gene microarray in screening differently expressed genes in keloid and normal-control skin. *Chin Med J* 117: 877-881.

Cosman B, Wolff M (1972) Correlation of keloid recurrence with completeness of local excision: A negative report. *Plast Reconstr Surg* 50: 163-166.

Dihn Q, Veness M, Richards S (2004) Role of adjuvant radiotherapy in recurrent earlobe keloids. *Australas J Dermatol* 45: 162-166.

Fraunholz IB, Gerstenhauer A, Böttcher HD (2005) Results of postoperative Sr-90 radiotherapy of keloids in view of patient's subjective assessment. *Strahlenther Onkol* 181: 724-729.

Garg MK, Weiss P, Sharma AK, Gorla GR, Jaggernauth W, Yaparpalvi R, DelRowe J, Beitler JJ (2004) Adjuvant high dose rate brachytherapy (Ir-192) in the management of keloids which have recurred after surgical excision and external radiation. *Radiother Oncol* 73: 233-236.

Guix B, Henríquez I, Andrés A, Finestres F, Tello JI, Martínez A (2001) Treatment of Keloids by High-Dose Rate Brachytherapy: A Seven-Year Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (1): 167-172.

Jacobsson F (1948) The treatment of keloids at Radium-hemmet 1921-1941. *Acta Radiol* 29: 251-267.

Kal HB, Veen RE (2005) Biologically effective doses of postoperative radiotherapy in the prevention of keloids: Dose-effect relationship *Strahlenther Onkol* 181: 717-723.

Kal HB, Veen RE, Jürgenliemk-Schulz IM (2009) Dose-effect relationships for recurrence of keloid and pterygium after surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74(1): 245-251.

Klumpar DI, Murray JC, Anscher M (1994) Keloids treated with excision followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 31: 225-231.

Kovalic JJ, Perez CA (1989) Radiation therapy following keloidectomy: a twenty-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 77-80.

Lo TCM, Seckel BR, Salzman FA, Wright KA (1990) Single-dose electron beam irradiation in treatment and prevention of keloids and hypertrophic scars. *Radiother Oncol* 19: 267-272.

Maarouf M, Schleicher U, Schmachtenberg A, Ammon J (2002) Radiotherapy in the management of keloids. *Strahlenther Onkol* 178: 330-335.

Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG (2002) International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg* 110: 560-571.

Ogawa R (2010) The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids. *Plast Reconstr Surg* 125: 557-568.

Ogawa R, Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Miyashita T (2003) Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: Retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. *Plast Reconstr Surg* 111: 547-553.

Ogawa R, Miyashita T, Hyakusoku H, Akaishi S, Kuribayashi S, Tateno A (2007) Postoperative Radiation Protocol for Keloids and Hypertrophic Scars: Statistical Analysis of 370 Sites for Over 18 Months. *Ann Plast Surg* 59: 688-691.

Ogawa R, Yoshitatsu S, Yoshida K, Miyashita T (2009) Is radiation therapy for keloids acceptable? The risk of radiation-induced carcinogenesis. *Plast Reconstr Surg* 124: 1196-1201.

Ragoowansi R, Cornes PGS, Glees JP, Powell BW, Moss ALH (2001) Ear-lobe keloids: treatment by a protocol of surgical excision and immediate postoperative adjuvant radiotherapy. *Br J Plast Surg* 54: 504-508.

Ragoowansi R, Cornes PGS, Moss AL, Glees JP (2003) Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 111: 1853-1859.

Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, Nagata Y, Hiraoka M (2009) Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids. *Radiother Oncol* 91: 271-276.

Scalafani AP, Gordon L, Chadha M, Romo T (1996) Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: A randomised, prospective study and review of literature. *Dermatol Surg* 22: 569-574.

Speranza G, Sultanem K, Muanza T (2008) Descriptive study of patients receiving excision and radiotherapy for keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(5): 1465-1469.

Stahl S, Barnea Y, Weiss J, Amir A, Zaretski A, Leshmen D, Miller E, Shafir R, Ben-Yosef R, Gur E (2010) Treatment of earlobe keloids by extralesional excision combined with preoperative and postoperative “sandwich” radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 125: 135-141.

Trott K-R (1994) Therapeutic effects of low radiation dose. *Strahlenther Onkol* 170: 1-12.

van de Kar AL, Kreulen M, van Zuijlen PPM, Oldenburger F (2007) The Results of Surgical Excision and Adjuvant Irradiation for Therapy-Resistant Keloids: A Prospective Clinical Outcome Study. *Plast Reconstr Surg* 119: 2248-2254.

Veen RE, Kal HB (2007) Postoperative high-dose-rate brachytherapy in the prevention of keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(4): 1205-1208.

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI (2009) Postoperative Strontium-90 Brachytherapy In The Prevention Of Keloids: Results And Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(5) 1510-1516.

Zhang Y, Cen Y, Liu X, Yu R, Xu X (2009) Clinical improvement in the therapy of aural keloids. *Chin Med J* 122(33): 2865-2868.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Professor Doutor Horácio Costa pela disponibilidade para me orientar neste trabalho.

Agradeço ao Doutor João Guimarães não apenas por ter sido o meu elo de ligação com este tema mas também, e principalmente, pelos seus ensinamentos, pelo modo exemplar como me ajudou a abordar um trabalho desta natureza e pela disponibilidade sempre máxima que demonstrou.

A eles o meu agradecimento.

O aluno,

Pedro Saraiva.