



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

VICENTE JOSÉ ARAÚJO NETO

**TRATAMENTO DO QUELOIDE COM FEIXE DE ELÉTRONS PÓS EXÉRESE
CIRÚRGICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador - Bahia

2022

VICENTE JOSÉ ARAÚJO NETO

**TRATAMENTO DO QUELOIDE COM FEIXE DE ELÉTRONS PÓS EXÉRESE
CIRÚRGICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública para aprovação parcial no
4º ano de Medicina.

Orientador: Dr. José Humberto Oliveira
Campos.

Coorientador: Alexandre Lopes Martins
Filho.

Salvador - Bahia

2022

RESUMO

INTRODUÇÃO: O quelóide é um distúrbio causado pela lesão da derme reticular e pelo aumento dos fatores pró-inflamatórios, formação de novos vasos, aumento do número de fibroblastos e produção exacerbada de colágeno eosinofílico. Os quelóides possuem características elevadas, brilhantes e não respeitam os limites originais da lesão inicial. Verifica-se uma maior prevalência no sexo feminino e em pessoas de origem asiática. Há inúmeras terapias descritas na literatura, entretanto, nenhuma delas mostrou-se mais eficaz para a cura e o controle do quelóide. **OBJETIVO:** Analisar o uso da radioterapia pós-operatória com feixe de elétrons no tratamento do quelóide. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma busca sistemática da literatura através das bases de dados PUBMED, EMBASE, SCIELO e CENTRAL, além da busca manual. Os artigos selecionados foram avaliados metodologicamente através das ferramentas RoB 2 e NOS e os dados foram utilizados para uma análise qualitativa. **RESULTADOS:** Doze estudos foram selecionados para esta revisão, com um total de 1.128 pacientes com quelóides. O esquema terapêutico mais utilizado foi 18Gy/2 frações com intervalo de 1 semana entre as aplicações, sendo iniciado o uso da radiação no pós-operatório imediato ou em até 72 horas da cirurgia. Os locais de maior incidência foram a orelha (407 casos), tórax (299 casos) e abdômen (154 casos), com variação da taxa de recidiva entre 8,7% e 47,6%. Verificou-se que a hiperpigmentação da área tratada e a presença de telangiectasias foram os efeitos colaterais mais comuns, não sendo observado efeitos a exposição de longo prazo. **CONCLUSÃO:** Os estudos indicam que a associação cirúrgica e radioterapia com feixe de elétrons no pós-operatório pode ser uma modalidade segura para o tratamento de quelóides.

Palavras-chave: Quelóide. Tratamento. Feixe de elétrons.

ABSTRACT

BACKGROUND: Keloid is a disorder caused by a damage to the reticular dermis and by the increase in pro-inflammatory factors, formation of new vessels, increase in the number of fibroblasts and exacerbated production of eosinophilic collagen. Keloids have high, shiny features and do not respect the original limits of the initial lesion. There is a higher prevalence in females and in people from Asia. There are numerous therapies described in the literature, however, none of them proved to be more effective for the cure and control of keloids. **AIM:** To analyze the use of postoperative electron beam radiotherapy in the treatment of keloids. **METHODOLOGY:** A systematic literature search was carried out through the PUBMED, EMBASE, SCIELO and CENTRAL databases, in addition to a manual search. The selected articles were methodologically evaluated using the RoB 2 and NOS tools and the data were used for a qualitative analysis. **RESULTS:** Twelve studies were selected for this review, with a total of 1128 patients with keloids. The most used therapeutic regimen was 18Gy/2 fractions with an interval of 1 week between applications, starting with the use of radiation in the immediate postoperative period or within 72 hours of surgery. The most frequent locations were the ear (407 cases), chest (299 cases) and abdomen (154 cases), with a variation in the recurrence rate between 8.7% and 47.6%. It was found that hyperpigmentation of the treated area and the presence of telangiectasias were the most common side effects, with no effects being observed with long-term exposure. **CONCLUSION:** The studies indicate that the association of surgery and postoperative electron beam radiotherapy can be a safe modality for the treatment of keloids.

Keywords: Keloid. Treatment. Electron beam.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	OBJETIVOS	6
3	REVISÃO DE LITERATURA	7
4	METODOLOGIA	12
4.1	Critérios de elegibilidade	12
4.2	Estratégia de busca	12
4.3	Seleção de estudos	14
4.4	Extração de dados	14
4.5	Análise do risco de viés	15
5	RESULTADO	16
5.1	Busca e seleção dos artigos	16
5.2	Característica geral dos estudos incluídos e população	17
5.3	Risco de viés dos estudo incluídos	24
6	DISCUSSÃO	27
7	CONCLUSÃO	30
	REFERÊNCIAS	
	APÊNCIDE A – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID), o quelóide é definido como “*um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizado por deposição patologicamente aumentada de tecido fibroso na pele e tecidos subcutâneos*”¹. Essas cicatrizes possuem características elevadas e brilhantes, além disso, elas não respeitam os limites originais da lesão inicial, sendo capazes de se espalharem pela pele normal adjacente².

Os queloides são decorrentes de lesões que atingem a derme reticular, como, traumas, picada de inseto, queimaduras, acne e mais raramente de forma espontânea^{3,4}. O processo de cicatrização é marcado pelo aumento de fatores pró-inflamatórios, como interleucina (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral- α , formação de novos vasos sanguíneos e aumento do número de fibroblastos. Conseqüentemente, há uma produção exacerbada de colágeno eosinofílico (hialinizante)⁵.

Verificou-se que há uma maior prevalência de queloides no sexo feminino, pessoas asiáticas e de pigmentação mais escura, sendo que, nessa última população, a ocorrência de quelóide chega a ser 15 vezes maior quando comparada às pessoas com fototipo pigmentar mais claro. Além disso, há uma maior incidência nas populações entre 10 e 30 anos de idade⁴. Dentre os locais mais afetados, verifica-se uma maior incidência em regiões submetidas a maior tensão, como, região anterior do tórax, pescoço anterior, ombros, braços e lóbulos de orelha (decorrente da tração aplicada pelos brincos)^{6,4}. Dor e prurido constituem os sintomas mais frequentes do quelóide. Entretanto, essas cicatrizes, a depender do local de acometimento, podem provocar limitação ou dor na movimentação⁴.

Mesmo sendo uma doença conhecida há anos, a grande limitação na literatura sobre os queloides constitui no seu tratamento. O fato de não afetar os animais, apenas os humanos, faz com que os estudos sobre a sua terapêutica sejam bastante limitados⁴. Há inúmeros tratamentos descritos na literatura, como a infiltração de corticosteroides, uso de *interferon-alpha*, *interferon-beta*, *interferon-gama* ou a exérese cirúrgica com associação de radioterapia pós-operatória. Entretanto, nenhuma terapia mostrou-se mais eficaz para a cura e controle do quelóide⁴.

Publicado em 2013, um estudo brasileiro realizado por Oliveira Junior *et al* (2013)⁷, tratou 43 pacientes usando a técnica de remoção cirúrgica e radioterapia pós-operatória com feixe de elétrons. Esses pacientes obtiveram taxas de sucesso

terapêutico entre 52,4-91% e recidivas entre 9-47,6%. Recentemente, um trabalho realizado por Shen *et al* (2015)⁸ tratou 834 queloides com a mesma técnica do estudo brasileiro. Verificou-se sucesso terapêutico em 88,25% (736/834) das lesões e uma taxa de recidiva em 9,59% (80/834). Em ambas as pesquisas, os efeitos colaterais mais frequentes foram a hiperpigmentação da área irradiada, eritema e epilação. Além disso, não foi relatada história de câncer decorrente do uso da radiação^{8, 7}.

Portanto, considerando as limitações terapêuticas, os efeitos desagradáveis para a qualidade de vida dos pacientes⁹ e dos bons resultados apresentados pelos estudos expostos, a presente pesquisa busca analisar o uso da radioterapia pós-operatória com feixe de elétrons no tratamento do queleide.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Analisar o uso da radioterapia pós-operatória com feixe de elétrons no tratamento do queloide.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Verificar os esquemas terapêuticos com feixe de elétrons para o tratamento do queloide.

Verificar o efeito da exposição e os efeitos colaterais pós uso da terapia com feixe de elétrons.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição, formação e características do quelóide

O CID define o quelóide como “*um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizado por deposição patologicamente aumentada de tecido fibroso na pele e tecidos subcutâneos*”¹. À vista disso, o quelóide é resultado do processo de cicatrização anormal do tecido, em que os mecanismos de regulação da regeneração e reparo são perdidos¹⁰. A perda do processo de regulação faz com que haja uma deposição patologicamente aumentada de tecido fibroso, que é composto por fibras espessas de colágeno eosinofílico (hialinizante), chamados de “colágeno queloidal”⁵.

Podem ser causados por trauma, picada de insetos, vacinação, acne, queimadura, inflamação, cirurgias, desequilíbrio hormonal e disposição genética, entre outros^{10, 5}. Entretanto, o processo de lesão tecidual precisa atingir a derme reticular, sendo que, as lesões que afligem a derme papilar ou epiderme não são capazes de provocar o aparecimento do quelóide⁵. Contudo, vale ressaltar que a cicatrização constitui um processo fisiológico, sendo um importante mecanismo para restauração da homeostasia e integridade da pele após as lesões traumáticas¹¹.

Classicamente, a cicatrização de feridas é marcada por três fases distintas, mas que ocorrem de maneira sobrepostas¹². A primeira fase é a inflamatória, que se inicia logo após o ferimento traumático e pode durar até o 3º dia após a lesão. É marcada pela ativação das cascatas de coagulação, degranulação de plaquetas e ativação do sistema imune, com consequente reação inflamatória¹¹. Essa fase é de fundamental importância para diminuir a depleção de fluídos e sangue e evitar a ocorrência de possíveis processos infecciosos¹².

A segunda fase é a proliferativa, que se inicia no 2º ou 3º dia após a lesão, podendo durar até a 6ª semana¹¹. Nela, ocorre a migração e proliferação celular e a formação de novos vasos. Além disso, os fibroblastos e miofibroblastos produzem a matriz extracelular (ECM), composta por elastina, ácido hialurônico, proteoglicanos e, principalmente, o colágeno¹². A 3ª e última fase é a de remodelação, em que há a degradação do tecido excessivo e remodelamento da ECM, com transformação do colágeno tipo III (imaturo) em colágeno tipo I (maduro). Essa fase pode durar um ou mais anos¹².

O que acontece no quelóide é a desregulação da cicatrização e o prolongamento do processo inflamatório com maior produção de fatores pró-inflamatórios, como interleucina (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, fator de necrose tumoral- α , formação de novos vasos

sanguíneos e aumento do número de fibroblastos⁵. Verificou-se que a migração dos fibroblastos, com conseqüente deposição do colágeno eosinofílico demora um período de 2 a 10 dias após a lesão inicial¹⁰. Por conta disso, o aparecimento do quelóide na derme demora em média 3 meses, refletindo a cronicidade do processo inflamatório⁵. Os quelóides são tumores que não respeitam os limites iniciais da lesão, persistem por longos períodos de tempo e não regredem espontaneamente^{2, 13}. Possuem consistência firme, podem ser sensíveis, com superfície brilhante, de coloração rosa a roxo, podendo estar associado a hiperpigmentação, presença de telangiectasias e ulcerações¹³. Seu principal diagnóstico diferencial são com as cicatrizes hipertróficas, contudo, essas apresentam uma fase de crescimento rápido, com posterior regressão da lesão, além de não ultrapassarem os limites iniciais do ferimento^{10, 13}.

3.1.2 Prevalência, locais de maior acometimento, sintomas e as conseqüências físicas e psíquicas

A cicatrização excessiva pode acometer qualquer indivíduo, todavia, a etnia, a idade e os fatores genéticos interferem na probabilidade de o sujeito vir a desenvolver o quelóide. Verificou-se que há uma maior prevalência entre os afro-americanos, asiáticos, durante e após o período da puberdade e uma maior incidência em mulheres^{4, 11, 14}. Além disso, sua ocorrência está relacionada aos locais de maior concentração de melanócitos e maior tensão da pele, como no tórax, colo, pescoço anterior, braços, ombros e orelha^{4, 10}.

Os sintomas mais comuns são a dor, prurido e a sensação de queimação nas bordas da cicatriz⁴. No entanto, dependendo do local de acometimento, como em articulações, os quelóides podem provocar limitações do movimento ou dor na mobilização⁴. Ademais, essas cicatrizes podem ser cosmeticamente incomodas, sendo que, constatou-se que os portadores de quelóides possuíam um pior bem-estar emocional e mental, apresentando um prejuízo na qualidade de vida⁹.

3.2 Prevenção e tratamento

3.2.1 Estratégias de prevenção

A prevenção do quelóide é mais eficiente do que o seu tratamento^{2, 10}. Os pacientes que possuem tendência para o desenvolvimento dessas lesões devem evitar ao máximo os ferimentos, traumatismos e cirurgias não essenciais^{15, 16}. Nos casos em que os procedimentos cirúrgicos são fundamentais, faz-se necessário o emprego de

técnica cirúrgica adequada, as incisões não devem cruzar as articulações, evitar regiões de maior tensão, realizar mínima manipulação dos tecidos, desbridamento de tecidos inviáveis, retirada de corpos estranhos, hemostasia adequada e fechamento da lesão por plano, minimizando, assim, os efeitos da cicatrização prolongada e consequente formação do queloide^{2, 10, 12}.

Ademais, existem técnicas que podem ser associadas ao processo de fechamento primário da ferida, como a estabilização mecânica passiva com folhas ou géis de silicone, evitando o alongamento da lesão, a ativação da mecanotransdução e a redução da inflamação, além de promover maior hidratação e oclusão do ferimento^{10, 12}. Outra ferramenta que pode ser utilizada é a terapia por pressão, que ajudará na oclusão dos vasos sanguíneos, reduzindo a quantidade de citocinas inflamatórias, nutrientes e oxigênio para a cicatriz¹².

3.2.2 Opções terapêuticas

Existem inúmeras técnicas terapêuticas descritas na literatura, algumas aplicadas em monoterapia ou em conjunto. Dentre as terapias utilizadas, há a infiltração de corticosteroides, uso de *interferon-alpha*, *interferon-beta*, *interferon-gama*, a exérese cirúrgica isolada ou com associação de radioterapia pós-operatória, crioterapia, dentre outras. Porém, ainda não há relatos na literatura sobre tratamentos que sejam seguramente eficazes^{4, 13}.

A excisão cirúrgica é uma das opções terapêuticas para o tratamento do queloide. Pode ser realizada juntamente com outras técnicas de tratamento ou de maneira isolada¹². Entretanto, sabe-se que quando aplicada em monoterapia, aumenta-se as chances de recidiva, pois pode haver um estímulo ao processo de cicatrização patológica, resultando em um novo queloide, muitas vezes maior do que a lesão anterior¹⁶. Um estudo realizado por Kim *et al* (2001)¹⁷ tratou nove queloides em lóbulo de orelha com excisão total. Os pacientes tinham idade média de 28,5 anos e foram acompanhados por um período de 25 a 42 meses. Fora observado recidiva em 4 casos. Além disso, 2 pacientes queixaram-se de irritação, dor e massa palpável no lóbulo tratado.

Outra técnica bastante difundida é o uso da crioterapia. Pode-se aplicar a técnica através de *sprays* ou pelo método de criossonda com agulha intralesional, sendo que, este último apresenta melhores resultados¹². Acredita-se que a crioterapia possa induzir a necrose dos fibroblastos por desidratação, dano vascular e disfunção da

membrana e maquinário enzimático^{16, 18}. Uma pesquisa publicada por Leeuwen *et al* (2015)¹⁹ tratou 29 queloides em pacientes com diferentes tipos de pele de *Fitzpatrick* (I a IV) por meio da administração intralesional de nitrogênio líquido. O método para avaliação dos resultados foi através da escala de avaliação do paciente e observador. Assim, verificou-se diminuição do volume em 63% dos casos e 24% de recidivas.

Uma das modalidades mais relatadas na literatura é o uso intralesional de corticosteroides. Acredita-se que o efeito anti-inflamatório seria capaz de reduzir a síntese de colágeno, produção de glicosaminoglicanos e a degeneração do colágeno e fibroblastos^{20, 21, 22}. Um estudo realizado por Aggarwal *et al* (2018)²³ tratou 16 pacientes com acetonido de triancinolona. Foi injetada 40 mg/mL da substância, em uma profundidade de 3-7 mm, sendo que, a quantidade total administrada não ultrapassou 2 mL/sessão. O procedimento foi repetido 8 vezes ou até o achatamento da lesão, obedecendo um intervalo de 3 semanas entre as aplicações. Constatou-se que 75% dos pacientes tiveram eliminação completa do quelóide e que 50% da população estudada apresentou atrofia e alterações pigmentares na pele.

3.2.3 Tratamento pós-cirúrgico do quelóide com feixe de elétrons

A radioterapia por feixe de elétrons é realizada através de um acelerador linear que utiliza micro-ondas para acelerar elétrons e fornecer energia. O uso de elétrons é adequado para o tratamento de órgão-alvo superficial, pois sua radiação consegue penetrar a uma profundidade de 2 a 6 cm. Essa característica constitui uma vantagem na sua utilização para o tratamento do quelóide, pois os fótons de alta energia liberam menor dose na pele e tecidos saudáveis do paciente, além de não causar danos às estruturas profundas^{24, 25}. À vista disso, as evidências sugerem que a terapia com feixes de elétrons é capaz de inibir os fibroblastos radiosensíveis, reduzindo, assim, a produção de colágeno^{8, 26}.

O protocolo de tratamento depende da área em que se localiza a lesão. Queloides localizados em regiões de alta tensão podem necessitar de doses mais altas. Já as regiões de baixa tensão, como o pescoço, podem requerer doses menos intensas. Um estudo publicado por Ogawa *et al* (2007)²⁶ sugeriu que regiões de menor tensão poderiam ser tratadas utilizando uma dose de 10 Gy em 2 frações por 2 dias. Já as regiões de alta tensão, deveriam ser tratadas com 20 Gy em 4 frações durante 4 dias. Consoante ao estudo anterior, Wang LZ *et al* (2014)²⁷ tratou 45 pacientes com

queloides torácicos utilizando 5 Gy diariamente durante 3 a 4 dias, até uma dose total de 15 a 20 Gy.

Outro estudo realizado por Shen *et al* (2015)⁸ no Departamento de Ortopedia e Oncologia do Hospital *Peking Union Medical College* em Pequim, em que, 834 queloides foram tratados com o uso da técnica de remoção cirúrgica e radioterapia pós-operatória com feixe de elétrons no esquema de 18Gy/2 frações. Foram consideradas a idade, gênero, tamanho e sítio do queloide, enxerto de pele e o tempo entre a operação e a irradiação. Verificou-se sucesso terapêutico em 88,25% (736/834) das lesões e uma taxa de recidiva em 9,59% (80/834). Notou-se como efeitos adversos agudos a ulceração da pele na região do campo de irradiação e como efeitos colaterais crônicos a hiperpigmentação da área tratada, epilação e eritema.

Recentemente, Maemoto *et al* (2020)²⁸ investigou quais poderiam ser os possíveis fatores de risco para recorrência de queloides após radioterapia com feixe de elétrons. A pesquisa tratou 59 pacientes com 75 lesões, nas quais foram aplicados regimes de 15 ou 20 Gy em 5 Gy por fração. Esses pacientes foram acompanhados por um período médio de 72 meses. As taxas de controle das lesões foram estimadas em 93%, 78%, 70% e 68% em 1, 2, 5 e 10 anos após o tratamento. Ademais, constatou-se como fator de risco para a recidiva a presença de múltiplas lesões e formatos irregulares.

Portanto, o tratamento do queloide ainda é um desafio para a medicina. À vista disso, faz-se necessário que demais estudos sejam realizados para elucidar os tratamentos que proporcionam um melhor resultado terapêutico, com menos efeitos colaterais e menor taxa de recidiva.

4. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática, que respondeu a seguinte pergunta: Há vantagem terapêutica no uso da radioterapia pós-operatória com feixe de elétrons no tratamento do queiloide?

4.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos publicados em qualquer ano, sem restrição de idioma, com duração variada de intervenção, realizados em seres humanos. De maneira mais detalhada, os critérios de inclusão para artigos consistem em:

- A população estudada engloba pacientes de ambos os sexos e idade com ressecção completa de queiloides e posterior tratamento radioterápico com feixe de elétrons.
- Estudos de ensaio clínico e coortes que utilizaram a radioterapia com feixe de elétrons para o tratamento do queiloide.

Os critérios de exclusão de artigos encontrados na estratégia de busca são:

Estudos que incluem a combinação de dois ou mais métodos para o tratamento do queiloide de forma simultânea na mesma lesão, como o uso de feixe de elétrons e crioterapia ou aplicação de injeções intralesionais ou laserterapia, entre outros.

4.2 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi feita com base na estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparisson and Outcomes*) e a pesquisa dos artigos foi realizada nas plataformas MEDLINE / PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System), SCIELO (*Scientific Electronic Libraty Online*), EMBASE e Biblioteca Cochrane (CENTRAL). Foi utilizado o dicionário *Medical Subject Headings* (MeSH) para pesquisa dos descritores em saúde para as plataformas MEDLINE, SCIELO e CENTRAL; o EMTREE será utilizado para a base de dados EMBASE. Os descritores selecionados, com o auxílio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, foram utilizados para organizar a estratégia de busca.

PLATAFORMA DE BUSCA	DICIONÁRIO DE DESCRITORES	ESTRATÉGIA DE BUSCA
---------------------	---------------------------	---------------------

<p>MEDLINE, SCIELO, CENTRAL</p>	<p>MESH</p>	<p>RESUMO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA (("Keloid"[Mesh] OR "Keloids") AND ("Therapeutics"[Mesh] OR "Therapeutic" OR "Therapy" OR "Therapies" OR "Treatment" OR "Treatments")) AND "Electron beam"</p>
		<p>P: Keloid OR Keloids</p>
		<p>I: Electron beam</p>
		<p>O: Therapeutics OR Therapeutic OR Therapy OR Therapies OR Treatment OR Treatments</p>
<p>EMBASE</p>	<p>EMTREE</p>	<p>("Keloid" OR "cheloid" OR "cheloidal scar" OR "keloid scar" OR "keloidal cicatrices" OR "keloidal cicatrix" OR "keloidal scar" OR "keloidal scarring") AND ("Electron beam") AND ("combination therapy" OR "disease therapy" OR "disease treatment" OR "diseases treatment" OR "disorder treatment" OR "disorders treatment" OR "efficacy, therapeutic" OR "illness treatment" OR "medical therapy" OR "medical treatment" OR "multiple therapy" OR "polytherapy" OR "somatotherapy" OR "therapeutic action" OR "therapeutic efficacy" OR "therapeutic trial" OR "therapeutic trials" OR "therapeutics" OR "therapy" OR "therapy, medical" OR</p>

		“treatment effectiveness” OR “treatment efficacy” OR “treatment, medical”)
--	--	--

Para complementar a busca por artigos, foi realizada uma análise das listas de referência dos artigos considerados relevantes para o estudo, diminuindo a possibilidade de artigos significantes não serem incluídos no estudo. Além disso, também foi feita uma busca manual de artigos relevantes.

4.3 Seleção de estudos

Após a seleção dos artigos, foi realizada as seguintes etapas para seleção:

1. Exclusão de artigos duplicados.
2. Leitura de título e resumo dos artigos restantes, eliminando aqueles que não cumpriram os critérios de elegibilidade.
3. Leitura na íntegra dos artigos selecionados, com posterior aplicação dos critérios de elegibilidade.

Para minimizar o risco de viés e eliminação de artigos relevantes, dois revisores, independentes, foram responsáveis pelo processo de seleção de artigos. Um terceiro revisor foi indicado para fornecer juízo imparcial em casos de discordância de opiniões. Para auxiliar este processo de seleção, foi utilizado a plataforma Rayyan²⁹. Toda exclusão de artigo obedecerá aos critérios de elegibilidade supramencionados.

4.4 Extração de dados

Os dados foram extraídos e sintetizados em formulário de coleta pré-definido no *software Microsoft Office Excel*®. As características extraídas dos estudos incluíram: título, data de publicação, origem geográfica, tipo do estudo, duração e número de participantes do estudo. Ademais, foram coletados dados sobre as características da intervenção, como o tempo de tratamento, local das lesões, cura e recidiva dos queloides, quantidade de aplicações e intensidade da radiação. O formulário de coleta, com mais informações dos dados coletados, encontra-se no (Apêndice A) deste documento.

4.5 Análise de risco de viés

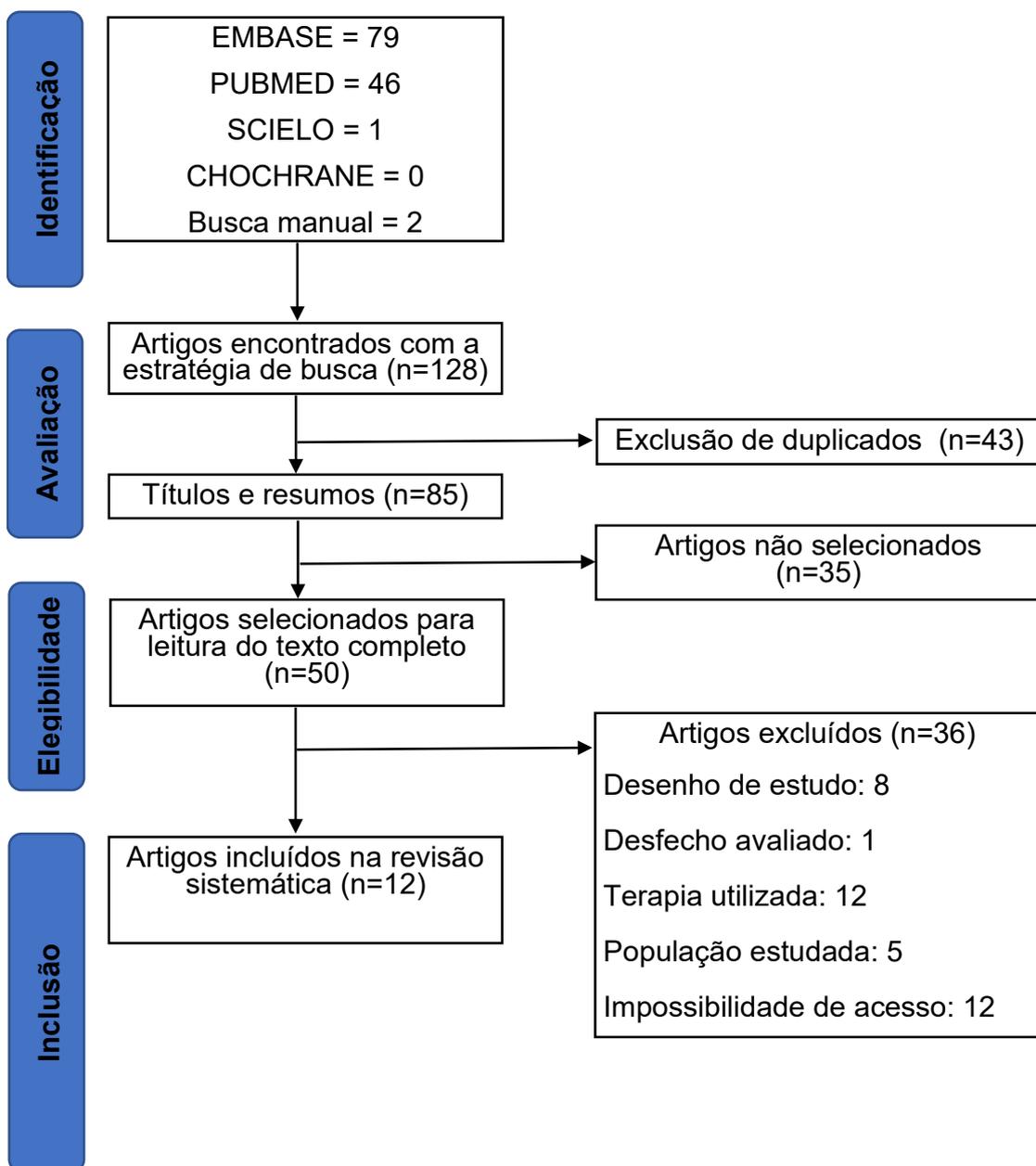
Foi utilizado para a avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos selecionados, a ferramenta para análise de risco de viés Cochrane para ensaios clínicos randomizados (RoB 2)³⁰. O risco de viés foi analisado em domínios, sendo eles: viés decorrente do processo de randomização, enviesamento devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de resultados, viés na medição do resultado e viés na seleção do resultado relatado. Posteriormente, cada domínio foi julgado em três categorias: baixo risco de viés, risco de viés incerto e alto risco de viés. Para avaliar os estudos de coortes selecionados, foi utilizado o Formulário de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS)³¹. O risco de viés foi analisado pontuando-se os domínios (seleção, comparabilidade e resultado/desfecho). Após a soma das pontuações, os estudos foram classificados em (boa qualidade, qualidade justa e má qualidade). Ademais, dois revisores foram responsáveis pelo processo de seleção de artigos. Um terceiro revisor foi indicado para fornecer juízo imparcial em casos de discordância de opiniões.

5. RESULTADOS

5.1 Busca e seleção dos artigos

A partir da pesquisa nas bases de dados com a estratégia de busca, foram identificados 128 estudos para esta revisão sistemática, dos quais 43 eram duplicados. Após o processo de leitura de título e resumo, foram selecionados 50 artigos para leitura na íntegra. Ao fim, 12 artigos foram selecionados para serem incluídos nesta revisão sistemática, conforme sintetiza a Figura 1.

Figura 1 - fluxograma com a síntese da estratégia de busca



Fonte: próprio autor.

5.2 Característica geral dos estudos incluídos e das amostras populacionais estudadas

Foram selecionados 12 estudos para a revisão sistemática, sendo publicados entre 2002 a 2020, dentre os quais, 2 são ensaios clínicos randomizados, 4 coortes prospectivas, 1 coorte ambispectiva e 5 coortes retrospectivas. Um total de 1.128 pessoas foram selecionadas para receber o tratamento para quelóide, sendo que, 1033 (91,57%) dos pacientes receberam terapia com feixe de elétrons. Os estudos tiveram como países de origem a Alemanha, Japão, Brasil, França, Coreia do Sul, China, Índia e Chile (Tabela 1).

Em relação a duração dos estudos, observou-se que Junior *et al* (2013)⁷ teve a menor duração (1 ano e 6 meses) e S. Yossi *et al* (2012)³² teve a maior duração (17 anos), sendo a média de duração de 8 anos e 3 meses. Considerando a população amostral, Wilfredo *et al* (2020)³³ analisou apenas 15 pacientes, sendo o menor número de pacientes analisados. Já Jie Shen *et al* (2015)⁸ avalia um total de 568 pacientes, sendo a maior amostra estudada. Em relação as intervenções aplicadas, não há um valor padrão da dose e quantidade de frações, sendo que, o valor da dose mais comumente utilizado foi de 15Gy^{32, 37, 38, 40, 41}. Já em relação as frações, há uma variação de 1 fração³⁴ até 16 frações⁷. Junior *et al* (2013)⁷ aplicou a maior dose entre os estudos observados (36Gy/16F), já K. Sruthi *et al* (2017)³⁴ aplicou a menor dose entre os estudos (5Gy em 1-3 frações) (Tabela 1).

As maiores taxas de recidiva foram observadas no estudo de Junior *et al* (2013)⁷, em que, foi aplicado (30Gy/10F) no grupo G1. Verificou-se a menor recorrência no estudo de Sadonori *et al* (2007)³³, em que, fora aplicado esquema terapêutico de 18,5±1,2Gy/6,1±0,3 frações, obtendo-se 8,7% de recidiva. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram a hiperpigmentação da área tratada^{7, 8, 37, 41} e telangiectasias^{36, 39}, respectivamente. Já o efeito adverso menos frequente foi um único caso de perda de cabelo da região periauricular³³. Considerando as localizações dos queloides, observou-se que os locais mais comuns são orelha (407 casos), tórax (299 casos) e abdômen (154 casos), já as localizações menos frequentes foram relatados por Qiwen Duan *et al* (2015)³⁵ e Marc *et al* (2007)³⁶, sendo 1 lesão no queixo e 1 em lábios pudendais, respectivamente (Tabela1).

O principal desfecho avaliado pelos estudos foi a presença ou ausência de recidiva (50% dos estudos), sendo que, Marc *et al* (2007)³⁶ utilizou como instrumento de avaliação o preenchimento de questionários. Junior *et al* (2009)³⁷ informações dos

pacientes quanto aos aspectos estéticos e sintomático e fotografias para observação e mensuração das lesões. Junior *et al* (2013)⁷ fez a aplicação de questionários e avaliação fotográfica. Jie Shen *et al* (2015)⁸ utilizou o método de Kaplan-Meier e Log-Rank para avaliação da taxa de recidiva. Já Sun Young Lee e Jin Park (2015)³⁸ usaram o teste exato de Fisher para verificar a taxa de recidiva. K. Sruthi *et al* (2017)³⁴, por sua vez, avaliou a presença de recidiva através de entrevistas telefônicas e consultas presenciais (Tabela 1).

Tabela 1 - Características gerais dos estudos selecionados e características das amostras populacionais, ordenados por ano de publicação

ID e tipo de estudo	Duração, nº amostral e critérios de elegibilidade	Intervenção	Desfechos avaliados	Instrumento de avaliação, local dos queloides e taxa de recidiva	Efeitos colaterais observados	Conclusão
Mohammad Maarouf et al 2002³⁹, Alemanha; Coorte prospectiva	9 anos e 4 meses; 100 pacientes; ambos os sexos com queiloide tratados cirurgicamente no período de 1984 a 1993	Uma dose total de 5-18 Gy foi administrada em dias alternados em duas a seis frações. Sendo que a maioria dos pacientes recebeu uma dose total de 9 Gy (45,4%) em três frações e 15 Gy (40,7%) em cinco frações	Avaliar as vantagens da irradiação com feixe de elétrons em comparação com a terapia por quilovoltagem de raios-X no tratamento de queloides. Além disso, avaliou-se o risco de desenvolver malignidade após a radioterapia	A avaliação foi feita através de exame clínico, entrevistas aos pacientes sobre o sucesso da terapia, sintomas pós-operatórios e possíveis efeitos colaterais. 12 queloides estavam em face, 6 em orelha, 23 em pescoço, 50 em tórax, 15 em abdômen, 13 em membro superior, 4 em membro inferior e 11 em demais locais. A taxa de recidiva foi de 16%	28/33 pacientes relataram dor local, prurido, aperto local e parestesia. 6/33 tiveram telangiectasia	“A radioterapia de elétrons é superior à radiação de quilovoltagem para o tratamento de queloides devido à melhor distribuição de dose em tecido. De acordo com a literatura, nenhum caso de malignidade foi observado após a irradiação de queiloide”
Sadanori Akita et al 2007⁴⁰, Japão; Coorte prospectiva	8 anos; 32 pacientes; portadores de queiloide tratados com cirurgia e radiação pós-operatória com feixe de elétrons com pelo menos um período de acompanhamento de 1 ano	A radioterapia foi fracionada em 3 Gy/ fração com pelo menos 1 dia de intervalo. A dose total de radiação foi de 19,2 ± 3,0 Gy (intervalo, 15-30 Gy) e a frequência da fração em média 6,4 ± 1,3 vezes com um mínimo de cinco e máximo de 11 frações	Pigmentação (0 = normal, 1 = hipopigmentado, 2 = misto, 3 = hiperpigmentado); flexibilidade (0 = normal, 1 = flexível, 2 = flexível, 3 = firme, 4 = cordas, 5 = contratura); altura (0 = plano, 1 = < 2 mm, 2 = 2- 5 mm, 3 = > 5 mm) e vascularização (0 = normal, 1 = rosa, 2 = vermelho, 3 = roxo)	Aplicação da escala de cicatriz de Vancouver por 3 avaliadores cegos. 12 queloides em tórax, 8 na escápula, 6 em abdômen, 6 na orelha, 3 no pescoço, 2 em membro superior e 1 em lábio. A taxa de recidiva variou de 8,7-21,2%	Náusea e calor local após a irradiação	“A excisão cirúrgica combinada e a radiação por feixe de elétron, que foi iniciada dentro de alguns dias, são muito benéficas no controle da qualidade da cicatriz e na prevenção da recorrência”

<p>Marc Bischof et al 2007³⁶, Alemanha; Coorte prospectiva</p>	<p>6 anos; 47 pacientes; pacientes com queiloide tratados cirurgicamente no período de 1987 a 2002</p>	<p>Foi utilizado feixe de elétrons de 6 MeV, dividido em frações médias diárias de 4 Gy (variação de 3 a 5 Gy) até uma dose total de 16 Gy (variação de 12 a 18 Gy)</p>	<p>Os pacientes foram subdivididos em três categorias de acordo com o resultado do tratamento: sem recidiva, recidiva e recidiva limitada com <50% de retorno do queiloide. Ademais, fora avaliado os efeitos colaterais e a autossatisfação do paciente</p>	<p>Preenchimento de questionário abordando a autossatisfação com os resultados do tratamento cosmético, efeitos colaterais e desconforto após a terapia. Os efeitos colaterais foram classificados de acordo com o sistema de pontuação LENT-SOMA. 14 queloides em região esternal, 11 em sulco mamário, 11 em orelha, 7 em ombro, 6 em região periauricular, 6 em membro superior, 4 em abdômen e 1 em lábios pudendais. A taxa de recidiva foi de 15%</p>	<p>Eritema grau 1 em 12 pacientes; hipopigmentação em 29 paciente; eritema em 8 pacientes; telangiectasias grau 1 em 2 pacientes</p>	<p><i>“A radioterapia eletrônica pós-operatória é bem tolerada e muito eficaz na prevenção da recorrência de queiloide”</i></p>
<p>Junior et al 2009³⁷, Brasil; Ensaio clínico randomizado</p>	<p>10 anos; 26 pacientes; ambos os sexos, no período pós operatório imediato (24 a 72 horas), submetidos à cirúrgica excisional para tratamento do queiloide</p>	<p>Grupo 1 (G1) recebeu tratamento com placas de Sr90, em 8 sessões diárias, com 300 cGy por sessão, 5 dias por semana. Grupo 2 (G2) recebeu tratamento com elétrons de 6 Mev, mesma dose e no mesmo esquema utilizado pelo G1</p>	<p>Inalterado: recidiva > 75% / Regular: recidiva 50 a 75% e sem sintomas / Bom: recidiva até 50% e sem sintomas / Ótimo: sem recidiva e sem sintomas</p>	<p>Informações dos pacientes ao longo dos 18 meses, referentes a aspecto estético e sintomático. Utilizaram-se parâmetros fotográficos, observação e mensuração das lesões. Não houve descrição das localizações dos queloides. No grupo (G1): 54% de recidiva; no grupo (G2): 23% de recidiva</p>	<p>Hiperpigmentação da área irradiada, com desaparecimento, em média, 3 meses após o tratamento</p>	<p><i>“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”</i></p>
<p>S. Yossi et al 2012³², França;</p>	<p>17 anos; 95 pacientes (78 utilizaram a terapia estudada); Pacientes com</p>	<p>Utilizou-se em 109 cicatrizes dose de 15Gy / 5 frações de 3Gy / 5</p>	<p>Relação da idade, sexo, comprimento e localização</p>	<p>O controle local e os sintomas foram avaliados clinicamente em consultas médicas.</p>	<p>Epitelite moderada e transitória</p>	<p><i>“A braquiterapia parece dar uma taxa de controle local melhor do</i></p>

Coorte retrospectiva	queloides tratados com cirurgia e radioterapia no período de 1998 a 2012	dias; em 3 cicatrizes utilizou-se dose entre 9-12Gy; 1 cicatriz utilizou 20Gy	da lesão na taxa de recidiva	88 queloides estavam na orelha, 9 em pescoço, 4 em membro superior e 1 em membro inferior. A taxa de recidiva foi de 31,3% em dois anos		<i>que a eletroterapia. Embora a diferença não seja significativa nesta série”</i>
Juree Kim e Sang Hoon Lee 2012⁴¹, Coreia do Sul; Coorte prospectiva	3 anos; 26 pacientes; mulheres que realizaram cesárea de repetição e apresentavam queiloide na cicatriz da operação anterior	Foi utilizado feixe de elétron de 6 MeV, sendo que 9 pacientes receberam 12Gy de radiação / 3 frações e 17 pacientes receberam 15Gy de radiação / 3 frações	Avaliação dos resultados cosméticos, efeitos colaterais e autossatisfação do paciente (excelente, bom, suficiente e insatisfatório)	Exame físico para avaliação dos resultados cosméticos e efeitos colaterais e aplicação de escala do nível de autossatisfação. 26 queloides em região púbica. A taxa de recidiva foi de 23%	Hiperpigmentação leve da área irradiada em 5 pacientes	<i>“A radioterapia pós operatória é um tratamento eficaz para queiloide secundário a cesáreas repetidas, proporcionando excelente controle local com menos efeitos colaterais”</i>
Junior et al 2013⁷, Brasil; Ensaio clínico randomizado	1 ano e 6 meses; 43 pacientes; ambos os sexos, sem limitação de idade, submetidos à ressecção completa de queloides, em pós operatório de no máximo 72 horas	Grupo 1 (G1) – grupo controle, pacientes nos quais foi utilizado o esquema de 10 frações, dose total de 30Gy; Grupo 2 (G2) grupo estudo, pacientes, nos quais foi utilizado o esquema de 16 frações, dose total de 32Gy	Insatisfeito: recidiva > 50% com sintomas; satisfeito: recidiva até 50% e sem sintomas; muito satisfeito: sem recidiva e sem sintomas	As avaliações foram feitas ao logo de 18 meses. Aplicação de questionário sobre o grau de satisfação do paciente quanto ao aspecto estético e sintomático e documentação fotográfica. 9 queloides estavam na região de cabeça e pescoço, 10 em tórax, 6 em membro superior, 8 em dorso, 7 em abdômen e 3 em membro inferior. A taxa de recidiva no grupo (G1): 47,6%; no grupo (G2): 9%	Eritema ou epilação que evoluiu com hiperpigmentação da área irradiada em ambos os grupos, que desapareceu nos primeiros 3 meses	<i>“O esquema 32Gy/16 frações é superior ao esquema 30Gy/10 frações, com melhor resposta terapêutica e menos efeitos colaterais”</i>
Jie Shen et al 2015⁸, China;	14 anos; 568 pacientes; pacientes com queloides tratados com cirurgia e	Foi utilizado feixe de elétrons de 6 ou 7 MeV, com dose total de 18	Nível I (Bom); Nível II (melhorado); Nível III	A taxa de recorrência em longo prazo e a taxa de efeitos adversos relacionados à	Pigmentação da área tratada	<i>“Cirurgia e radioterapia pós-operatória imediata (dentro de 48 h) (com</i>

Coorte retrospectiva	radioterapia no período de 1998 a 2012	Gy (duas frações com intervalo de 1 semana)	(inválido); Nível IV (Recaída)	radioterapia foram analisados usando o método de Kaplan-Meier e teste de Log-Rank. 206 queloides estavam em tórax, 36 nas costas, 56 em ombro, 33 em membro inferior, 239 em lóbulo de orelha, 19 em face, 57 em pescoço, 120 em abdômen e 68 em membro inferior. A taxa de recidiva foi de 9,6%		<i>feixe de elétrons LINAC de 6–7 MeV) foi uma escolha eficaz e relativamente segura para o tratamento de queloides”</i>
Sun Young Lee e Jin Park 2015³⁸, Coréia; Coorte prospectiva	6 anos e 1 mês; 30 pacientes; ambos os sexos, com idade entre 11 a 66 anos, com lesões tratadas cirurgicamente, e com diagnóstico clínico de queiloide confirmado histopatologicamente	A radioterapia foi aplicada com feixe de elétrons de 6 MeV. As doses totais de tratamento administradas variou de 12 a 18 Gy. A radioterapia foi administrada em dias alternados a 3 ou 4 Gy	Resultado do tratamento e os fatores associados à ocorrência e recorrência	O resultado do tratamento, bem como os fatores associados à ocorrência e recorrência foram analisados usando o teste exato de Fisher. 28 queloides estavam na orelha, 4 em ombro, 3 em tórax e 2 em abdômen. A taxa de recorrência foi de 18,9%	Durante o tratamento, dermatite de grau 1 foi observada em 8 lesões; hiperpigmentação da área tratada em 3 lesões, desaparecendo 4 meses após o tratamento	<i>“A radioterapia pós-operatória por feixe de elétrons pode ser considerada um método de tratamento eficaz para a prevenção da recorrência de queiloide sem eventos adversos graves”</i>
Qiwen Duan et al 2015³⁵, China; Coorte retrospectiva	10 anos e 7 meses; 116 pacientes (38 utilizaram a terapia estudada); pacientes entre 15-60 anos com queloides confirmados e tratados com excisão cirúrgica e radioterapia	Dos 116 pacientes, 38 receberam irradiação com feixe de elétrons. Os demais foram tratados com braquiterapia. Nos que receberam feixe de elétrons, foi-se utilizado (4, 6 e 9 MeV), sendo que o esquema de radioterapia foi de 30	Analisou-se a toxicidade através dos critérios de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE). Ademais, avaliou-se as características dos pacientes e dos queloides, tempo de recorrência e taxa de controle (através do método Kaplan-Meier)	Utilizou-se o teste de Log-Rank para comparar as diferenças entre grupos ou subgrupos. A razão de risco (HR) entre os grupos foi estimada usando a regressão do risco proporcional com intervalo de confiança de Wald de 95% (IC 95%). 26 queloides estavam na região esternal, 21 em ombro, 24 na região escapular, 8 em orelha,	Não houve efeitos adversos de grau 2 ou superior com base no CTCAE	<i>“Os resultados do presente estudo indicam que a radioterapia hipofracionada pode desempenhar um papel importante na terapia adjuvante após a excisão cirúrgica de queloides”</i>

		Gy aplicados em 15 frações ou 26 Gy aplicados em 13 frações		15 em região occipital, 1 no queixo e 3 em pés. Para o grupo que recebeu 26Gy/13F a taxa de recidiva foi de 33,3%. Para o grupo que recebeu 30Gy/15F a taxa foi de 15%		
K. Sruthi et al 2017³⁴, Índia; Coorte retrospectiva	6 anos; 30 pacientes; pacientes com quelóide tratados cirurgicamente	Os pacientes foram tratados com feixe de elétrons de 6MeV com acelerador linear. A dose de radiação variou entre 5Gy e 12Gy em 1–3 frações	Distribuição, local dos quelóides, dose de radiação usada e complicações do tratamento, intervalo livre de recorrência e padrões de falha	Entrevista telefônica e consulta presencial. 17 estavam localizados em tórax, 8 em orelha, 6 em membros, 2 em abdômen, 2 em mama/axila e 2 em pescoço. A taxa de recidiva foi de 16,2%	Deiscência da ferida operatória em 3 pacientes	<i>“A radiação como terapia adjuvante no período pós-operatório de 48 horas é um tratamento cosmeticamente aceitável, seguro, indolor e custo-efetivo com boa adesão do paciente para prevenir a recorrência do quelóide”</i>
Wilfredo Calderón et al 2020³³, Chile; Coorte ambispectiva	7 anos e 10 meses; 15 pacientes; pacientes com quelóide tratados cirurgicamente no período de 2009 a 2017	Os pacientes receberam uma dose de 16,5 Gy em 3 frações, administrada em dias consecutivos, de forma que a dose máxima de radiação na pele foi de 18,1 Gy. Foram utilizados feixes de elétrons com energia de 6 MeV, exceto nos lobos atriais onde os feixes foram de 9 MeV	Analisou-se o número de quelóides em diferentes áreas do corpo de acordo com a localização, tamanho, dose e fração da radioterapia recebida após a intervenção do tratamento cirúrgico, bem como complicações pós-operatórias	Questionamento por ligação sobre controle local e atualização por fotografia para avaliação da resposta ao tratamento. 13 quelóides estavam localizados na orelha, 6 no esterno, 6 no dorso, 6 em ombro e 1 em tórax. A taxa de recidiva foi de 33,3%	Deiscência parcial da ferida em 1 paciente e perda de cabelo periauricular escassa em 1 paciente	<i>“Em nossa experiência, o tratamento cirúrgico excisional de quelóides, seguido de radioterapia com feixe de elétrons de acordo com o protocolo descrito, não resultou em recorrência na área atrial”</i>

Fonte: próprio autor.

5.3 Risco de viés dos estudos incluídos

Com relação aos estudos de coorte, apenas 30% foram classificados com boa qualidade metodológica. Observou-se que o critério de comparabilidade foi o menos pontuado dentre os estudos, sendo que, 70% deles não possuíam grupo controle e grupo tratamento. Mohammad *et al*³⁹ foi classificado em má qualidade metodológica, somando um total de 3 pontos, apresentando falhas na verificação da exposição, comparabilidade e perda de segmento maior que 20%. Sadanori *et al*⁴⁰ foi classificado em boa qualidade, pontuando 8 pontos, apresentando problemas na comparabilidade. Já Marc Bischof *et al*³⁶, pontuou 3 pontos, sendo classificado como má qualidade metodológica, apresentando problemas na seleção, comparabilidade e perda significativa de segmento. S. Yossi *et al*³², pontuou 6 pontos, sendo considerado com boa qualidade metodológica, apresentando problemas na verificação da exposição e avaliação do resultado. Jeree Kim e Sang Hoon⁴¹, pontuou 4 pontos, sendo classificado em má qualidade metodológica por apresentar fraquezas na seleção e comparabilidade da população estudada. Sun Young Lee e Jin Park³⁸, por sua vez, foram classificados em má qualidade, pontuando 5 pontos, e apresentando fraquezas metodológicas na comparabilidade e avaliação dos resultados. Já Qiwen Duan *et al*³⁵, pontuou 6 pontos, sendo classificado em boa qualidade, entretanto, apresentando problemas na representatividade da coorte exposta e na avaliação do resultado. Jie Shen *et al*⁸ (ref) pontuou 6 pontos, sendo classificado em má qualidade metodológica, pois não apresentava grupo controle. K. Sruthi *et al*³⁴, apresentou falhas metodológicas na comparabilidade e avaliação dos resultados, sendo classificado em má qualidade. Wilfredo Calderón *et al*³³, foi classificado em má qualidade metodológica, pontuando 3 pontos, e apresentando problemas na verificação da exposição, comparabilidade, avaliação dos resultados e perda de segmento maior que 20% (Tabela 2).

Tabela 2 - Risco de viés para estudos de coorte usando a escala Newcastle-Ottawa

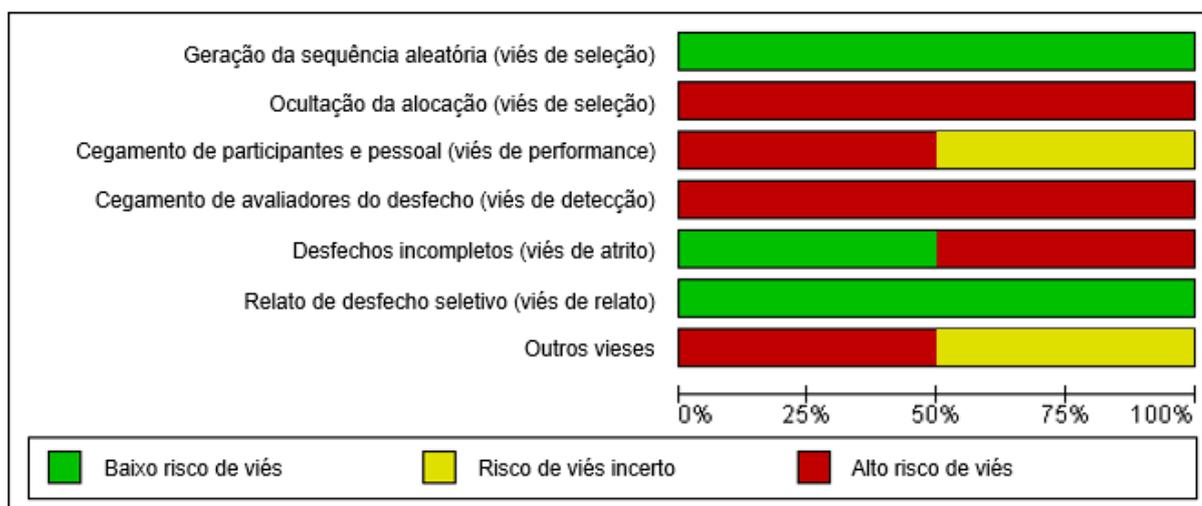
Referência	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
Mohammad Maarouf <i>et al</i> 2002 ³⁹	2	0	1	3
Sadanori Akita <i>et al</i> 2007 ⁴⁰	4	1	3	8
Marc Bischof <i>et al</i> 2007 ³⁶	2	0	1	3
S. Yossi <i>et al</i> 2012 ³²	3	1	2	6
Juree Kim e Sang Hoon Lee 2012 ⁴¹	1	0	3	4

Sun Young Lee e Jin Park 2015³⁸	3	0	2	5
Qiwen Duan et al 2015³⁵	3	1	2	6
Jie Shen et al 2015⁸	3	0	3	6
K. Sruthi et al 2017³⁴	3	0	2	5
Wilfredo Calderón et al 2020³³	2	0	1	3

Fonte: próprio autor.

Os estudos de ensaio clínico randomizado apresentaram problemas metodológicos referentes a ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos e outros vieses, observado na Figura 2. Em Junior et al (2009)³⁷ não houve descrição sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, cegamento de participantes a avaliadores do desfecho. Além disso, não há relato sobre a localização dos queloides em cada paciente, podendo gerar viés de confusão na análise dos resultados do grupo controle e grupo de estudo. Já em Junior et al(2013)⁷ não há descrição do método utilizado para ocultar a sequência aleatória, informações sobre cegamento dos pacientes e ausência de cegamento dos avaliadores dos desfechos. Ademais, observou-se uma perda maior que 20% do seguimento, configurando-se viés de atrito e uma possível quebra do processo de randomização. Além disso, há mais pessoas com queloides em região de alta tensão no grupo controle, o que poderia gerar viés de confusão na análise dos resultados entre os grupos (Figura 2 e 3).

Figura 2 - Risco de viés para ensaios clínicos randomizados



Fonte: próprio autor.

Figura 3 - Risco de viés para ensaios clínicos randomizados

	Geração de sequência aleatória	Ocultação da alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de viés
Junior et al 2009	+	-	-	-	+	+	?
Junior et al 2013	+	-	?	-	-	+	-

Fonte: próprio autor.

6. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática procurou analisar o uso da radioterapia pós-operatória com feixe de elétrons no tratamento do quelóide. Após as análises dos resultados coletados, verificou-se que a terapia com feixe de elétrons pode ser uma modalidade com desfechos clínicos positivos. O tratamento do quelóide é um desafio para medicina, havendo diversas opções terapêuticas, mas ausência de evidências científicas robustas sobre quais modalidades de tratamento são seguramente eficazes. Ademais, não há um consenso sobre monoterapias, terapias combinadas, doses e frações dos tratamentos de radioterapia com elétrons. Essa diversidade de opções podem levar os profissionais da saúde a difícil escolha de qual técnica ou qual combinação terapêutica que deve ser levada em consideração.

Analisando-se o uso pós-operatório da terapia com feixe de elétrons, verificou-se que a aplicação da radiação iniciou-se no período do pós-operatório imediato ou em até 72 horas após a cirurgia, sendo que, 10 estudos da presente revisão iniciaram a radiação em até 24 horas e apenas Qiwen D. *et al* (2015)³⁵ não mencionou o início da terapia. Consoante a maioria dos estudos analisados por essa revisão, Karthik S. *et al* (2020)⁴² concluiu que a radioterapia alcança excelentes resultados, desde que o tratamento seja iniciado dentro de 24 horas após a cirurgia.

No que diz respeito aos esquemas terapêuticos utilizados pelos artigos analisados, não há uma padronização da dose/fração por local de tensão em que o quelóide se encontra. Trabalhos como o de Mohammad *et al* (2002)³² e K. Sruthi *et al* (2017)⁴⁰ utilizaram as menores doses dentre os artigos estudados (5Gy), sendo que, o primeiro estudo aplicou doses entre 5-18Gy em 2-6 frações e o segundo, doses de 5Gy ou 12Gy em 1-3 frações. O esquema mais comumente aplicado foi 18Gy/2 frações com intervalo de aplicação de 1 semana, no qual, foi tratado 834 lesões. Ademais, estudos com o de Junior *et al* (2013)⁷ buscou comparar esquemas diferentes de eletroterapia, sendo aplicado 30Gy/10F para o grupo com 21 pacientes e 32Gy/16F para 22 pessoas. Encontrando-se superioridade no esquema com maior dose e maior fração. Analisando-se a literatura, um estudo realizado por Ogawa R. *et al* (2007)⁴³ comparou a aplicação do esquema terapêutico (15Gy/3F/3 dias consecutivos) para o tratamento de 249 quelóides distribuídos em várias áreas corporais e a aplicação de dose/fração (10, 15 ou 20Gy) considerando as áreas de tensão do corpo. Com o protocolo único, a taxa de recidiva foi de 29,3%, já com o protocolo personalizado, a taxa foi de 14%. Ademais, além de sugerir a personalização da dose/fração/tensão do local,

recomenda-se que áreas de alta tensão sejam tratadas com 20Gy/4F/4 dias consecutivos e regiões de baixa tensão com 10Gy/2F/2 dias.

Quando analisamos as localizações com maior incidência para quelóide, tem-se a ocorrência na orelha de 407 casos, 299 no tórax e 154 casos em abdômen, sendo esses os locais mais relatados. Como achados menos frequentes, Qiwen D. *et al* (2015)³⁵ relatou 1 caso de lesão em queixo e Marc *et al* (2007)³⁶ 1 paciente com quelóide em lábios pudendais. Ademais, Junior *et al* (2009)³⁷ não trouxe no estudo a localização das lesões. Em um estudo desenvolvido por Ogawa R. *et al* (2011)⁶, analisou-se a distribuição de 1500 quelóides em 483 pacientes. Na observação das taxas de estiramento/contração da pele, obteve-se que regiões de maior estiramento, como, parede anterior do tórax e suprapúbica, são mais propensas para o aparecimento do quelóide. Ademais, o mesmo estudo observou que 733 lesões estavam localizadas em região anterior de tórax, 403 em região escapular e 36 em abdômen, não sendo, entretanto, relatado quelóides na orelha.

Quando analisado as taxas de recidiva, verificou-se a menor recorrência no estudo de Sadonori *et al* (2007)³³, em que, fora aplicado esquema terapêutico de $18,5 \pm 1,2$ Gy/6, $1 \pm 0,3$ frações, obtendo-se 8,7% de recidiva. Já em relação a maior taxa observada, Junior *et al* (2013)⁷ aplicou 30Gy/10 frações e obteve 47,6% de recorrência. Nos demais estudos analisados por esta revisão, tem-se que a média da taxa de recidiva foi de 22,9%. Karthik S. *et al* (2020)⁴² relatou taxa de recidiva de 9% quando aplicado 20Gy/5F em 40 lesões distribuídas em tórax, orelha, ombro, abdômen e pescoço. Já Paul R. *et al* (2018)⁴⁴ tratou 250 quelóides com esquema de 20Gy/5F, obtendo-se 1,6% de recidiva e 125 quelóides com terapia de 12-16Gy em 3-4 frações, relatando 9,6% de recidiva. Outro estudo desenvolvido por Sakamoto T. *et al* (2009)⁴⁵ analisou a dose/resposta da eletroterapia, em que as taxas de recidiva subiam de 11% para 43% quando o esquema terapêutico era inferior a 20Gy/5F.

Ao se analisar os efeitos colaterais e a exposição a longo prazo do uso do feixe de elétrons, têm-se que a hiperpigmentação da área tratada e a presença de telangiectasias foram os achados mais comuns. Outros efeitos colaterais que foram prevalentes nos estudos analisados são dor e calor do local irradiado. Em menor frequência, Marc *et al* (2007)³⁴ identificou hipopigmentação em 29 pacientes e Wilfredo C. *et al* (2020)⁴¹ perda de cabelo periauricular em um paciente. Além disso, não foi relatado nos estudos casos de câncer induzido pela radiação ou demais efeitos colaterais tardios. Yinmin W. *et al* (2020)⁴⁶ ao tratar 58 pacientes, observou como

único efeito colateral a hiperpigmentação da área irradiada em cinco casos, sendo que, em três deles houve resolução do problema entre 6-12 meses. Ao analisar os efeitos da exposição a longo prazo, Ogawa R. *et al* (2009)⁴⁷ concluiu que o risco para o desenvolvimento de carcinogênese associado a radioterapia era muito baixo quando tecidos adjacentes são protegidos.

Levando-se em consideração a conclusão dos estudos, têm-se que 11 trabalhos consideraram o uso adjuvante da radioterapia com feixe de elétrons benéfico, pois, trata-se uma modalidade relativamente segura e com bons resultados terapêuticos. Entretanto, S. Yossi *et al* (2012)³⁶ concluiu que o uso do Irídio-192 parece oferecer melhor taxa de controle quando comparado com a eletroterapia, porém o mesmo estudo relata não haver diferença estatisticamente relevante entre os grupos. Em concordância aos artigos analisados, Yinmin W. *et al* (2020)⁴⁶ e Hwang N. *et al* (2022)⁴⁸ concluíram que a excisão cirúrgica seguida de radioterapia com elétrons proporciona excelentes resultados de controle local e boa aparência estética.

Verificou-se uma limitação na qualidade dos estudos analisados, sendo que, apenas 30% das coortes foram classificadas com boa qualidade metodológica e 100% dos ensaios clínicos com má qualidade. Dentre as coortes estudadas, os principais problemas foram a falta de comparabilidade e a verificação da exposição. Já os ensaios clínicos tiveram problemas de viés de confusão e atrito. Ademais, não foi observado estudos que comparassem esquemas terapêuticos diferentes em locais de mesma tensão, ou uma descrição mais detalhada da escolha dos esquemas terapêuticos, início da radioterapia, escalas padronizadas e/ou avaliações fotográficas para acompanhamento do processo cicatricial, observando-se, na maioria dos estudos analisados, uma avaliação do resultado por autorrelato do paciente. Portanto, considerando-se a escassez de ensaios clínicos randomizados, sugere-se a realização de estudos mais bem estruturados para elucidar quais são os esquemas terapêuticos mais vantajosos, considerando-se as diferentes áreas de tensão das lesões queloidais.

7. CONCLUSÃO

Com base nos dados analisados por esta revisão sistemática, os estudos indicam que a associação cirúrgica e radioterapia com feixe de elétrons no pós-operatório pode ser uma modalidade segura para o tratamento de queloides, pois, verificou-se uma taxa de recorrência entre 9%-47,6%. Entretanto, ainda há uma carência de estudos mais robustos e menos suscetíveis a erros aleatórios, sistemáticos e com presença de grupo controle.

Em relação aos efeitos da exposição e efeitos colaterais, observou-se que a hiperpigmentação da área tratada e a presença de telangiectasias foram as consequências mais comuns, não havendo relatos de malignidade

Ademais, não verificou-se uma padronização entre os estudos analisados em relação aos esquemas de tratamento (dose/fração) da radioterapia, sendo que a dose mais comumente utilizada foi 15 Gy e frações que variaram entre 1-16 frações.

8. REFERÊNCIAS

1. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/831995767>.
2. RBCP - Cicatrizes Hipertróficas e Quelóides [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <http://www.rbc.org.br/details/123/pt-BR/cicatrizes-hipertroficas-e-queloides>.
3. Ogawa R, Akaishi S. Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis – Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders. *Medical Hypotheses*. 2016;96:51–60.
4. Quelóide - Sociedade Brasileira de Dermatologia [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/queloide/81/#o-que-e>.
5. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3).
6. Ogawa R, Okai K, Tokumura F, Mori K, Ohmori Y, Huang C, et al. The relationship between skin stretching/contraction and pathologic scarring: The important role of mechanical forces in keloid generation. *Wound Repair and Regeneration*. 2012;20(2):149–57.
7. de Oliveira Junior B, Schellini SA, Lastória JC, de Carvalho LR, Stolf HO, de Oliveira ALP. Tratamento de queloides usando radioterapia pósoperatória com elétrons: Estudo comparativo e randomizado com dois esquemas. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. 2013;5(1):16–26.
8. Shen J, Lian X, Sun Y, Wang X, Hu K, Hou X, et al. Hypofractionated electron-beam radiation therapy for keloids: Retrospective study of 568 cases with 834 lesions. *Journal of Radiation Research*. 2015;56(5):811–7.
9. Bijlard E, Kouwenberg CAE, Timman R, Hovius SER, Busschbach JJV, Mureau MAM. Burden of keloid disease: A cross-sectional health-related quality of life assessment. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97(2):225–9.
10. Wolfram D, Tzankov A, Pülzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids - A review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatologic Surgery*. 2009;35(2):171–81.
11. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018;81(2):94–101.
12. Lee HJ, Jang YJ. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3).
13. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: Pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Molecular Medicine*. 2011;17(1–2):113–25.
14. Binic I. Keloids and hypertrophic scars. *European Handbook of Dermatological Treatments, Third Edition*. 2015;455–64.
15. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: Pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatologic Surgery*. 2017;43:S3–18.
16. Jaloux C, Bertrand B, Degardin N, Casanova D, Kerfant N, Philandrianos C. Keloid scars (part II): Treatment and prevention. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2017;62(1):87–96.

17. Kim DY, Kim ES, Eo SR, Kim KS, Lee SY, Cho BH. A surgical approach for earlobe keloid: Keloid fillet flap. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004;113(6):1668–74.
18. Har-Shai Y, Sabo E, Rohde E, Hyams M, Assaf C, Zouboulis CC. Intralesional cryosurgery enhances the involution of recalcitrant auricular keloids: A new clinical approach supported by experimental studies. *Wound Repair and Regeneration*. 2006 Jan 1;14(1):18–27.
19. Van Leeuwen MCE, Van Der Wal MBA, Bulstra AEJ, Galindo-Garre F, Molier J, Van Zuijlen PPM, et al. Intralesional cryotherapy for treatment of keloid scars: A prospective study. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;135(2):580–9.
20. Reish RG, Eriksson E. Scar Treatments: Preclinical and Clinical Studies. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(4):719–30.
21. Boyadjiev C, Popchristova E, Mazgalova J. Histomorphologic changes in keloids treated with Kenacort. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 1995;38(2):299–302.
22. Cruz NI, Korchin L. Inhibition of human keloid fibroblast growth by isotretinoin and triamcinolone acetonide in vitro. *Annals of Plastic Surgery*. 1994;33(4):401–5.
23. Aggarwal A, Ravikumar BC, Vinay KN, Raghukumar S, Yashovardhana DP. A comparative study of various modalities in the treatment of keloids. *International Journal of Dermatology*. 2018;57(10):1192–200.
24. Nikoo C. Cheraghi RT for surgically excised keloids 2017. *Jcad*. 2017;10(8):12.
25. Camargo R. Radioterapia e Medicina Nuclear - Conceitos, Instrumentação, Protocolos, Tipos de Exames e Tratamentos. 2015. 128.
26. Ogawa R, Miyashita T, Hyakusoku H, Akaishi S, Kuribayashi S, Tateno A. Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars: Statistical analysis of 370 sites followed for over 18 months. *Annals of Plastic Surgery*. 2007;59(6):688–91.
27. Wang LZ, Ding JP, Yang MY, Chen B. Forty-five cases of chest keloids treated with subcutaneous super-tension-reduction suture combined with postoperative electron-beam irradiation. *Dermatologic Surgery*. 2014;40(12):1378–84.
28. Maemoto H, Iraha S, Arashiro K, Ishigami K, Ganaha F, Murayama S. Risk factors of recurrence after postoperative electron beam radiation therapy for keloid: Comparison of long-term local control rate. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2020;25(4):606–11.
29. Rayyan – Intelligent Systematic Review [Internet]. [citado 14 de novembro de 2021]. Available at: <https://www.rayyan.ai/>.
30. Higgins JPT, Savović E, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0): Additional considerations for cluster-randomized trials. *Cochrane Methods* [Internet]. 2020;(March):1–6. Available at: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-crossover-trials?authuser=0>.
31. GA Wells D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell BS. Newcastle-Ottawa quality assessment scale. *Ottawa Hosp Res Institute*,. 2014;(3):2–4.
32. Yossi S, Krhili S, Mesgouez-Nebout N, Vinchon-Petit S, Jadaud É, Tuchais C, et al. Traitement postopératoire des cicatrices chéloïdes : Électrons ou irradiation interstitielle ? *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2013;17(1):21–5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2012.11.002>.
33. Calderón W, Camacho JP, Obaíd M, Subiabre R, Vinés E. Manejo de queloides mediante combinación de cirugía y radioterapia con haz de electrones. *Cirugía*

- Plástica Iberolatinoamericana. 2020;46(1):57–64.
34. K. Sruthi; Prameela G.; Chelakkot; Madhavan, Ram; Nair, Rajesh R.; Dinesh M. Single-fraction radiation: A promising adjuvant therapy to prevent keloid recurrence. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(7):1525–34.
 35. DUAN Q, LIU J, LUO Z, HU C. Postoperative brachytherapy and electron beam irradiation for keloids: A single institution retrospective analysis. *Mol Clin Oncol.* 2015;3(3):550–4.
 36. Bischof M, Krempien R, Debus J, Treiber M. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: Objective findings and patient satisfaction in self-assessment. *Int J Dermatol.* 2007;46(9):971–5.
 37. de Oliveira B, Lastória JC, da Rosa Pereira H, de Arruda Silveira LV, de Oliveira LP, Stolf HO. Estudo comparativo entre o tratamento radioterápico com elétrons e betaterapia, após cirurgia de queloides. *Surg Cosmet Dermatology.* 2009;1(2):53–7.
 38. Lee SY, Park J. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: Treatment outcome and factors associated with occurrence and recurrence. *Ann Dermatol.* 2015;27(1):53–8.
 39. Maarouf M, Schleicher U, Schmachtenberg A, Ammon J. Radiotherapy in the management of keloids: Clinical experience with electron beam irradiation and comparison with X-ray therapy. *Strahlentherapie und Onkol.* 2002;178(6):330–5.
 40. Sadanori Akita, MD, PhD,* Kozo Akino, MD, PhD 1, Aya Yakabe, MD,* Toshifumi Imaizumi M, Katsumi Tanaka, MD,* Kuniaki Anraku, MD,* Hiroki Yano M, Akiyoshi Hirano M. Combined Surgical Excision and Radiation Therapy for Keloid Treatment. *脳神経内科= Neurol.* 2020;93(3):382–5.
 41. Kim J, Lee SH. Therapeutic results and safety of postoperative radiotherapy for keloid after repeated Cesarean section in immediate postpartum period. *Radiat Oncol J.* 2012;30(2):49–52.
 42. Rishi KS, Sarkar N, Kesari P, Pathikonda M, Ramachandra P, Donapati PKR, et al. Single Institution Experience of Postoperative Electron Beam Radiation Therapy in the Treatment of Keloids. *Adv Radiat Oncol [Internet].* 2021;6(2):100596. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.10.009>.
 43. Ogawa R, Miyashita T, Hyakusoku H, Akaishi S, Kuribayashi S, Tateno A. Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars: Statistical analysis of 370 sites followed for over 18 months. *Ann Plast Surg.* 2007;59(6):688–91.
 44. Renz P, Hasan S, Gresswell S, Hajjar RT, Trombetta M, Fontanesi J. Dose Effect in Adjuvant Radiation Therapy for the Treatment of Resected Keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet].* 1 de setembro de 2018 [citado 3 de maio de 2022];102(1):149. Available at: </pmc/articles/PMC7418482/>.
 45. Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, Nagata Y, Hiraoka M. Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids. *Radiother Oncol [Internet].* 2009;91(2):271–6. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.12.018>.
 46. Wang Y, Ma J, Zhang Z, Shen H. Combined surgical excision and electron external beam radiation improves the treatment of keloids: A descriptive study. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):2–5.
 47. Ogawa R, Yoshitatsu S, Yoshida K, Miyashita T. Is radiation therapy for keloids acceptable? the risk of radiation-induced carcinogenesis. *Plast Reconstr Surg [Internet].* outubro de 2009 [citado 3 de maio de 2022];124(4):1196–201.

- Available at:
https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2009/10000/Is_Radiation_Therapy_for_Keloids_Acceptable_The.22.aspx.
48. Hwang N-H, Lee NK, Chae JH, Park S-H, Yoon E-S. The Efficacy of CT-Based Conformal Electron Beam Radiation Therapy After Keloid Excision. *Dermatologic Surg* [Internet]. abril de 2022 [citado 3 de maio de 2022];48(4):435. Available at: [/pmc/articles/PMC8963517/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/351717/).

APÊNDICE A – Formulário de extração de dados

FOMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

1. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título	
Sobrenome do autor principal e ano de publicação	
País de origem	
Nome do pesquisador fazendo a coleta de dados	
Tipo de publicação	
Período de coleta de dados	
Fonte de financiamento da pesquisa	
Conflitos de interesse	

2. ELEGIBILIDADE DO ESTUDO

Características do estudo	Critério estabelecido	Sim	Não	Incerto	Local do texto (pág.)
População	Pacientes de ambos os sexos e idade com quelóide				
Intervenção	Ressecção completa de quelóides e posterior tratamento radioterápico com feixe de elétrons				
Desfecho	Cura e/ou recidiva				
Tipo de estudo	Ensaio clínico				
Incluir ()		Excluir ()			
Razões para exclusão:					

EM CASO DE EXCLUSÃO DO ESTUDO, NÃO RESPONDER AS PRÓXIMAS PERGUNTAS

3. POPULAÇÃO E CARACTERÍSTICA DO ESTUDO

Descrição da população (sexo, etnia e comorbidades)	
Tempo de seguimento	
Método de seleção dos pacientes	
Crterios de inclusão	
Crterios de exclusão	
Número de pacientes recrutados	
Número de pacientes que foram excluídos (incluindo o motivo)	
Estudo foi aprovado por um comitê de ética?	
Descrição da intervenção (Local das lesões, quantidade de aplicações e intensidade da radiação do feixe de elétrons)	
Descrição do grupo controle	
Mais grupos? Descrever	
Desfechos considerados	
Houve cálculo do tamanho da amostra?	
Quais testes estatísticos foram utilizados?	
Número de perdas e número de participantes analisados	

Notas e observações: