



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

Balduino Ferreira de Menezes Neto

**Construção do protocolo de tratamento de queiloide do Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Aristides Augusto Palhares Neto

Coorientador: Prof. Dr. Batista de Oliveira Júnior

**Botucatu
2022**

Balduino Ferreira de Menezes Neto

Construção do protocolo de tratamento de queiloide do
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Botucatu

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Aristides Augusto Palhares Neto

Coorientador: Prof. Dr. Batista de Oliveira Júnior

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Menezes Neto, Balduino Ferreira de.

Construção do protocolo de tratamento de quelóide do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu / Balduino Ferreira de Menezes Neto. - Botucatu, 2022

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

Orientador: Aristides Augusto Palhares Neto

Coorientador: Batista de Oliveira Júnior

Capes: 40102017

1. Quelóide - Tratamento. 2. Cicatriz hipertrófica.
3. Radioterapia adjuvante. 4. Protocolos médicos.

Palavras-chave: Cicatriz; Cicatriz hipertrófica;
Protocolos; Quelóide; Radioterapia adjuvante.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, **Balduino Júnior e Zarría**, sem os quais eu jamais teria tido a oportunidade de crescer, aprender e ser feliz.

Dedico a minha esposa, melhor amiga, namorada, companheira e colega de trabalho, **Natália Bicudo**, que é a minha fonte de inspiração e amor eterno.

Dedico ao meu irmão **Felipe**, meus demais **familiares** e todos aqueles grandes **amigos** que muito me ensinaram ao longo da minha caminhada até aqui.

AGRADECIMENTOS

Devo começar agradecendo a **Deus** por todas as bênçãos e oportunidades que recebi, assim como pelos desafios que ele me apresentou.

Ao meu orientador e professor, **Aristides Augusto Palhares Neto**, agradeço pelo ensino da Cirurgia Plástica baseada em evidências e na Ética profissional, e sem o qual esta dissertação não seria realizada.

Ao meu coorientador e professor, **Batista de Oliveira Júnior**, cujo longo e brilhante trabalho no tratamento de queloides me inspirou a realizar este projeto.

À professora **Lídia Raquel Carvalho** do departamento de bioestatística que sem a qual este trabalho não seria possível.

Aos **funcionários do departamento de Cirurgia Plástica e Radioterapia** que muito me auxiliaram na aquisição de dados.

A todos os meus **professores da Universidade Federal de São Carlos** que me ensinaram o caminho da Medicina e aos **grandes professores e amigos** que aqui me receberam em Botucatu.

Por último, e não menos importante, um agradecimento especial aos **professores Fausto Viterbo, Augusto Mazzoni Neto e Flávio Henrique Mendes**, além **DA PROFESSORA Maria Madalena Silva**, pela inspiração em buscar o melhor sempre em Cirurgia Plástica.

EPÍGRAFE

“O acaso privilegia as mentes preparadas”

Louis Pasteur

RESUMO

Introdução: Os queloides correspondem a um dos espectros mais agressivos dos distúrbios da cicatrização, com potencial prejuízo estético e funcional. Possui fisiopatologia ímpar e múltiplos fatores genéticos e celulares específicos, ainda não totalmente elucidados. Até o momento, revisões literárias encontraram influência da genética, local da lesão e etnia sobre a incidência e taxa de recorrência. Ademais, já foi constatada a necessidade de associação de um método adjuvante com a excisão cirúrgica, mas ainda sem definição da melhor terapia.

Objetivo: Elaborar protocolo de tratamento de pacientes com cicatrizes queloidianas a ser implantado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB / UNESP (HC–FMB), a partir de revisão de prontuários dos pacientes submetidos a radioterapia pós-operatória, discussão com especialidades envolvidas no tratamento e revisão bibliográfica sobre o tema.

Método: Realizada uma análise retrospectiva de prontuários para avaliação do perfil dos pacientes submetidos à radioterapia pós-operatória com feixe de elétrons para o tratamento de queloides no HC-FMB, entre 2015 e 2019. Além disso, uma revisão sobre o tratamento de queloides avaliando revisões sistemáticas e/ou metanálises nas bases de dados PUBMED, LILACS, Medline e Cochrane no período de 2015 a 2021 foi realizada.

Resultados: Os prontuários de 131 pacientes foram avaliados, com um total de 269 cicatrizes queloidianas tratadas. A média da duração do tratamento foi de 51 dias e do número de sessões foi de 17. Houve predominância de pacientes brancos (78%) e de mulheres (70%), sendo incisão cirúrgica em diferentes áreas do corpo a principal causa de formação (49%) e a orelha a localização mais identificada (33%). As mulheres completaram mais o tratamento proposto ($p=0,04$), enquanto os não alfabetizados completaram menos do que aqueles que tinham pelo menos ensino fundamental ou médio completo ($p<0,0001$).

Na revisão da literatura, após a identificação e seguindo os critérios de seleção e elegibilidade, foram incluídos 24 artigos para revisão qualitativa e auxiliar na elaboração do protocolo.

O protocolo foi então elaborado incluindo orientações sobre encaminhamento, triagem, avaliação clínica, tratamentos clínico, cirúrgico e radioterápico, seguimento ambulatorial, condutas diante de efeitos adversos e casos refratários.

Conclusão: Após identificar o perfil geral dos pacientes submetidos ao protocolo de radioterapia pós-operatória e o atual programa de tratamento de cicatriz queloidiana no HC-FMB pelas diferentes especialidades, somados a uma revisão integrativa da literatura médica, conseguimos elaborar um protocolo que abrange as diferentes ferramentas de tecnologia e de serviços disponíveis no HC-FMB.

Palavras-Chave: Queloide; Cicatriz; Cicatriz Hipertrófica; Radioterapia Adjuvante; Protocolos.

ABSTRACT

Introduction: Keloids correspond to one of the most aggressive spectra of healing disorders, with potential aesthetic and functional impairment. It has unique pathophysiology and multiple specific genetic and cellular factors, not yet fully elucidated. To this date, literature reviews have found influence of genetics, lesion site, and ethnicity on the incidence and rate of recurrence. Furthermore, the need to associate an adjuvant method with surgical excision has already been identified, but the best therapy has not yet been defined.

Objective: To develop a treatment protocol for patients with keloid scars to be implanted at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB / UNESP (HC-FMB), based on a review of medical records of patients undergoing postoperative radiotherapy, discussion with specialties involved in the treatment and literature review on the subject.

Method: A retrospective analysis of medical records was performed to assess the profile of patients undergoing postoperative electron beam radiotherapy for the treatment of keloids at the HC-FMB, between 2015 and 2019. In addition, a review on the treatment of keloids evaluating systematic reviews and/or meta-analyses in the PUBMED, LILACS, Medline and Cochrane databases from 2015 to 2021 were performed.

Results: The medical records of 131 patients were evaluated, with a total of 269 treated keloid scars. The mean duration of treatment was 51 days and the number of sessions was 17. There was a predominance of white patients (78%) and women (70%), with surgical incision in different areas of the body being the main cause of formation (49%) and the ear the most identified location (33%). Women were more likely to complete the proposed treatment ($p=0.04$), while those who were illiterate completed less than those who had at least completed elementary or high school ($p<0.0001$).

In the literature review, after identification and following the selection and eligibility criteria, 24 articles were included for qualitative review and to assist in the preparation of the protocol.

The protocol was then elaborated, including guidelines on referral, screening, clinical evaluation, clinical and surgical treatments, radiotherapy, outpatient follow-up, management of adverse effects and refractory cases.

Conclusion: After identifying the general profile of patients submitted to the postoperative radiotherapy protocol and the current keloid scar treatment program at the HC-FMB by the different specialties, added to an integrative review of the medical literature, we were able to develop a protocol that covers the different technology tools and services available at HC-FMB.

Key words: Keloid; Scar; Hypertrophic Scar; Adjuvant Radiotherapy; Protocols.

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E FLUXOGRAMAS

Quadro 1.	Classificação das cicatrizes	17
Quadro 2.	Classificação Internacional de Doenças (CID)	63
Figura 1.	Cicatriz hipertrófica	18
Figura 2.	Cicatriz queloidiana	19
Figura 3.	Queloides em orelha	20
Figura 4.	Características histológicas do queloides	20
Figura 5.	Características histológicas do queloides	21
Fluxograma 1.	Criação do protocolo de tratamento	26
Fluxograma 2.	Fluxograma para inclusão de artigos	45
Fluxograma 3.	Triagem segundo a localização do queloides	64
Fluxograma 4.	Triagem segundo a tratamentos prévios realizados	65

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1.	Média e desvio-padrão referentes às variáveis idade, dose, número de aplicações e tempo de tratamento ao longo dos anos	32
Tabela 2.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo raça e ano	33
Tabela 3.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo causa e ano	34
Tabela 4.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo localização e ano	36
Tabela 5.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo cidade e ano	38
Tabela 6.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo especialidade responsável pelo encaminhamento e ano	40
Tabela 7.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo Escolaridade e ano	41
Tabela 8.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e ano	42
Tabela 9.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e se completou o tratamento	43

Tabela 10.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo tratamento prévio e ano	44
Tabela 11.	Resumo dos artigos encontrados na revisão integrativa	47-53
Tabela 12.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo se completou ou não o tratamento e ano	81
Tabela 13.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e raça	81
Tabela 14.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e causa	82
Tabela 15.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e localização	83
Tabela 16.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e tratamento prévio	84
Tabela 17.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e cidade	85
Tabela 18.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e especialidade	86
Tabela 19.	Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e escolaridade	86

Tabela 20.	Média e desvio-padrão referentes às variáveis idade, dose, número de aplicações e tempo de tratamento de acordo com o sexo	87
Gráfico 1.	Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo raça e se completou ou não o tratamento	33
Gráfico 2.	Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo causa e se completou ou não o tratamento	35
Gráfico 3.	Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo localização e se completou ou não o tratamento	37
Gráfico 4.	Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo cidade e se completou ou não o tratamento	39
Gráfico 5.	Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo especialidade e se completou ou não o tratamento	40
Gráfico 6.	Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo escolaridade e se completou ou não o tratamento	41
Gráfico 7.	Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo sexo e se completou ou não o tratamento	43
Gráfico 8.	Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo tratamento prévio e se completou ou não o tratamento	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAPN	Aristides Augusto Palhares Neto
BFMN	Balduino Ferreira de Menezes Neto
BOJ	Batista de Oliveira Júnior
CCP	Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Cir Plast	Cirurgia Plástica
FCC	Ferimento corto-contuso
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
IQR	Intervalo interquartil
JVS	Juliano Vilaverde Schmitt
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Mean	Média
Median	Mediana
PDL	<i>Pulsed Dye Laser</i>
PUBMED	<i>Public/Published Medline</i>
RT	Radioterapia
Rx	Raios-X
SI	Sem informação
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TAC	Triancinolona
TB	Toxina botulínica
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
5-FU	5-Fluoracil

> maior que; ≥ maior ou igual; + mais; ± mais ou menos; < menor que; ≤ menor ou igual; - menos; % porcentagem; mm milímetros; cm centímetros; N^o número

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVO	25
3 MÉTODO	26
4 RESULTADOS	32
5 DISCUSSÃO	54
6 PROTOCOLO	63
7 CONCLUSÃO	71
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
9 ANEXOS	79
10 APÊNDICES	81

1. INTRODUÇÃO

Um dos mecanismos de defesa mais importante do ser humano é a sua capacidade de cicatrização dos tecidos. Em um processo dinâmico e multifatorial, dividido em três fases – inflamatória, proliferativa e remodeladora – , a cicatrização tem a função de preservar o organismo e fazer a reparação tecidual. Neste processo dinâmico, vários fatores conhecidos e desconhecidos podem interferir a favor de uma recuperação adequada do tecido lesado. Quando o local é a pele, espera-se que ela tenha capacidade de retornar ao estado mais próximo possível do anterior, porém a depender do tipo e mecanismo do trauma, apesar de todos os esforços do mecanismo celular de reparação, a pele nunca voltará a seu estado prévio (BARRIENTOS et al., 2008). Seja estético ou funcional (WANG et al., 2018).

Assim sendo, alguns autores dividiram as cicatrizes em 6 grupos principais, dispostos conforme apresentado no quadro 1 (MUSTOE et al., 2002):

Quadro 1. Classificação das Cicatrizes

Cicatriz Madura	Cicatriz achatada e normocrômica.
Cicatriz Imatura	Eritematosa, pruriginosa ou dolorosa, nitidamente elevada durante o processo de remodelação. Pode ficar mais plana e normocrômica, mas também pode apresentar discromia.
Cicatriz Hipertrófica Linear (por exemplo, cirúrgica, traumática)	Eritematosa, elevada, pruriginosa e confinada às bordas da lesão original. Surge semanas após a cirurgia e aumentam de tamanho entre três e seis meses para depois regredir. Podem ficar com aspecto de corda elevada.
Cicatriz Hipertrófica Difusa (por exemplo, queimadura)	Difusa, eritematosa, algumas vezes pruriginosa e dentro dos limites da queimadura.
Queloides Minor	Focalmente elevada (menor que 5mm), pruriginosa, que se estende além dos tecidos normais. Pode se desenvolver em até um ano após o insulto inicial e não regride espontaneamente. Pode se originar de traumas mínimos e crescer durante anos.
Queloides Major	Grande e elevada (superior a 5mm), pruriginosa e dolorosa, também se estendendo pelos tecidos normais.

Nessa classificação, o *International Advisory Panel on Scar Management* destaca o aspecto clínico dessas principais formas de apresentação. Apesar de clássica, mais recentemente, alguns autores tem preferido definir as desordens proliferativas em dois polos distintos: queloides e cicatrizes hipertróficas, podendo existir um espectro intermediário entre ambas (OGAWA, 2022).

Classificar as cicatrizes permite que se elaborem protocolos para seu tratamento, sendo fácil estimar que provavelmente as cicatrizes classificadas como queiloide são consideradas mais graves e demandem terapêutica diferenciada (GOLD et al., 2014a, 2014b).



Figura 1. Cicatriz hipertrófica (Diepgen TL, Yihune G, et al. Dermatology Online

Atlas. Published online at: www.dermis.net)

Os queloides foram assim denominados após avaliação por Alibert em 1806 (ADDISON, 1854) descrevendo o crescimento de forma semelhante a projeção de galhos, ou como as pinças de um caranguejo, que em grego *khele* derivou a palavra em inglês *keloid* e por consequência queloide em português. Esse tumor benigno é caracterizado por ultrapassar os limites da lesão inicial e ter um curso de atividade prolongado, além de possuir fisiopatologia ímpar e múltiplos fatores celulares e genéticos específicos, muitos ainda não completamente elucidados (GLASS, 2017). Observa-se maior crescimento e desenvolvimento dos mesmos durante a puberdade, além de aumentarem durante a gestação e serem menos comuns após a menopausa (WOLFRAM et al., 2009).



Figura 2. Queloides em região cervical (www.visualdx.com)



Figura 3. Queloides em orelha (www.visualdx.com)

Histologicamente, nota-se inflamação crônica da derme reticular, com grande número de fibroblastos e de colágeno, especialmente tipo I, hialinizados e eosinofílicos.

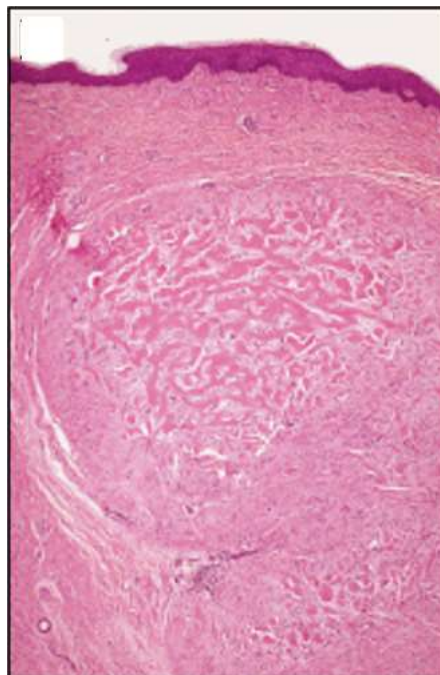


Figura 4. Nódulos de células fusiformes com colágeno abundante presentes na derme com hialinização proeminente (Beer TW, Lam MH, Heenan PJ)

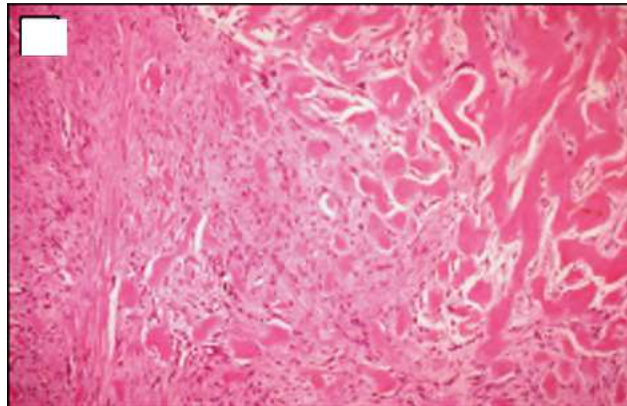


Figura 5. Fibras colágenas vítreas eosinofílicas e hialinizadas intercaladas com faixas de fibroblastos (Beer TW, Lam MH, Heenan PJ)

Entre os fatores que favorecem o surgimento do quelóide, destacam-se os genéticos, a etnia e o local da lesão inicial (SON; HARIJAN, 2014).

Há muitas observações e estudos que evidenciam a influência genética sobre a predisposição a formação de quelóides. Algumas famílias têm múltiplos membros afetados, bem como é mais frequente a prevalência em gêmeos monozigóticos, quando um deles já apresenta quelóides. Quando se avaliam as famílias, há relatos de possível padrão de hereditariedade autossômica dominante, mas também se encontram casos que sugerem herança recessiva ou até ligada ao X (GLASS, 2017).

A etnia, como a história familiar, parece se correlacionar com a incidência de quelóides, sendo importante que avaliemos os fototipos dos pacientes segundo a escala de Fitzpatrick. Mais frequente em negros, orientais e hispânicos, nota-se possível relação com a atividade dos melanócitos durante o processo de cicatrização (HOCHMAN et al., 2012).

A localização do queiloide pode afetar diretamente na sua taxa de recorrência. Revisões sistemáticas da literatura e metanálise têm demonstrado que a região do tronco tem altas taxas de recorrência, até três vezes maiores que a região da cabeça e pescoço, incluindo orelhas, ou mesmo quando comparada aos membros. As variações das forças de tensão da pele nas várias regiões do corpo, bem como da disposição das fibras musculares e ação de miofibroblastos, são possíveis responsáveis por essas diferenças estatisticamente significativas (OGAWA et al., 2012).

Apesar de não colocarem a vida dos pacientes em risco, estudo recente demonstra que o queiloide causa prejuízo na qualidade de vida e isto é recuperado após o tratamento (SIOTOS et al., 2019).

Quando o assunto é tratamento, é sabido que a excisão exclusiva sem ao menos um método adjuvante tem altas taxas de recorrência, próximas a 50% (OGAWA, 2010).

Vários trabalhos vêm tentando mostrar a importância da associação de terapias, mas ainda sem uma resposta definitiva para este problema. Novas tecnologias têm se associado aos tratamentos clássicos, mas nem sempre atingem resultados satisfatórios (SHIN et al., 2016; VAN LEEUWEN et al., 2015).

Entre os tratamentos clássicos, destaca-se a infiltração intralesional de medicamentos, como corticosteroides e 5-fluoracil, assim como as várias modalidades de radioterapia (RT) adjuvante: Raios-x (Rx) convencional, RT convencional, RT em dose única e RT com feixe de elétrons (KIM; KOO; PARK, 2018; XU et al., 2017).

A radioterapia interfere na formação de queloides ao inibir a liberação de histamina pelos mastócitos, o que diminui a proliferação de fibroblastos, além de inibir o TGF-Beta1, suprimindo a produção de colágeno (LEE; PARK, 2015).

A radioterapia externa sobre queloides foi proposta nos anos 1960 e já mostrava que isoladamente poderia até amenizar sintomas, mas falhava em resolver a lesão quando não associada a uma excisão cirúrgica. Outro detalhe observado foi que a demora na realização da radioterapia após a excisão também causava taxas mais altas de recorrência (COSMAN et al., 1961; VAN DEN BRENK; MINTY, 1960)

A grande preocupação relacionada a Radioterapia como adjuvante no tratamento de queloides é o risco de carcinogênese. Em 2009, uma revisão encontrou cinco casos descritos na literatura relatando esta ocorrência. Contudo, nos casos relatados, não era possível definir se haviam sido utilizadas doses adequadas, assim como se havia proteção suficiente ao redor dos tecidos adjacentes (OGAWA et al., 2009). A conclusão é de que o risco de carcinogênese não impede o procedimento, desde que medidas de cuidados aos tecidos circundantes, incluindo proteção a glândulas mamárias e tireoide, especialmente em crianças e adolescentes, seja adequadamente realizado (OGAWA et al., 2009).

Após alguns anos, foi introduzida a possibilidade de tratamento com as formas de radioterapia interna ou intersticial, conhecida como braquiterapia (NICOLETIS; CHASSAGNE, 1967). Esta modalidade tem a capacidade de tornar a radiação mais focalizada e eficiente sobre a área alvo, requerendo uma dose menor, portanto com menos radionecrose local e efeitos adversos sobre tecidos

saudáveis próximos ao queiloide. Porém, aqui há maior custo hospitalar devido possível necessidade de internação para o implante e uso de materiais específicos e pouco disponíveis (OGAWA et al., 2009).

Trabalho realizado neste Hospital das Clínicas destacou a importância da RT com feixe de elétrons e por isso tem-se mantido esta possibilidade de tratamento na rotina atual de abordagem dessas lesões (DE OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013; JÚNIOR et al., 2009).

A cicatriz queloidiana permanece como um desafio médico, tanto pela dificuldade de definição dos fatores fisiopatológicos que determinam sua formação, quanto pela necessidade de associação de terapias que nem sempre resultam em cura ou evitam recidivas ou surgimento de novas lesões.

Sendo assim, este trabalho tem por finalidade avaliar o perfil dos pacientes submetidos a radioterapia pós-operatória e fazer uma revisão integrativa da literatura para construir um protocolo que facilite o tratamento, afetando positivamente a história natural desta doença em nosso serviço (OGAWA, 2022).

A Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas de Botucatu é uma das principais especialidades na linha de frente para condução deste problema, necessitando de acompanhamento conjunto com a Dermatologia e Radioterapia para fornecer ao paciente as terapêuticas que comprovadamente causam benefício a curto e longo prazo, evitando prejuízo funcional e estético aos pacientes, que podem prejudicar a qualidade de vida dos mesmos.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo principal:

Elaborar protocolo de tratamento de pacientes com cicatrizes queloidianas a ser implantado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB / UNESP, a partir de revisão de prontuários dos pacientes que passaram por radioterapia pós-operatória, discussão com especialidades envolvidas no tratamento e revisão bibliográfica sobre o tema.

2.2 Objetivos secundários:

Integrar as condutas entre as diferentes especialidades, para que cada uma possa oferecer níveis diferentes de tratamento, respeitando as necessidades e individualidades de cada paciente e suas cicatrizes.

Criar um manual em forma de e-book para divulgação na instituição, permitindo conhecimento das formas de tratamento e orientando os especialistas para o acompanhamento adequado dos pacientes.

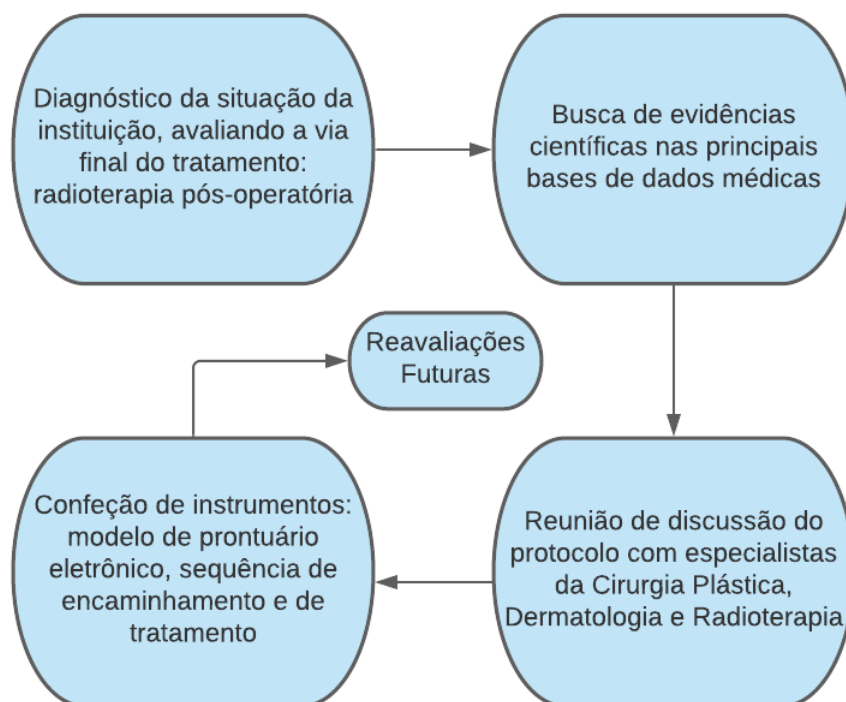
Padronizar a descrição de dados a fim de permitir estudos prospectivos no futuro, bem como reavaliação das condutas e atualização das mesmas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

3. MÉTODO

Elaboração de um protocolo de tratamento de cicatrizes queloidianas através de uma revisão não-sistemática da literatura, e análise do perfil dos pacientes que foram submetidos a radioterapia pós-operatória para tratamento de queloides no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2019.

Após a reunião destes dados, realizou-se uma reunião entre membros representantes das especialidades de Cirurgia Plástica, Dermatologia e Radioterapia para estabelecer uma sequência de tratamento reprodutível no HC-FMB.

A sequência de criação do protocolo encontra-se esquematizada no fluxograma 1 a seguir:



3.1 Análise de Prontuários

O estudo envolveu uma análise retrospectiva dos pacientes submetidos a radioterapia pós-operatória para tratamento de queloides no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP no período pré-determinado, cujos dados do prontuário permitiram a inclusão no estudo.

Por se caracterizar como um estudo transversal, foi possível aplicar parcialmente a iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (MALTA et al., 2010). Entre os 22 itens essenciais, foi possível:

1: adequar o resumo relatando o método e os resultados da análise de prontuários;

2 e 3: adequar a introdução para conter a justificativa de executar a pesquisa e descrever os objetivos;

4: descrever o desenho do estudo de prontuários;

5: descrever a coleta de dados, locais e datas relevantes;

6: apresentar os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes;

7: definir o desfecho, que foi completar ou não as sessões de radioterapia pós-operatória;

8: informar as fontes dos dados de cada variável;

9: diminuir os vieses de seleção e informação ao incluir todos os prontuários disponíveis e valorizar os dados encontrados, respectivamente;

- 10: determinar o número amostral pelos prontuários;
- 11: explicar como foram tratadas as variáveis quantitativas;
- 12: descrever os métodos estatísticos aplicados;
- 13: descrever o número de participantes e queloides tratados;
- 14: descrever as características dos pacientes;
- 15: apresentar as medidas encontradas;
- 16: (não) descrever as estimativas não ajustadas, devido ao estudo ser transversal e não coorte;
- 17: descrever análises de subgrupos;
- 18: resumir os principais achados relacionados ao objetivo da revisão em avaliar o perfil dos pacientes;
- 19: apresentar as limitações do estudo;
- 20: apresentar os resultados do estudo de forma cautelosa, comparando com a literatura;
- 21: discutir a generalização dos resultados;
- 22: apresentar ausência de financiamento a esta pesquisa.

Foram incluídos todos os pacientes, tanto do sexo feminino quanto masculino, adultos e crianças, que foram submetidos ao protocolo de tratamento do serviço de Radioterapia do HC FMB, utilizando acelerador linear Clinac 2100 (Varian).

Foram excluídos os pacientes cujos dados de prontuário não confirmavam a ressecção cirúrgica da lesão previamente à radioterapia.

3.1.1 Variáveis pesquisadas

Durante a análise de prontuários, buscou-se determinar as variáveis a seguir: idade, sexo, grau de escolaridade, cidade de origem, raça, causa/etiologia do queiloide, tratamentos prévios, local do queiloide, tempo de tratamento, dose e número de aplicações da radioterapia.

3.1.2 Coleta de dados

Os prontuários foram avaliados e os dados coletados nos meses de abril e maio de 2021.

A metodologia de coleta dos dados utilizou formulário desenvolvido especialmente para esse estudo (Anexo I), preenchido pelo pesquisador no Departamento de Cirurgia Plástica durante a avaliação do prontuário médico dos pacientes incluídos no estudo. A coleta dos dados foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, sob o parecer número 4.399.507 (Anexo II).

3.1.3 Análise dos dados dos prontuários

Estes dados foram tabulados em programa do software Microsoft Excel® para realização de análise estatística descritiva.

Para as variáveis qualitativas, foi realizado o teste não-paramétrico do qui-quadrado de Pearson; enquanto que, para as variáveis quantitativas, foram utilizadas a análise de variância para comparar as diferentes médias e desvios-

padrão relativas ao ano de atendimento, e teste t de Student para comparar as médias e desvios-padrão de acordo com o sexo do paciente.

Também foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier para estudo do tempo de tratamento e sua conclusão segundo algumas variáveis (sexo, especialidade que fez o encaminhamento para radioterapia, cidade de origem, escolaridade, tratamentos prévios, raça, etiologia do queiloide e localização).

O Software utilizado para análise estatística foi “Statiscal Analysis System” (SAS, versão 9.2, Cary, North Carolina). O intervalo de confiança foi de 95%, considerando o valor de p estatisticamente significativo quando menor que 0.05.

3.2 Revisão da literatura

A partir destes dados e com auxílio de revisão não-sistemática da literatura, conforme trabalhos disponíveis nas bases de dados PUBMED, MEDLINE, COCHRANE e LILACS, foi proposto novo protocolo de atendimento e condutas terapêuticas para pacientes com queiloide no HC-FMB.

3.2.1 Buscas Eletrônicas

As seguintes bases de dados eletrônicos foram utilizadas: PUBMED, MEDLINE, COCHRANE e LILACS.

O período de buscas nas bases de dados foi de 10/05/2021 a 23/05/2021, sendo selecionados apenas aqueles artigos que foram publicados entre janeiro de 2015 e maio de 2021.

3.2.2 Termos de busca e Palavras-chave

Os bancos de dados foram pesquisados usando as seguintes palavras-chave: Queloide (“keloid”) e (“and”) tratamento (“treatment”).

Os idiomas foram restritos ao inglês e português e o formato de pesquisa foi adaptado à sintaxe apropriada de cada base de dados.

3.2.3 Identificação e seleção de artigos

Foram selecionados apenas revisões sistemáticas e metanálises da literatura que envolveram a condução clínica de queloides. Estudos em não-humanos foram excluídos, assim como revisões que focaram em outras patologias como queimaduras e acne.

Elaboração dos protocolos

Após a leitura de todos os artigos selecionados, por dois pesquisadores independentes (BFMN e AAPN), o protocolo foi elaborado e adaptado de acordo com a disponibilidade de serviços e equipamentos do Hospital das Clínicas de Botucatu. Quando não houve consenso, os desacordos foram acertados por discussão ou por um terceiro (JVS) e um quarto pesquisador independente (BOJ).

4. RESULTADOS

4.1 Em relação aos dados adquiridos via revisão de prontuários:

Após análise de prontuários de janeiro de 2015 a janeiro de 2019, identificamos 27 pessoas tratadas no ano de 2015, 43 em 2016, 21 em 2017 e 40 em 2018, totalizando 131 pacientes. Alguns deles tiveram mais de uma lesão irradiada, com um total final de 269 cicatrizes queloidianas tratadas.

A duração do tratamento variou de 1 a 92 dias após a primeira irradiação, com média de 51 dias. O número de sessões ficou entre 1 e 25, com média de 17. A tabela 1 demonstra a média e o desvio-padrão para as variáveis idade, dose, número de aplicações e tempo de tratamento em dias de acordo com os anos avaliados, sendo que em 2018 e 2017 tivemos um maior número de sessões do que nos anos anteriores.

Tabela 1- Média e desvio-padrão referentes às variáveis idade, dose, número de aplicações e tempo de tratamento ao longo dos anos

	Ano				p
	2015	2016	2017	2018	
Idade (em anos)	31,5	29,2	33,5	31,9	0,17
	12,9	10,7	11,8	10,9	
Doses	3164,0	3394,7	3668,2	3994,8	<0,001
	991,1	834,6	835,4	574,0	
No. De aplicações	15,7	17,0	18,5	19,9	<0,001
	5,0	4,2	4,3	2,9	
Tempo (em dias)	36,1	37,4	46,1	56,2	<0,001
	19,6	17,7	16,2	17,7	

A raça dos pacientes foi de maioria branca (78%), seguida por pretos (10%), pardos (3,7%) e amarelos (1%). Não houve distinção de raça descrita no prontuário em 6,3% dos casos, além de não ser possível classificar os pacientes

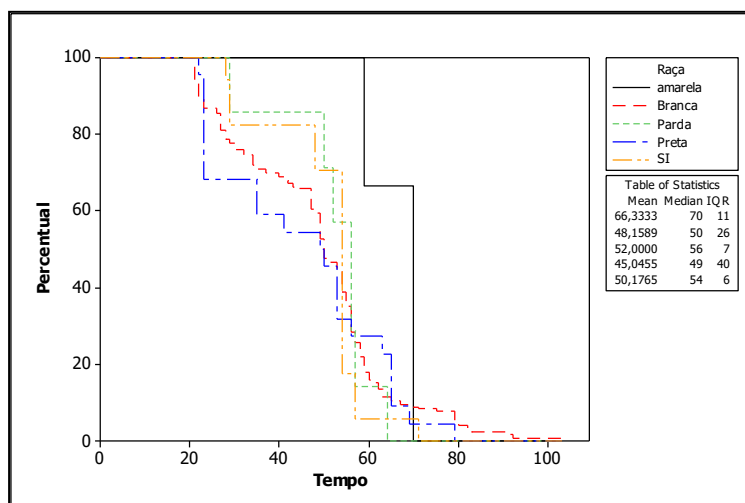
segundo a escala de Fitzpatrick (tabela 2). Segundo o estimador de Kaplan-Meier, não houve diferença entre as raças no quesito de completar ou não o tratamento com radioterapia (Gráfico 1).

Tabela 2- Distribuição de frequências dos pacientes segundo raça e ano

Ano	Raça					Total
	Amarela	Branca	Parda	Preta	SI	
2015	-	37	6	2	5	50
	0,0	74%	12%	4%	10%	100 (%)
2016	-	70	-	6	-	76
	0,0	92,1%	0,0	7,9%	0,0	100 (%)
2017	-	39	3	15	9	66
	0,0	59,1%	4,6%	22,7%	13,6%	100 (%)
2018	3	66	1	4	3	77
	3,9%	85,7%	1,3%	5,2%	3,9%	100 (%)
Total	3	212	10	27	17	269
	1,1%	78,8%	3,7%	10%	6,3%	100 (%)

p<0,001; SI: sem informação

Gráfico 1- Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo raça e se completou ou não o tratamento (p=0,66)



Tempo em dias; SI: sem informação; Mean: média; Median: mediana; IQR: intervalo interquartil

Como causas da formação dos queloides, foram descritas incisão cirúrgica em 49% das lesões, seguidas por brincos em 11%. Não houve informação adequada sobre a etiologia da lesão em 30% dos casos. Outras

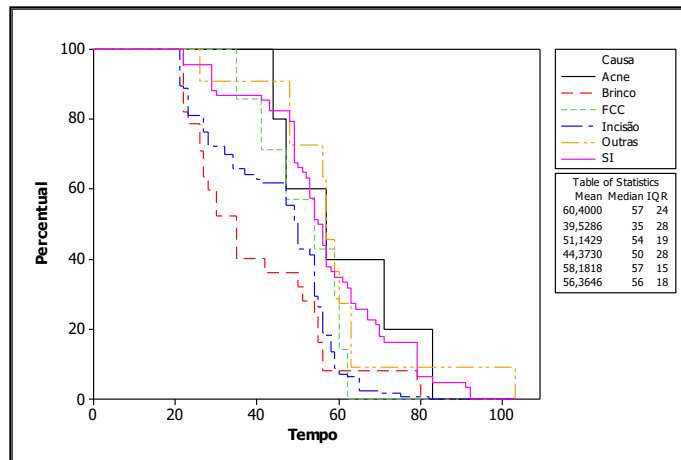
causas de incidência menor que 2% foram em ordem decrescente: traumas (ferimentos corto-contusos), acne, tumores, surgimento espontâneo, mordedura e foliculite (tabela 3). Segundo estimador de Kaplan-Meier (gráfico 2), aqueles pacientes com cicatrizes queloidianas secundárias a acne ou de causa indeterminada, tenderam a completar mais o tratamento do que as causadas por brinco e incisão cirúrgica ($p < 0,0001$).

Tabela 3- Distribuição de frequências dos pacientes segundo causa e ano

Causa	Ano				Total
	2015	2016	2017	2018	
Acne	-	1	2	2	5
	0,0	1,3%	3%	2,6%	1,9%
Brinco	18	14	-	-	32
	36%	18,4%	0,0	0,0	11,9%
Espontâneo	-	-	-	1	1
	0,0	0,0	0,0	1,3%	0,4%
FCC	2	4	-	1	7
	4,0%	5,3%	0,0	1,3%	2,6%
Foliculite	0	1	1	-	2
	0,0	1,3%	1,5%	0,0	0,7%
Incisão	19	37	34	42	132
	38%	48,7%	51,5%	54,5%	49,1%
Mordedura	2	-	-	-	2
	4%	0,0	0,0	0,0	0,7%
Queimadura	1	2	-	-	3
	2%	2,6%	0,0	0,0	1,1%
SI	6	17	27	31	81
	12%	22,4%	40,9%	40,3%	30,1%
Tumor	1	-	2	-	3
	2%	0,0	3%	0,0	1,1%
Verruga	1	-	-	-	1
	2%	0,0	0,0	0,0	0,4%
Total	50	76	66	77	269

$p < 0,001$; FCC: Ferimento Corto-Contuso; SI: Sem Informação

Gráfico 2- Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo causa e se completou ou não o tratamento (p<0,0001)



Tempo em dias; FCC: Ferimento corto-contuso; SI: sem informação; Mean: média; Median: mediana; IQR: intervalo interquartil

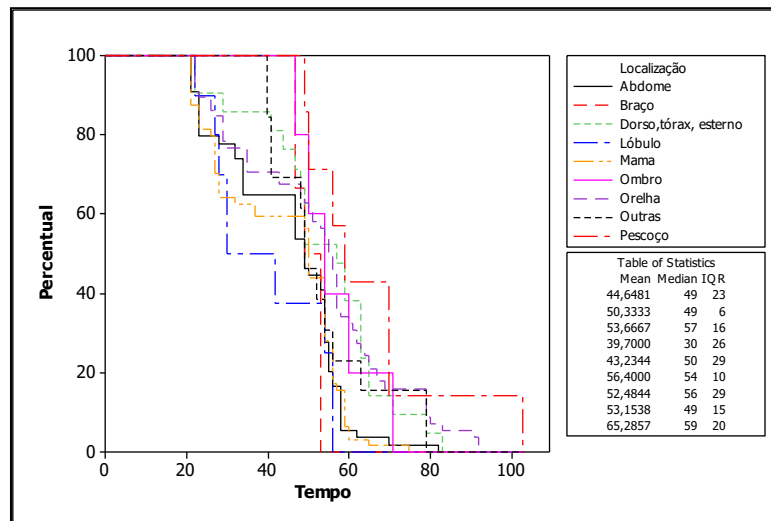
Várias localizações foram identificadas, sendo as mais prevalentes as orelhas, incluindo lóbulo (33%), mamas (23%) e abdome (22%). As outras localidades descritas foram em ordem decrescente: tórax, pescoço, região inguinal, esterno, braço, axila, mão, coxa, perna e lábio (tabela 4). Utilizando o estimador de Kaplan-Meier (gráfico 3), observamos maior chance de completar o tratamento aqueles com lesões em pescoço, dorso e tórax (incluindo esterno), do que aqueles com lesões em abdome e lóbulo da orelha (p< 0,0001).

Tabela 4- Distribuição de frequências dos pacientes segundo localização e ano

Localização	Ano				Total
	2015	2016	2017	2018	
Abdome	11 22%	14 18,4%	21 31,8%	15 19,5%	61 22,7%
Axila	- 0,0	- 0,0	- 0,0	2 2,6%	2 0,7%
Bacia	- 0,0	- 0,0	- 0,0	2 2,6%	2 0,7%
Braço	- 0,0	5 6,6%	- 0,0	1 1,3%	6 2,2%
Coxa	1 2%	- 0,0	- 0,0	- 0,0	1 0,4%
Dorso	1 2%	- 0,0	2 3%	2 2,6%	5 1,9%
Esterno	2 4%	1 1,3%	2 3%	1 1,3%	6 2,2%
Face	- 0,0	- 0,0	3 4,5%	- 0,0	3 1,1%
Inguinal	3 6%	- 0,0	- 0,0	- 0,0	3 1,1%
Lábio	1 2%	- 0,0	- 0,0	- 0,0	1 0,4%
Lóbulo	12 24%	- 0,0	- 0,0	- 0,0	12 4,5%
Mama	6 12%	23 30,3%	10 15,2%	25 32,5%	64 23,8%
Mão	- 0,0	1 1,3%	- 0,0	- 0,0	1 0,4%
Ombro	2 4%	2 2,6%	- 0,0	1 1,3%	5 1,9%
Orelha	10 20%	24 31,6%	20 30,3%	22 28,6%	76 28,3%
Perna	- 0,0	1 1,3%	- 0,0	- 0,0	1 0,4%
Pescoço	1 2%	2 2,6%	3 4,5%	3 3,9%	9 3,3%
Punho	- 0,0	- 0,0	1 1,5%	- 0,0	1 0,4%
Tórax	- 0,0	3 3,9%	4 6,1%	3 3,9%	10 3,7%
Total	50	76	66	77	269

p<0,001

Gráfico 3- Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo localização e se completou ou não o tratamento ($p < 0,0001$)



Tempo em dias; Mean: média; Median: mediana; IQR: intervalo interquartil

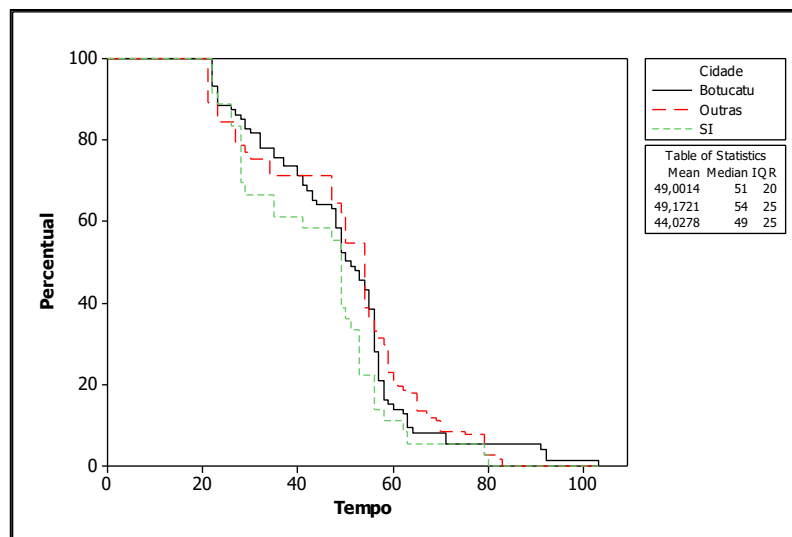
Os pacientes atendidos vieram de diferentes cidades da região e inclusive de outros Departamentos Regionais de Saúde (DRS). Botucatu com 34%, seguida por Bauru 21% e Jaú 11%, foram as mais prevalentes. Diversas outras cidades em ordem decrescente também foram atendidas: Avaré, Agudos, Itapuí, Itu, Aguaí, Ibitinga, Mineiros do Tietê, Porangaba, Taquarituba, Anhembi, Americana, Bariri e Lençóis Paulista. Não houve esta informação em 15% dos prontuários (tabela 5). Utilizando o estimador de Kaplan-Meier, observamos que as cidades não determinaram motivo estatisticamente significativo para completar ou não o tratamento (gráfico 4).

Tabela 5- Distribuição de frequências dos pacientes segundo cidade e ano

Cidade	Ano				Total
	2015	2016	2017	2018	
Aguaí	-	2	2	1	5
	0,0	2,6%	3%	1,3%	1,9%
Agudos	-	6	-	-	6
	0,0	7,9%	0,0	0,0	2,2%
Americana	-	-	-	1	1
	0,0	0,0	0,0	1,3%	0,4%
Anhembi	-	-	-	1	1
	0,0	0,0	0,0	1,3%	0,4%
Avaré	3	5	1	1	10
	6%	6,6%	1,5%	1,3%	3,7%
Bariri	-	-	-	1	1
	0,0	0,0	0,0	1,3%	0,4%
Bauru	9	13	21	14	57
	18%	17,1%	31,8%	18,2%	21,2%
Botucatu	20	23	19	30	92
	40%	30,3%	28,8%	39%	34,2%
Ibitinga	-	4	-	-	4
	0,0	5,3%	0,0	0,0	1,5%
Itapuí	-	-	-	6	6
	0,0	0,0	0,0	7,8%	2,2%
Itu	1	3	1	0	5
	2%	3,9%	1,5%	0,0	1,9%
Jaú	10	2	5	15	32
	20%	2,6%	7,6%	19,5%	11,9%
Lençóis Paulista	-	-	-	1	1
	0,0	0,0	0,0	1,3%	0,4%
Mineiros do Tietê	-	-	-	2	2
	0,0	0,0	0,0	2,6%	0,7%
Porangaba	-	-	-	2	2
	0,0	0,0	0,0	2,6%	0,7%
Sem Informação	7	18	17	-	42
	14%	23,7%	25,8%	0,0	15,6%
Taquarituba	-	-	-	2	2
	0,0	0,0	0,0	2,6%	0,7%
Total	50	76	66	77	269

p<0,0001; SI: Sem Informação

Gráfico 4- Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo cidade e se completou ou não o tratamento (p=0,11)



Tempo em dias; SI: sem informação; Mean: média; Median: mediana; IQR: intervalo interquartil

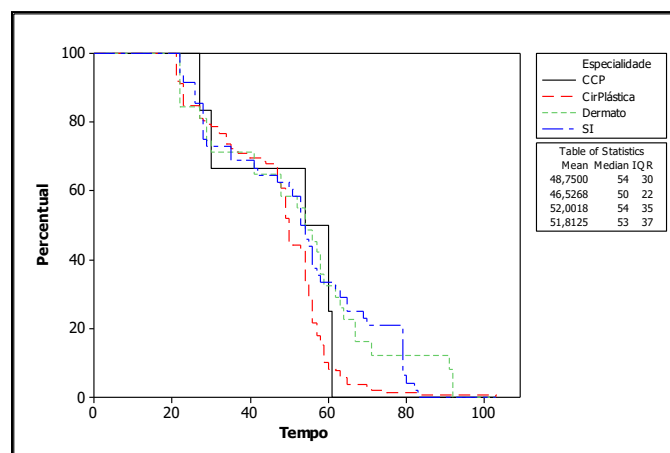
A maioria dos pacientes foram encaminhados por cirurgiões e cirurgiãs plásticas (63%), seguidas por dermatologistas (12%), cirurgiões de cabeça e pescoço (3%) e mastologistas (0,4%). Em 20% dos casos, não havia informação da especialidade que encaminhou o paciente ao setor de Radioterapia (tabela 6). Segundo o estimador de Kaplan-Meier (gráfico 5), os pacientes encaminhados pelas especialidades de Dermatologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço tenderam a completar mais o tratamento do que os encaminhados pela Cirurgia Plástica (p= 0,002).

Tabela 6- Distribuição de frequências dos pacientes segundo especialidade responsável pelo encaminhamento e ano

Especialidade	Ano				Total
	2015	2016	2017	2018	
CCP	3 6%	5 6,6%	1 1,5%	1 1,3%	10 3,7%
Cirurgia Plástica	33 66%	44 57,9%	45 68,2%	48 62,3%	170 63,2%
Dermatologia	5 10%	7 9,2%	6 9,1%	14 18,2%	32 11,9%
Mastologia	1 2%	- 0,0	- 0,0	- 0,0	1 0,4%
SI	8 16%	20 26,3%	14 21,2%	14 18,2%	56 20,8%
Total	50	76	66	77	269

$p=0,24$; SI: Sem Informação

Gráfico 5- Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo especialidade e se completou ou não o tratamento ($p=0,002$)



Tempo em dias; CCP: Cirurgia de Cabeça e Pescoço; CirPlástica: Cirurgia Plástica; SI: sem informação; Mean: média; Median: mediana; IQR: intervalo interquartil

Em relação a escolaridade, 38% completaram ou cursavam o ensino médio, enquanto 29% completaram ou cursavam o ensino superior, 15% e 2% completaram ou cursavam o ensino fundamental II e I, respectivamente. Ao todo, 3% dos pacientes não eram alfabetizados e em 11% dos casos não havia essa

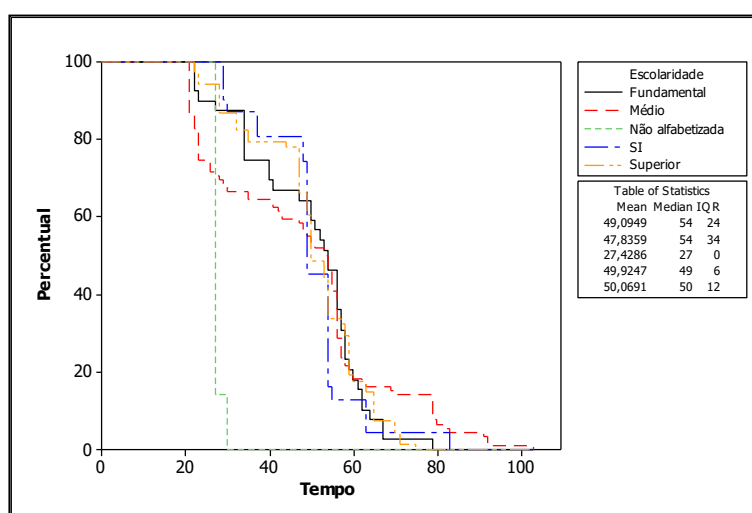
informação (tabela 7). Segundo o estimador de Kaplan-Meier (gráfico 5), pacientes não alfabetizados completaram menos o tratamento do que aqueles com classe fundamental e média completas ($p < 0,0001$).

Tabela 7- Distribuição de frequências dos pacientes segundo Escolaridade e ano

Escolaridade	Ano				Total
	2015	2016	2017	2018	
Fundamental1	1	1	3	1	6
	2%	1,3%	4,6%	1,3%	2,2%
Fundamental2	15	11	8	6	40
	30%	14,5%	12,1%	7,8%	14,9%
Médio	16	34	25	28	103
	32%	44,7%	37,9%	36,4%	38,3%
Não alfabetizada	1	-	2	6	9
	2%	0,0	3%	7,8%	3,4%
SI	5	1	19	7	32
	10%	1,3%	28,8%	9,1%	11,9%
Superior	12	29	9	29	79
	24%	38,2%	13,6%	37,7%	29,4%
Total	50	76	66	77	269

$p < 0,0001$; SI: Sem Informação

Gráfico 6- Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo escolaridade e se completou ou não o tratamento ($p < 0,0001$)



Tempo em dias; SI: sem informação; Mean: média; Median: mediana; IQR: intervalo interquartil

Houve predomínio de mulheres realizando este tratamento, correspondendo a 70% das lesões tratadas (tabela 8). Além disso, observamos que as mulheres completaram mais o tratamento que os homens (tabela 9), de forma estatisticamente significativa ($p= 0,04$). Esta constatação é confirmada também quando se avalia o número e volume de doses maiores nas mulheres com valores de p de 0,03 e 0,02, respectivamente. A média de idade das mulheres também foi maior, sendo de 34 anos para elas e 24 anos para eles. Utilizando o estimador de Kaplan-Meier para avaliar a relação entre sexo e tempo de tratamento como fatores para completar ou não as sessões de radioterapia, não houve diferença estatisticamente significativa (gráfico 6).

Tabela 8- Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e ano

Ano	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
2015	39	11	50
	78%	22%	100%
2016	51	25	76
	67,1%	32,9%	100%
2017	39	27	66
	59,1%	40,9%	100%
2018	60	17	77
	77,9%	22,1%	100%
Total	189	80	269
	70,3%	29,7%	100%

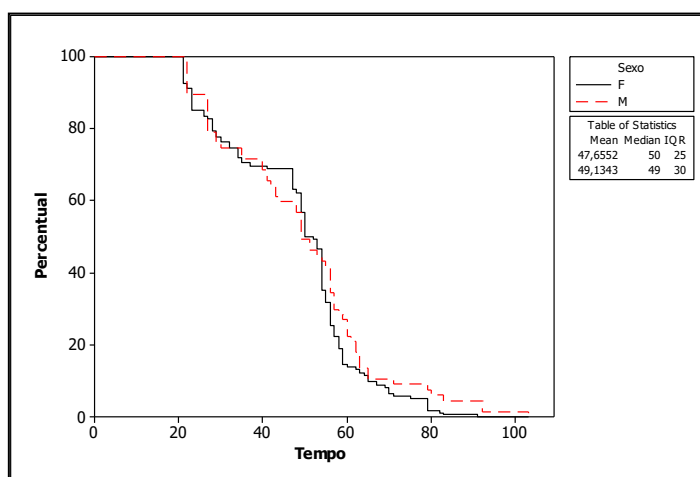
$p<0,0001$

Tabela 9- Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e se completou o tratamento

Completou	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Não	15	13	28
	7,9%	16,2%	10,4%
Sim	174	67	241
	92,1%	83,8%	89,6%
Total	189	80	269

$p=0,04$

Gráfico 7- Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo sexo ($p=0,18$) e se completou ou não o tratamento



Tempo em dias; F: feminino; M: masculino; Mean: média; Median: mediana; IQR: intervalo interquartil

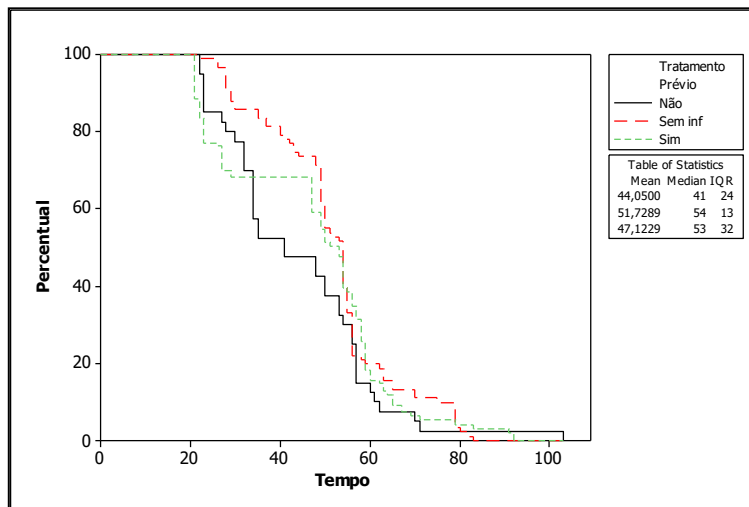
Em 43% das lesões, já havia sido tentado algum tratamento prévio sem sucesso, e em 41% das vezes isto não foi possível de determinar (tabela 10). Utilizando o estimador de Kaplan-Meier, não foi observada diferença estatística para se completar o esquema de radioterapia naqueles que realizaram ou não outros tratamentos previamente (gráfico 7).

Tabela 10- Distribuição de frequências dos pacientes segundo tratamento prévio e ano

Ano	Tratamento prévio			Total
	Não	SI	Sim	
2015	16 32%	25 50%	9 18%	50 100%
2016	17 22,4%	16 21,1%	43 56,6%	76 100%
2017	2 3%	36 54,6%	28 42,4%	66 100%
2018	6 7,8%	34 44,2%	37 48,1%	77 100%
Total	41 15,2%	111 41,3%	117 43,5%	269 100%

$p < 0,0001$; SI: Sem Informação

Gráfico 8- Estimador de Kaplan-Meier para o tempo total de tratamento segundo tratamento prévio e se completou ou não o tratamento (p=0,34)



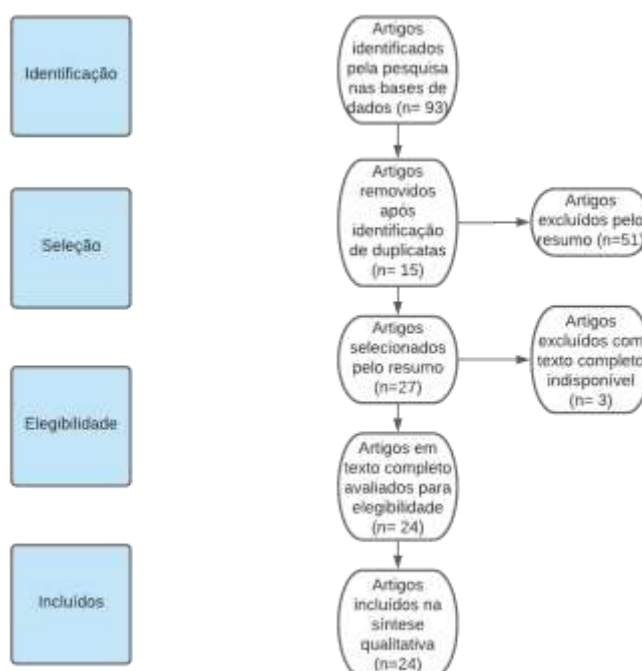
Tempo em dias; Sem inf: sem informação; Mean: média; Median: mediana; IQR: intervalo interquartil

Demais resultados e análises encontradas estão na seção de apêndice.

4.2 Em relação aos artigos de revisão sistemática e metanálise encontrados:

Conforme o fluxograma 2 a seguir e o proposto na seção de Metodologia, foram buscados artigos de língua inglesa e portuguesa entre os dias 10/05/2021 a 23/05/2021, utilizando os descritores “keloid and treatment”, “keloid treatment”, “queloide e tratamento”, com foco apenas em revisões sistemáticas e/ou metanálises.

Fluxograma para inclusão de artigos na revisão qualitativa.



Foram selecionadas quatro bases de dados reconhecidas pela visibilidade, qualidade de informação e acesso, sendo elas: PUBMED, Medline, LILACS e Cochrane.

Na base de dados PUBMED, utilizando o descritor “keloid treatment” e os filtros de: resultados por ano (“results by year”) de 2015 a 2021 e tipo de artigo (“article type”) para revisão sistemática (“Systematic review”) e/ou metanálise (“Meta-Analysis”). Nesta pesquisa inicial, identificamos 46 artigos. Deste total,

foram excluídos 26, sendo 22 por não se focarem em queloides, um artigo não era em língua inglesa e três artigos não possuíam texto completo disponível.

Na base de dados Medline, 20 referências foram encontradas com os descritores “keloid treatment systematic review and/or meta-analysis”, sendo 7 artigos excluídos por terem resumo incompatível com o tema de tratamento de queloides ou não serem de língua inglesa ou portuguesa. Os 13 artigos remanescentes já haviam sido identificados na base PUBMED e foram excluídos por duplicata.

Na base de dados LILACS, foram encontrados 25 artigos, sendo mantidos apenas quatro, devido os demais não focarem em cicatrizes patológicas, ou serem publicados antes de 2015 ou não serem em língua portuguesa ou inglesa.

Os dois artigos encontrados na base de dados Cochrane foram excluídos por duplicatas, uma vez já terem sido contabilizados na base de dados PUBMED.

Ao final, 24 artigos de revisão sistemática e/ou metanálise foram selecionados para leitura por dois pesquisadores independentes (BFMN e AAPN), sendo quatro em língua portuguesa e 20 em língua inglesa. Todos tiveram seu conteúdo lido na íntegra, e as diferentes proposições de tratamento foram divididas em seções de tratamento clínico, cirúrgico e radioterapia na formulação do protocolo após discussão entre os dois pesquisadores acima e um terceiro pesquisador independente da área de Dermatologia (JVS) e outro independente do setor de Radioterapia (BOJ).

Entre os artigos encontrados, 6 falaram de forma geral sobre os tratamentos de quelóide, enquanto 4 avaliaram o uso de 5-fluoracil associado ou não a corticosteróides, 3 avaliaram as terapias com radiação e 3 com tecnologias

a laser. Outros 2 avaliaram uso de verapamil e 2 de Bleomicina. Lipoenxertia, toxina botulínica tipo A, Imiquimod e corticosteroides isolados também tiveram um artigo de revisão identificado.

Os quatro artigos em língua portuguesa não se incluíam como revisões sistemáticas estruturadas, mas foram mantidos por servirem de referências para medicações alternativas na discussão de formação do protocolo.

Os artigos se encontram descritos na tabela 11.

Título	Amostra	Seguimento	Estudos	Tratamentos	Conclusões
Tratamento para queloides: revisão da literatura (CORRÉA et al., 2019a)	Indisponível	Indisponível	Estudos aleatórios sobre diferentes tratamentos	Tratamentos clínicos e cirúrgicos	Não existe um padrão-ouro na literatura para tratamento de queloides
Impacto do laser fracionado de CO2 em cicatriz hipertrófica e queleide (SCHUCH et al., 2019)	15 pacientes	Indisponível	1 estudo de coorte retrospectiva e 1 prospectivo	Laser fracionado de CO2	Existe melhora em sintomas e características das cicatrizes
Uso de bleomicina em queleide e cicatrizes hipertrófica: revisão da literatura (MOREIRA et al., 2016)	Indisponível	Indisponível	Estudos variados de 1995 a 2016	Aplicação intralesional de bleomicina	Apresenta resultados promissores, mas os estudos são de baixa evidência
Evidências da lipoenxertia autóloga para o tratamento de queloides e cicatriz hipertrófica (SILVA et al., 2016)	Indisponível	Indisponível	21 artigos identificados, incluindo séries de casos, coortes retrospectivas, coortes prospectivas, estudos animais e revisões	Enxerto de gordura	Estudos de baixa evidência, sugerindo melhora da fibrose local e aumento de maleabilidade das cicatrizes com a lipoenxertia

<p>A systematic review of randomised controlled trials investigating laser assisted drug delivery for the treatment of keloid and hypertrophic scars (TRUONG; PRASIDHA; WAIN, 2021)</p>	<p>320 pacientes</p>	<p>Até 6 meses</p>	<p>10 ensaios clínicos randomizados</p>	<p>Laser fracionado de CO2, verapamil, TB, TAC, ND:YAG, PDL, diprospan e laser de baixa luz</p>	<p>Não se observou diferenças estatísticas significativas a favor do laser de CO2</p>
<p>Laser treatment of specific scar characteristics in hypertrophic scars and keloid: A systematic review (OOSTERHOFF et al., 2021)</p>	<p>833 pacientes</p>	<p>Indisponível</p>	<p>30 estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas</p>	<p>Diferentes tipos de laser, incluindo CO2 fracionado, Er:YAG, Argon, ND:YAG e PDL</p>	<p>Laser fracionado de CO2 e ND:YAG foram superiores, porém os estudos são de baixa evidência</p>
<p>Efficacy and safety of verapamil vs triamcinolone acetonide for keloids and hypertrophic scars: A systematic review and meta-analysis (LIU et al., 2020)</p>	<p>273 queloides</p>	<p>Indisponível</p>	<p>5 estudos, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados ou controlados</p>	<p>Aplicação intralesional de verapamil e TAC</p>	<p>Verapamil é mais seguro que a TAC, porém menos efetiva</p>
<p>Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Versus Combination of Triamcinolone with 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis (JIANG et al., 2020b)</p>	<p>378 pacientes</p>	<p>12 a 94 semanas</p>	<p>6 ensaios clínicos randomizados</p>	<p>TAC em monoterapia e TAC associada a 5-FU</p>	<p>A combinação intralesional das drogas é superior a TAC em monoterapia</p>

<p>The efficacy of bleomycin for treating keloid and hypertrophic scar: A systematic review and meta-analysis (KIM et al., 2020)</p>	<p>370 pacientes</p>	<p>12 a 48 semanas</p>	<p>5 estudos incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados</p>	<p>Bleomicina em monoterapia e comparada a associações de TAC e 5-FU e crioterapia, isoladas ou em conjunto</p>	<p>Bleomicina é tão eficiente quanto TAC associada ou não a 5-FU, porém com mais efeitos adversos</p>
<p>The Safety and Efficacy of Intralesional Verapamil Versus Intralesional Triamcinolone Acetonide for Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis (JIANG et al., 2020a)</p>	<p>238 pacientes</p>	<p>18 a 54 semanas</p>	<p>4 ensaios clínicos randomizados</p>	<p>Aplicação intralesional de verapamil e de triamcinolona</p>	<p>TAC é superior em melhorar sintomas, porém com mais efeitos adversos que o verapamil</p>
<p>The Efficacy of Drug Injection in the Treatment of Pathological Scar: A Network Meta-analysis (SUN et al., 2021)</p>	<p>1513 pacientes</p>	<p>1 a 22 meses</p>	<p>23 ensaios clínicos</p>	<p>Eficácia de TB, 5-FU, verapamil e Corticosteroides</p>	<p>A combinação de TAC e TB foi a que atingiu melhores resultados</p>
<p>Comparative Efficacy and Safety of Common Therapies in Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis (BAO et al., 2020)</p>	<p>1200 pacientes</p>	<p>12 a 48 semanas</p>	<p>22 ensaios clínicos randomizados</p>	<p>TAC, bleomicina, 5- FU, PDL</p>	<p>A melhor combinação envolve TAC e 5-FU</p>

Imiquimod to prevent keloid recurrence postexcision: A systematic review and meta-analysis (KLOTZ et al., 2020)	82 queloides	Indisponível	7 estudos, incluindo relato e série de casos e 1 ensaio clínico randomizado duplo cego	Aplicação de Imiquimod tópico sobre local de exérese cirúrgica, com fechamento por primeira ou segunda intenção	O Imiquimod não é efetivo no tratamento de queloides, apresentando altas taxas de recorrência
Keloid Excision and Adjuvant Treatments: A Network Meta-analysis (SIOTOS et al., 2019)	822 pacientes	Indisponível	14 estudos, incluindo coortes prospectivas e retrospectivas, coorte prospectiva e ensaio clínico	Excisão associada ou não a terapias adjuvantes	Excisão + terapias adjuvantes, incluindo a radioterapia, são superiores a excisão como monoterapia
Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A Compared with Intralesional Injection of Corticosteroid for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid: A Systematic Review and Meta-Analysis (Bl et al., 2019)	639 pacientes	6 meses	15 estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados prospectivos	Aplicação intralesional de TB, TAC e placebo	Sugere superioridade da TB em relação a TAC, mas novos estudos de melhor evidência precisam ser realizados
Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids (LEE; JANG, 2018)	Indisponível	Indisponível	169 estudos não classificados	Profilaxia, tratamento e fisiopatologia dos queloides	Muitos estudos precisam ser conduzidos para desenvolver os tratamentos e medidas profiláticas

<p>Optimizing Radiotherapy for Keloids: A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities (KIM; KOO; PARK, 2018)</p>	<p>9048 queloides</p>	<p>Indisponível</p>	<p>72 estudos avaliados, incluindo ensaios clínicos e coortes</p>	<p>Avaliação de braquiterapia, feixe de elétrons e Rx convencional após excisão cirúrgica</p>	<p>A radioterapia pós-operatória é superior a mesma em monoterapia</p>
<p>The Efficacy of Triamcinolone Acetonide in Keloid Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis (WONG et al., 2016)</p>	<p>450 pacientes</p>	<p>4 a 44 semanas</p>	<p>8 estudos, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados e controlados</p>	<p>Aplicação intralesional de TAC, lâmina de silicone em gel sobre a cicatriz, verapamil intralesional e 5-FU e crioterapia associada ou não a TAC</p>	<p>Não houve estudos suficientes para avaliar a eficácia da TAC comparada a essas outras terapias.</p>
<p>Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis (REN et al., 2017)</p>	<p>256 pacientes</p>	<p>12 a 32 semanas</p>	<p>4 ensaios clínicos randomizados foram incluídos</p>	<p>TAC em monoterapia e TAC + 5-FU</p>	<p>A associação das drogas é superior a TAC em monoterapia</p>

<p>A Comparison of the Effectiveness of Triamcinolone and Radiation Therapy for Ear Keloids after Surgical Excision: A Systematic Review and Meta-Analysis (SHIN et al., 2016)</p>	<p>1105 pacientes</p>	<p>20 semanas em média para a TAC e 40 semanas para os grupos em radioterapia</p>	<p>25 estudos, incluindo coortes prospectivas e retrospectivas</p>	<p>Aplicação pós-operatória de TAC e radioterapia</p>	<p>As duas terapias são eficientes e não apresentam diferença estatística entre ambas</p>
<p>Could 5-Fluorouracil or Triamcinolone Be an Effective Treatment Option for Keloid After Surgical Excision? A Meta-Analysis (SHIN; KIM, 2016)</p>	<p>301 pacientes</p>	<p>Indisponível</p>	<p>5 estudos incluindo coorte retrospectiva e prospectivos, sendo 3 deles randomizados</p>	<p>5-FU em comparação com TAC</p>	<p>5-FU é tão eficaz quanto a TAC no tratamento de queloides</p>
<p>Surgical Excision with Adjuvant Irradiation for Treatment of Keloid Scars: A Systematic Review (VAN LEEUWEN et al., 2015)</p>	<p>3470 queloides</p>	<p>Indisponível</p>	<p>33 artigos avaliados, sendo dois ensaios clínicos randomizados e o restante dividido em estudos prospectivos e retrospectivos</p>	<p>Aplicação pós-operatória de Rx convencional, braquiterapia e feixe de elétrons</p>	<p>Possível benefício de utilizar braquiterapia, especialmente nas primeiras 7 horas pós-operatórias</p>
<p>Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review (BIJLARD; STELTENPOOL; NIESSEN, 2015)</p>	<p>841 pacientes</p>	<p>2 a 313 semanas</p>	<p>Ensaio clínicos randomizados, coortes e séries de casos</p>	<p>5-FU em monoterapia ou associado a TAC ou cirurgia</p>	<p>Associação com TAC pode ser superior do que o 5-FU isolado</p>

<p>Intralesional injection treatment of hypertrophic scars and keloids: a systematic review regarding outcomes (TRISLIANA PERDANASARI et al., 2015)</p>	<p>302 pacientes</p>	<p>Indisponível</p>	<p>10 estudos prospectivos e 1 estudo retrospectivo</p>	<p>TAC, Bleomicina, 5-FU, verapamil, criocirurgia e colagenase</p>	<p>Não é possível definir qual a melhor terapia devido a baixa qualidade dos trabalhos</p>
--	----------------------	---------------------	---	--	--

CO2: Dióxido de carbono; TB: Toxina botulínica; TAC: Triancinolona; ND:YAG:

“neodymium-doped yttrium aluminium garnet”; PDL: “Pulsed-Dye Laser”;

Er:YAG: “erbium yttrium aluminium garnet”; 5-FU: 5-Fluoracil; Rx: Raios-X

5. DISCUSSÃO

Os queloides, por serem uma alteração benigna, podem facilmente ter seu tratamento negligenciado por vários motivos. Assim sendo, consideramos fundamental que o médico que conduz este tipo de tratamento, além de conhecer as técnicas disponíveis, também saiba identificar e orientar seus pacientes sobre a evolução do tratamento e a importância de completá-lo, especialmente pelo fato de ter altas taxas de recidiva quando não é feito adequadamente (OGAWA, 2022).

A partir da análise dos prontuários, observamos alguns achados que podem orientar nossa atenção durante os atendimentos para alcançarmos melhores resultados para os pacientes.

Alguns estudos demonstram maior prevalência e incidência de queloides sobre a população negra de origem africana (KIPRONO et al., 2015), porém, em nossa revisão, observamos maior predomínio de pacientes declarados brancos. Isso pode estar relacionado ao fato histórico e social de no Brasil os negros terem sua saúde negligenciada, não tendo acesso adequado aos serviços de saúde para tratar condições benignas. Há que se considerar também a grande miscigenação da população brasileira que faz com que muitos pacientes declarados brancos (PINTO; FREITAS; FIGUEIREDO, 2018) tenham origens africanas. A região de Botucatu apresenta uma colonização predominante de europeus, que pode interferir também nestes dados. Felizmente, o fator racial não se mostrou determinante para que o paciente completasse ou não o tratamento.

A localização da cicatriz sugere ser relacionada a formação de queloides, visto que as áreas que mais sofrem estiramento ou alongamento terem frequência maior de cicatrizes patológicas (DOHI et al., 2019). Em nosso estudo, observamos maior prevalência deles em orelhas, mamas e abdome. Outras regiões do corpo, como a face e couro cabeludo, foram menos frequentes ou ausentes. Estes dados têm semelhança com a literatura (WANG; FORT; HOM, 2020). Ademais, houve maior chance de completar o tratamento em casos de lesões em pescoço, dorso e tórax, quando comparados aos casos de lesões em abdome e lóbulo da orelha. Assim, não ficou claro se áreas expostas influenciam no engajamento a um tratamento prolongado.

Notamos que as causas da formação de queloides foram predominantemente de incisões cirúrgicas, com quase metade dos casos, seguida por brincos; sendo que tais pacientes tenderam a completar menos o tratamento se comparados à pacientes com cicatrizes queloidianas secundárias a acne ou de causa indeterminada, com significância estatística.

Outro dado interessante foi que pacientes não alfabetizados completaram menos o tratamento do que aqueles com ensino fundamental e médio completos, o que indica uma influência da escolarização sobre a adesão ao tratamento completo.

Observamos que a idade média dos pacientes ficou entre 24 e 34 anos, caracterizando uma população jovem e economicamente ativa, ou seja, pessoas que estão inseridas no mercado de trabalho e perderão muitos dias úteis de serviço durante o tratamento que tem média de 43 a 45 dias. Isto pode ter um

grande impacto negativo na conclusão do tratamento, favorecendo recidivas ao longo do tempo.

Alguns estudos demonstram predomínio de surgimento de queloides em mulheres, com possível relação com os níveis de estrógeno (NOISHIKI; HAYASAKA; OGAWA, 2019). Existem muitos relatos de piora dos sintomas durante a gravidez (PARK; CHANG, 2012). Em nossa análise, as mulheres procuraram mais o serviço de saúde que os homens, o que justifica a sua grande predominância, mais de dois terços, no número total de casos; além de que as pacientes do sexo feminino tenderam a completar mais o tratamento se comparadas aos do sexo masculino. Ademais, as mulheres apresentaram média de idade superior à dos homens, recebendo maiores números de doses de radiação realizadas em mais aplicações; contudo, o tempo total de tratamento foi semelhante, o que pode sugerir que os pacientes do sexo masculino estão comparecendo em datas fora do prazo, alongando o tempo, porém sem completa-lo adequadamente. Estes dados vão ao encontro do que conhecemos sobre os homens procurarem menos os serviços de saúde, além de serem menos aderentes aos tratamentos que lhe são propostos (GOMES; NASCIMENTO; ARAÚJO, 2007).

Ao revisarmos a literatura médica, observamos que existem muitas formas descritas para tratamento das cicatrizes queloidianas. Devido ao grande desafio que é o tratamento definitivo e eficaz desta cicatriz patológica, constantemente surgem novas modalidades terapêuticas, assim como combinações de tratamentos prévios.

O tratamento desta afecção começa pela prevenção. Alguns cuidados intraoperatórios valem para todas as cirurgias, mas, nos pacientes com predisposição a formação de quelóide, eles são fundamentais.

Começando pela manipulação cuidadosa dos tecidos e seguindo por uma síntese que respeite os planos de dissecação, utilizando preferencialmente fios de materiais absorvíveis nas fâscias e tecido celular subcutâneo, minimizando ao máximo a tensão sobre as linhas de sutura, além de respeitar as linhas de tensão mínima da pele (CORRÊA et al., 2019b).

Terapias de compressão têm aparente efeito sobre atividade de fibroblastos e degradação de colágeno (BERMAN; MADERAL; RAPHAEL, 2017). São especialmente úteis nas orelhas, pois possuem moldes próprios de pressão, que não devem passar de 24mmHg e mais de 12 horas diárias de uso (CHRISOSTOMIDIS et al., 2008). Fitas e placas de silicone também agem sobre os fibroblastos e colágeno, mas teoricamente o fazem utilizando sua capacidade de criar um ambiente mais hidratado para ferida (SUETAKE et al., 1996). Este grupo de terapias é complementar apenas e não deve ser utilizada isoladamente.

Corticoide intralesional é considerado um dos métodos mais acessíveis e eficazes no tratamento dos quelóides (BETARBET; BLALOCK, 2020). Essa terapia é a primeira linha na maioria dos serviços, suprimindo os mediadores inflamatórios e os fibroblastos das feridas, causando degradação do colágeno (EPSTEIN, 1980).

O Acetato de Triancinolona (TAC) é a principal forma utilizada, em concentrações que variam de 5 a 40mg/ml, promovendo a redução de volume do quelóide e taxas variáveis de prevenção de recorrência (WONG et al., 2016).

Seus principais efeitos adversos incluem dor durante a injeção, atrofia de pele, alterações de pigmentação da pele e telangiectasias (HEPPT et al., 2015).

Corticoide em forma tópica, como a betametasona, tem sido utilizado com resultados satisfatórios quando associadas ao laser fracionado (ABD EL-DAYEM et al., 2020). Outra opção, o propionato de clobetasol em forma de creme a 0,05%, quando utilizado em conjunto com placas de silicone, se mostrou eficiente no tratamento de queloides (NOR et al., 2017).

Shin et al. mostraram resultados satisfatórios da triancinolona em pós-operatório, sem diferença estatística significativa em relação a radioterapia, porém esta avaliação foi exclusiva para orelhas (SHIN et al., 2016).

5-Fluoruracil (5-FU) tópico e intralesional: é um antimetabólito de pirimidina, que inibe a timidilato sintase e interfere na síntese de RNA e consequentemente inibe os fibroblastos (WANG et al., 2009).

Em geral, este medicamento é utilizado na dose de 50mg/ml, aplicado de forma intradérmica, em até quatro semanas, com aplicações semanais (LARANGER et al., 2019). Outra possibilidade, é sua aplicação por microagulhamento com resultados promissores (PARK; KIM, 2020).

A combinação de TAC + 5-FU é mais eficaz e segura do que as mesmas drogas em monoterapia (JIANG et al., 2020b).

Toxina Botulínica (TB) tipo A antagoniza a ação do cálcio iônico, inibindo a liberação de acetilcolina nos neurônios motores, que por fim leva a paralisia muscular temporária (FANOUS et al., 2019). Entretanto, tudo indica que nas

cicatrizes patológicas seu efeito é direto sobre a atividade de fibroblastos (JAGDEO; CARRUTHERS; SMITH, 2015).

Imiquimod tópico a 5% é capaz de alterar a resposta imune induzindo o TNF-alfa, IFN-alfa e interleucina 1, 6 e 8 (BERMAN, 2002). Quando associada a excisão cirúrgica, em aplicações por 6 a 8 semanas, com frequência diária ou a cada três dias, apresenta recorrência do queuloide em 39% dos casos (KLOTZ et al., 2020). Porém, alguns estudos avaliados incluíram no teste pacientes que realizaram apenas “shaving” ou excisão tangencial, com fechamento por segunda intenção, e não fechamento por camadas (BERMAN et al., 2009). Quando utilizado, este medicamento exige um repouso de pelo menos 1 semana – principalmente entre a segunda e terceira semanas de aplicação –, visto ser comum as queixas de eritema, erosão e formação de crosta em 18 a 89% dos pacientes. Todos esses fatores tornam o imiquimod em creme uma medida pouco confiável e de exceção.

O Verapamil é um bloqueador do canal de cálcio que pode ser aplicado de forma intralesional em dose de 2,5mg/ml, não ultrapassando 2ml por sessão, que ocorre com intervalos de três semanas, em um máximo de 8 vezes ou até achatamento da lesão (AGGARWAL et al., 2018). Tem se mostrado ligeiramente menos eficaz do que a combinação TAC + 5-FU, porém com boa segurança clínica, ou seja, menos efeitos colaterais (LI; JIN, 2016). Esta droga age aumentando a síntese de procologenase, reduzindo a produção de matriz extracelular, inibindo a proliferação de fibroblastos, bem como inibindo a expressão de IL-6, VEGF e TGF- β 1 em fibroblastos (BOGGIO et al., 2011).

A Pentoxifilina é uma droga derivada da xantina, inibidora inespecífica da fosfodiesterase, com ação vasodilatadora (TAN; MARTINEZ LUNA; GLASS, 2020). Utilizado via oral, é oferecido três vezes ao dia em doses de 400mg, por 6 meses após excisão cirúrgica, apresentando taxas significativas de prevenção de recorrência de queloides em pacientes de alto risco. Esta droga também pode ser aplicada de forma intralesional, mas poucos estudos abordam esta possibilidade (SERAG-ELDIN et al., 2021).

Dois medicamentos de ações antagonistas também têm sido relatados para o tratamento intralesional de queloides: o ácido hialurônico e a hialuronidase (LIMMER; GLASS, 2020). Ambas foram utilizadas em associação com corticoides, o que não permite estabelecer sua real ação sobre os queloides, exigindo novos estudos para entender seu efeito sobre as cicatrizes.

Bleomicina reduz a estimulação de TGF-beta1 e com isso diminui a síntese de colágeno (ARNO et al., 2014). Quando comparada com a TAC, mostrou-se mais propensa a causar hiperpigmentação, dor e atrofia de pele (KIM et al., 2020). Revisão sistemática sugere que a Bleomicina é tão efetiva quanto TAC e sua combinação com 5-FU (KIM et al., 2020). Neste estudo, também se observou que esta droga causa mais dor que as demais durante aplicação.

Crioterapia intralesional com agulha se associa a uma redução de até 51% do volume da cicatriz patológica (ZOUBOULIS; ZOUBOULIS, 2020).

Existe grande variedade entre as modalidades de tratamento utilizando laser, visto o desenvolvimento tecnológico ser capaz de gerar vários tipos de comprimentos de onda. Eles podem ser divididos entre as formas ablativas e não-ablativas, além de configurações fracionadas ou não. Entre os ablativos,

incluem-se o laser de CO₂ (ondas de 10.600nm) e Er:YAG (ondas de 2940nm), e se caracterizam por maior número de complicações e tempo de recuperação mais prolongado. As formas não-ablativas eliminam alguns desses inconvenientes, como é o caso do Pulsed-Dye-Laser (ondas de 585 e 595nm), bem como do Nd:YAG (ondas de 1054nm). Já os fracionados, têm a capacidade de criar as zonas microtérmicas, que criam áreas entremeadas que não foram atingidas e por onde o tecido regenera (FORBAT; ALI; AL-NIAIMI, 2017; WALSH; MORELLI; PARRISH, 1986).

Pulse-Dye Laser tem resultados comparáveis aos fornecidos pela TAC, porém os estudos apresentam follow-up curto e não existem estudos multicêntricos e randomizados (FORBAT; ALI; AL-NIAIMI, 2017; MARTIN; COLLAWN, 2013; PARK; CHUN; LEE, 2017).

Mais modernamente, medicamentos podem ser aplicados de forma assistida por lasers, no chamado Laser-assisted drug delivery (LADD) (ZALESKI-LARSEN; FABI, 2016). Esta modalidade também vem sendo tentada no tratamento de queloides (TRUONG; PRASIDHA; WAIN, 2021). Isto é possível uma vez que os lasers ablativos criam espaços microscópios que permitem a penetração de medicamentos, como TAC e TB. Contudo, os estudos ainda são de baixa evidência, com período de seguimento curto e pequeno número de participantes.

A Radioterapia diminui a ação dos fibroblastos nos queloides de forma dose-dependente (JI et al., 2015). Após grande evolução no século XX, atualmente, apresenta-se em duas formas principais: interna e externa. Os raios-x e o feixe de elétrons são as formas mais comuns de aplicação externa, enquanto a braquiterapia é estudada como opção interna. Apesar de alguns

estudos mostrarem superioridade da braquiterapia em prevenir a recorrência do queiloide (MANKOWSKI et al., 2017), muitas metanálises não confirmaram isso de forma estatisticamente significativa (VAN LEEUWEN et al., 2015).

Quando se associa a excisão cirúrgica com radioterapia precoce, encontra-se resultados superiores (SIOTOS et al., 2019).

Os sinais e sintomas adversos à Radioterapia são similares aos dos corticoides e envolvem eritema, despigmentação e descamação, porém a queixa de dor não é frequente (OGAWA et al., 2009).

Como limitações de nosso estudo, não foi possível avaliar nossa atual taxa de recidiva com as terapias propostas, bem como avaliar os pacientes que tiveram seus dados revisados nos prontuários.

A partir desta revisão integrativa da literatura, da revisão de prontuários encontrados no serviço de Radioterapia e da discussão com as equipes de Cirurgia Plástica, Dermatologia e Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), conseguimos elaborar um protocolo que atinge um ponto comum entre as diferentes especialidades que atuam sobre as cicatrizes queloidianas, a literatura e a disponibilidade de materiais e serviços do HC-FMB.

Este protocolo objetivará fornecer uma estruturação de condutas que visem ao melhor tratamento clínico possível de acordo com as ferramentas disponíveis no HC-FMB.

6. PROTOCOLO HC FMB UNESP

O protocolo sugerido a seguir é baseado na revisão de literatura previamente apresentada, incluindo os artigos e livros que regem o assunto e no conhecimento organizacional do serviço para correta adequação.

6.1 Encaminhamento externo ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Quando encaminhados de serviços externos de atenção primária, secundária ou terciária, através do anexo I de referência ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, os pacientes serão alocados nos ambulatórios de Cirurgia Plástica ou Dermatologia para consulta de triagem.

Serão referenciados os pacientes que apresentem lesões de pele segundo Classificação Internacional de Doenças-10 (CID 10) a seguir (quadro 2):

CID 10 - L91 Afecções hipertróficas da pele

CID 10 - L91.0 Cicatriz quelóide

CID 10 - L91.8 Outras afecções hipertróficas da pele

CID 10 - L91.9 Afecções hipertróficas da pele, não especificadas

6.2 Triagem

A consulta de triagem irá seguir protocolo adiante baseado na localização, sintomatologia, tamanho da lesão, tratamentos prévios, necessidade de abordagem sob anestesia geral.

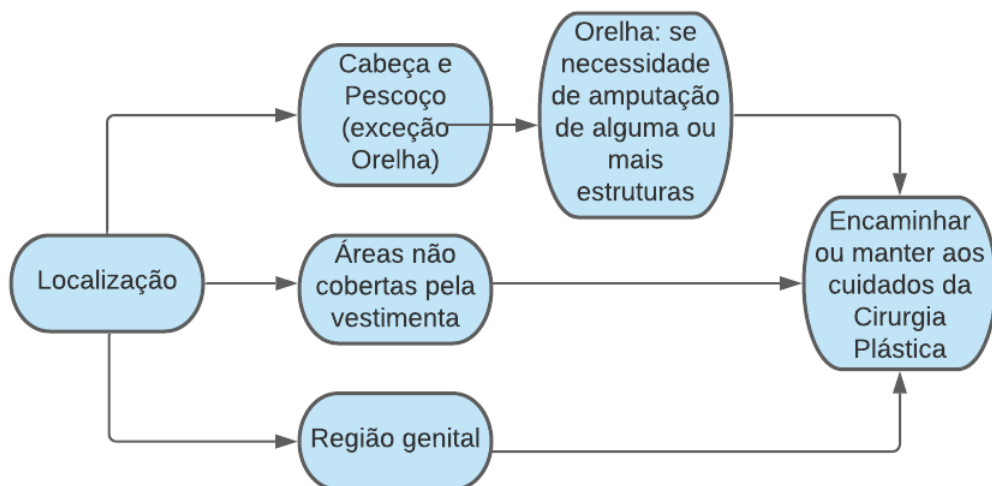
a) Localização:

Quando a localização envolver região de cabeça e pescoço, com exceção de orelha*, sugere-se encaminhamento ou manutenção do caso aos cuidados da Cirurgia Plástica (fluxograma 3);

Quando a lesão envolver áreas não cobertas pela vestimenta, sugere-se encaminhamento ou manutenção do caso aos cuidados da Cirurgia Plástica;

Quando a lesão atingir região genital, sugere-se encaminhamento ou manutenção do caso aos cuidados da Cirurgia Plástica.

* Orelha: sugere-se encaminhamento ou manutenção do caso aos cuidados da Cirurgia Plástica, quando houver necessidade de amputação de alguma das partes do órgão (lóbulo, concha, hélice, anti-hélice, tragus).



b) Sintomatologia:

Quando houver presença de sinais e sintomas de hiperemia, prurido intenso e dor, sugere-se encaminhamento ou manutenção do caso aos cuidados da Dermatologia, caso não tenha sido realizada infiltração com corticóides;

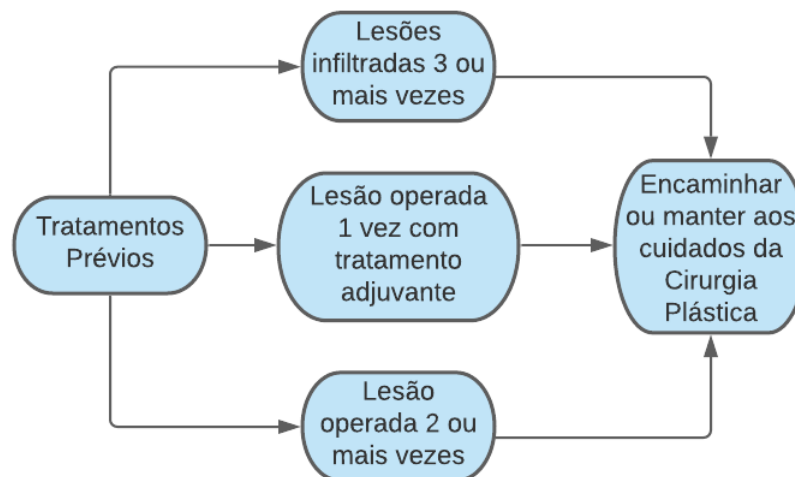
c) Tamanho da lesão:

Quando a lesão possuir tamanho que exija infiltração com dose/sessão maior que 80mg de triancinolona, sugere-se encaminhamento ou manutenção do caso aos cuidados da Cirurgia Plástica.

d) Tratamentos prévios:

Quando a lesão foi infiltrada três ou mais vezes, desde que utilizando dose próxima ao previsto neste protocolo – seção “tratamento clínico” –, sugere-se encaminhamento ou manutenção do caso aos cuidados da Cirurgia Plástica;

Quando a lesão já foi operada uma vez com algum tratamento adjuvante, ou, operada duas ou mais vezes, sugere-se encaminhamento ou manutenção do caso aos cuidados da Cirurgia Plástica (fluxograma 4).



e) Necessidade de abordagem sob anestesia geral:

Quando houver, por qualquer motivo, necessidade de abordagem em centro cirúrgico, com anestesia geral ou sedação, sugere-se encaminhamento ou manutenção do caso aos cuidados da Cirurgia Plástica.

6.3 Avaliação clínica da lesão

A história clínica deve relatar a história da moléstia atual, contando surgimento da lesão, fatores desencadeantes, fatores de melhora e piora, duração e características dos sintomas, intervenções realizadas, evolução da lesão, quadros semelhantes prévios; bem como incluir a história patológica prévia, com antecedentes familiares, comorbidades, uso de medicamentos, cirurgias prévias, cicatrizes prévias, alergias, uso de álcool, tabaco e outras drogas.

Baseando-se nos conceitos gerais de inspeção e palpação do exame físico, recomenda-se que as lesões sejam analisadas e descritas conforme escala de Vancouver (SEO et al., 2017):

- a) Espessura;
- b) Vascularização;
- c) Pigmentação;
- d) Flexibilidade.

Não são necessários exames laboratoriais adicionais, exceto em casos pré-operatórios, conforme indicação geral da Sociedade Americana de Anestesiologia ou própria do serviço.

Sempre que possível, classificar o fototipo do paciente segundo a classificação de Fitzpatrick (HOCHMAN et al., 2012):

- a) Pele branca – sempre queima – nunca bronzeia – muito sensível ao sol;

b) Pele branca – sempre queima – bronzeia muito pouco – sensível ao sol;

c) Pele morena clara – queima (moderadamente)– bronzeia (moderadamente) – sensibilidade normal ao sol;

d) Pele morena moderada – queima (pouco) – sempre bronzeia – sensibilidade normal ao Sol;

e) Pele morena escura – queima (raramente) – sempre bronzeia – pouco sensível ao sol;

f) Pele negra – nunca queima – totalmente pigmentada – insensível ao sol.

6. 4 Tratamento clínico

O tratamento clínico envolverá a aplicação intralesional de corticoide, sendo a opção de eleição a triancinolona hexacetonida.

O medicamento será preferencialmente aplicado pela especialidade de Dermatologia, baseando-se em concentrações de 20 e 40mg/ml.

Para evitar a precipitação da triancinolona com a lidocaína, uma vez que, no Brasil, frequentemente encontramos formulações do anestésico local contendo parabenos, a triancinolona deverá ser diluída com soro fisiológico ou água para injeção em proporção de 1:1 a 1:4.

A frequência de aplicação deverá ser preferencialmente mensal, ou com intervalos máximos de seis semanas.

A dose por aplicação não deve exceder 80mg.

A duração do tratamento será avaliada pela melhora da escala de Vancouver, não devendo se estender mais do que 6 meses, ou superar 3 sessões consecutivas sem melhora.

Em caso de efeitos adversos:

a) Dor: aplicação de lidocaína de 0,5% a 2% tópica ou intralesional durante as infiltrações; uso de analgésico via oral, preferencialmente não opioide, após os procedimentos;

b) Eritema: hidratação tópica com emolientes (óleo de coco, lanolina);

c) Hiperpigmentação: aplicação tópica de fórmula tríplice de Kligman (ácido retinóico 0,1% + dexametasona 0,05% + hidroquinona 5%);

d) Hipopigmentação: aplicação tópica de imunomodulador Tacrolimus ou Pimecrolimus;

e) Atrofia cutânea: infiltração com soro fisiológico 0,9% ou avaliar necessidade de lipoenxertia;

f) Prurido: avaliar necessidade de anti-histamínicos orais ou aplicação tópica de capsaicina a 0,075% ou corticoesteroides;

g) Telangiectasia: quando não for possível uso de Luz Intensa Pulsada (LIP), aplicação tópica de dexpantenol 5%.

6. 5 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico poderá ser feito em caráter ambulatorial ou centro cirúrgico.

O objetivo do tratamento cirúrgico é a ressecção completa da lesão, sem necessidade de preservação de margens. Lesões maiores podem receber ressecções parceladas progressivas de acordo com disponibilidade e perfil do paciente. As incisões devem respeitar as linhas de tensão mínima da pele.

Recomenda-se adequada antissepsia e revisão hemostática rigorosa.

Síntese em dois planos com preferência para pontos subdérmicos invertidos com fios absorvíveis sintéticos (como poliglicaprona-Monocryl® e polidioxanona-PDS®), tanto no tecido celular subcutâneo, quanto em fâscias, e síntese da pele com fios inabsorvíveis (mononylon).

6. 5. 1 Cuidados pós-operatórios

Recomenda-se limpeza diária da ferida com solução salina

Hidratação da pele com soluções emolientes e, quando possível, orientar uso de placa ou fita silicone por 12 horas diárias, por um período de 2 a 3 meses.

Retirada de pontos segue os períodos estimados para cada região anatômica.

Uso de antibióticos é facultativo.

6. 6 Radioterapia

Indicada quando toda a cicatriz queloidiana é ressecada.

Recomenda-se que todos os casos com programação cirúrgica eletiva (preferencialmente com data de cirurgia agendada) sejam previamente avaliados pela equipe de Radioterapia, com encaminhamento através de interconsulta ambulatorial no sistema PEP.

Nesta avaliação, será definida data de início e dose estimada, conforme protocolos prévios (DE OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013; JÚNIOR et al., 2009).

Durante as sessões de Radioterapia, alterações locais sobre a cicatriz devem ser avaliadas e seguir o protocolo para efeitos adversos descritos no tratamento clínico.

6. 7 Avaliação anatomopatológica

Indicada apenas nos casos em que há suspeita de lesão neoplásica ou outra que não é possível ser afastada pelo exame clínico, como o dermatofibrossarcoma protuberans, esclerodermia nodular, entre outros.

6. 8 Seguimento

Após resolução da cicatriz queloidiana, sugere-se seguimento anual por pelo menos dois anos (OGAWA, 2022). Após isto, é possível alta ambulatorial.

6. 9 Casos refratários

Pacientes que sigam as sequências propostas neste protocolo e não tenham a resposta clínica minimamente satisfatória poderão ser reavaliados (as) em sessões clínicas extraordinárias, com participação multidisciplinar para busca de tratamentos alternativos indisponíveis no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu ou identificação de falhas, com possibilidade de necessidade de atualização do atual protocolo.

7. CONCLUSÃO

Após identificar o perfil geral dos pacientes submetidos ao protocolo de radioterapia pós-operatória e o atual programa de tratamento de cicatriz queloidiana no HC-FMB pelas diferentes especialidades, somados a uma revisão integrativa da literatura médica, conseguimos elaborar um protocolo que abrange as diferentes ferramentas de tecnologia e de serviços disponíveis no HC-FMB e que pode proporcionar um tratamento de qualidade e com capacidade de evitar recidivas nas cicatrizes queloidianas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD EL-DAYEM, D. H. et al. Laser-assisted topical steroid application versus steroid injection for treating keloids: A split side study. **Journal of cosmetic dermatology**, jun. 2020.

ADDISON, T. On the Keloid of Alibert, and on True Keloid. **Medico-chirurgical transactions**, v. 37, p. 27–47, 1854.

AGGARWAL, A. et al. A comparative study of various modalities in the treatment of keloids. **International journal of dermatology**, v. 57, n. 10, p. 1192–1200, out. 2018.

ARNO, A. I. et al. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. **Burns : journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 40, n. 7, p. 1255–1266, nov. 2014.

BAO, Y. et al. Comparative Efficacy and Safety of Common Therapies in Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis. **Aesthetic plastic surgery**, v. 44, n. 1, p. 207–218, fev. 2020.

BARRIENTOS, S. et al. Growth factors and cytokines in wound healing. **Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 16, n. 5, p. 585–601, 2008.

BERMAN, B. Imiquimod: a new immune response modifier for the treatment of external genital warts and other diseases in dermatology. **International journal of dermatology**, v. 41 Suppl 1, p. 7–11, maio 2002.

BERMAN, B. et al. Treatment of keloid scars post-shave excision with imiquimod 5% cream: A prospective, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Journal of drugs in dermatology : JDD**, v. 8, n. 5, p. 455–458, maio 2009.

BERMAN, B.; MADERAL, A.; RAPHAEL, B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 43 Suppl 1, p. S3–S18, jan. 2017.

BETARBET, U.; BLALOCK, T. W. Keloids: A Review of Etiology, Prevention, and Treatment. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 13, n. 2, p. 33–43, fev. 2020.

BI, M. et al. Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A Compared with Intralesional Injection of Corticosteroid for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research**, v. 25, p. 2950–2958, abr. 2019.

BIJLARD, E.; STELTENPOOL, S.; NIESSEN, F. B. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review. **Acta dermato-venereologica**, v. 95, n. 7, p. 778–782, set. 2015.

BOGGIO, R. F. et al. Effect of a calcium-channel blocker (verapamil) on the morphology, cytoskeleton and collagenase activity of human skin fibroblasts. **Burns : journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 37, n. 4, p. 616–625, jun. 2011.

- CHRISOSTOMIDIS, C. et al. Management of external ear keloids using form-pressure therapy. **Clinical and experimental dermatology**, v. 33, n. 3, p. 273–275, maio 2008.
- CORRÊA, P. M. et al. Treatment of keloids: a literature review. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Surgery**, v. 34, n. 3, p. 391–398, 2019a.
- CORRÊA, P. M. et al. Treatment of keloids: a literature review. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Surgery**, v. 34, n. 3, p. 391–398, 2019b.
- COSMAN, B. et al. THE SURGICAL TREATMENT OF KELOIDS. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 27, n. 4, 1961.
- DE OLIVEIRA JUNIOR, B. et al. Tratamento de queloides usando radioterapia pósoperatória com elétrons: Estudo comparativo e randomizado com dois esquemas. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 5, n. 1, p. 16–26, 2013.
- DOHI, T. et al. The Interplay of Mechanical Stress, Strain, and Stiffness at the Keloid Periphery Correlates with Increased Caveolin-1/ROCK Signaling and Scar Progression. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 144, n. 1, p. 58e–67e, jul. 2019.
- EPSTEIN, E. **Triamcinolone and keloids**. **The Western journal of medicine**, set. 1980.
- FANOUS, A. et al. Treatment of Keloid Scars with Botulinum Toxin Type A versus Triamcinolone in an Athymic Nude Mouse Model. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 143, n. 3, p. 760–767, mar. 2019.
- FORBAT, E.; ALI, F. R.; AL-NIAIMI, F. Treatment of keloid scars using light-, laser- and energy-based devices: a contemporary review of the literature. **Lasers in medical science**, v. 32, n. 9, p. 2145–2154, dez. 2017.
- GLASS, D. A. 2ND. Current Understanding of the Genetic Causes of Keloid Formation. **The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings**, v. 18, n. 2, p. S50–S53, out. 2017.
- GOLD, M. H. et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1--evaluating the evidence. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 40, n. 8, p. 817–824, ago. 2014a.
- GOLD, M. H. et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 40, n. 8, p. 825–831, ago. 2014b.
- GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F. DO; ARAÚJO, F. C. DE. [Why do men use health services less than women? Explanations by men with low versus higher education]. **Cadernos de saude publica**, v. 23, n. 3, p. 565–574, mar. 2007.
- HEPPT, M. V et al. Current Strategies in the Treatment of Scars and Keloids. **Facial plastic surgery : FPS**, v. 31, n. 4, p. 386–395, ago. 2015.

- HOCHMAN, B. et al. Distribuição de quelóide e cicatriz hipertrófica segundo fototipos de pele de Fitzpatrick. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 27, n. 2, p. 185–189, 2012.
- JAGDEO, J.; CARRUTHERS, A.; SMITH, K. C. New frontiers and clinical applications for botulinum neuromodulators. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 41 Suppl 1, p. S17-8, jan. 2015.
- Jl, J. et al. Ionizing irradiation inhibits keloid fibroblast cell proliferation and induces premature cellular senescence. **The Journal of dermatology**, v. 42, n. 1, p. 56–63, jan. 2015.
- JIANG, Z.-Y. et al. The Safety and Efficacy of Intralesional Verapamil Versus Intralesional Triamcinolone Acetonide for Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis. **Advances in skin & wound care**, v. 33, n. 4, p. 1–7, abr. 2020a.
- JIANG, Z.-Y. et al. Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Versus Combination of Triamcinolone with 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis. **Aesthetic plastic surgery**, v. 44, n. 5, p. 1859–1868, out. 2020b.
- JÚNIOR, B. et al. Estudo comparativo entre o tratamento radioterápico com elétrons e betaterapia, após cirurgia de quelóides. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 1, 2009.
- KIM, W. IL et al. The efficacy of bleomycin for treating keloid and hypertrophic scar: A systematic review and meta-analysis. **Journal of cosmetic dermatology**, abr. 2020.
- KIM, J. H.; KOO, J. M.; PARK, T. H. **Optimizing Radiotherapy for Keloids: A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities**. **Annals of plastic surgery** United States, jan. 2018.
- KIPRONO, S. K. et al. **Epidemiology of keloids in normally pigmented Africans and African people with albinism: population-based cross-sectional survey**. **The British journal of dermatology** England, set. 2015.
- KLOTZ, T. et al. Imiquimod to prevent keloid recurrence postexcision: A systematic review and meta-analysis. **Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 28, n. 1, p. 145–156, jan. 2020.
- LARANGER, R. et al. Analysis of Keloid Response to 5-Fluorouracil Treatment and Long-Term Prevention of Keloid Recurrence. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 143, n. 2, p. 490–494, fev. 2019.
- LEE, H. J.; JANG, Y. J. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 3, mar. 2018.
- LEE, S. Y.; PARK, J. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: treatment outcome and factors associated with occurrence and recurrence. **Annals of dermatology**, v. 27, n. 1, p. 53–58, fev. 2015.

- LI, Z.; JIN, Z. Comparative effect and safety of verapamil in keloid and hypertrophic scar treatment: a meta-analysis. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 12, p. 1635–1641, 2016.
- LIMMER, E. E.; GLASS, D. A. 2ND. A Review of Current Keloid Management: Mainstay Monotherapies and Emerging Approaches. **Dermatology and therapy**, v. 10, n. 5, p. 931–948, out. 2020.
- LIU, R. et al. Efficacy and safety of verapamil vs triamcinolone acetonide for keloids and hypertrophic scars: A systematic review and meta-analysis. **Dermatologic therapy**, p. e13564, maio 2020.
- MALTA, M. et al. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. **Revista de saude publica**, v. 44, n. 3, p. 559–565, jun. 2010.
- MANKOWSKI, P. et al. Optimizing Radiotherapy for Keloids: A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities. **Annals of plastic surgery**, v. 78, n. 4, p. 403–411, abr. 2017.
- MARTIN, M. S.; COLLAWN, S. S. Combination treatment of CO2 fractional laser, pulsed dye laser, and triamcinolone acetonide injection for refractory keloid scars on the upper back. **Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology**, v. 15, n. 3, p. 166–170, jun. 2013.
- MOREIRA, M. B. et al. Use of bleomycin in keloids and hypertrophic scars: A literature review. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 2, 2016.
- MUSTOE, T. A. et al. International clinical recommendations on scar management. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 110, n. 2, p. 560–571, ago. 2002.
- NICOLETIS, C.; CHASSAGNE, D. [Interstitial irradiation by iridium 192 in the prevention of recurrence after surgical excision of keloid cicatrices]. **Annales de chirurgie plastique**, v. 12, n. 3, p. 237–242, set. 1967.
- NOISHIKI, C.; HAYASAKA, Y.; OGAWA, R. Sex Differences in Keloidogenesis: An Analysis of 1659 Keloid Patients in Japan. **Dermatology and therapy**, v. 9, n. 4, p. 747–754, dez. 2019.
- NOR, N. M. et al. A Randomized, Single-Blind Trial of Clobetasol Propionate 0.05% Cream Under Silicone Dressing Occlusion Versus Intra-Lesional Triamcinolone for Treatment of Keloid. **Clinical drug investigation**, v. 37, n. 3, p. 295–301, mar. 2017.
- OGAWA, R. et al. Is radiation therapy for keloids acceptable? The risk of radiation-induced carcinogenesis. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 124, n. 4, p. 1196–1201, out. 2009.
- OGAWA, R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 125, n. 2, p. 557–568, fev. 2010.
- OGAWA, R. et al. The relationship between skin stretching/contraction and pathologic scarring: the important role of mechanical forces in keloid generation. **Wound repair and**

regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society, v. 20, n. 2, p. 149–157, 2012.

OGAWA, R. The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: A 2020 Update of the Algorithms Published 10 Years Ago. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 149, n. 1, p. 79e–94e, jan. 2022.

OOSTERHOFF, T. C. H. et al. Laser treatment of specific scar characteristics in hypertrophic scars and keloid: A systematic review. **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS**, v. 74, n. 1, p. 48–64, jan. 2021.

PARK, J. H.; CHUN, J. Y.; LEE, J. H. Laser-assisted topical corticosteroid delivery for the treatment of keloids. **Lasers in medical science**, v. 32, n. 3, p. 601–608, abr. 2017.

PARK, J.; KIM, Y.-C. Topical delivery of 5-fluorouracil-loaded carboxymethyl chitosan nanoparticles using microneedles for keloid treatment. **Drug delivery and translational research**, maio 2020.

PARK, T. H.; CHANG, C. H. **Keloid recurrence in pregnancy. Aesthetic plastic surgery** United States, out. 2012.

PINTO, L. F.; FREITAS, M. P. S. DE; FIGUEIREDO, A. W. S. DE. National Information and Population Survey Systems: selected contributions from the Ministry of Health and the IBGE for analysis of Brazilian state capitals over the past 30 years. **Ciencia & saude coletiva**, v. 23, n. 6, p. 1859–1870, jun. 2018.

REN, Y. et al. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. **International wound journal**, v. 14, n. 3, p. 480–487, jun. 2017.

SCHUCH, L. E. H. et al. Impact of fractional CO2 laser treatment on hypertrophic scars and keloids: a systematic review. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Sugery**, v. 34, n. 1, p. 137–143, 2019.

SEO, S. R. et al. Measurements of scar properties by SkinFibroMeter(®), SkinGlossMeter(®), and Mexameter(®) and comparison with Vancouver Scar Scale. **Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)**, v. 23, n. 3, p. 295–302, ago. 2017.

SERAG-ELDIN, Y. M. A. et al. Intralesional pentoxifylline, triamcinolone acetonide, and their combination for treatment of keloid scars. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 20, n. 10, p. 3330–3340, out. 2021.

SHIN, J. Y. et al. A Comparison of the Effectiveness of Triamcinolone and Radiation Therapy for Ear Keloids after Surgical Excision: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 137, n. 6, p. 1718–1725, jun. 2016.

SHIN, J. Y.; KIM, J. S. Could 5-Fluorouracil or Triamcinolone Be an Effective Treatment Option for Keloid After Surgical Excision? A Meta-Analysis. **Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 74, n. 5, p. 1055–1060, maio 2016.

SILVA, V. Z. D. A. et al. Evidences of autologous fat grafting for the treatment of keloids and hypertrophic scars. **Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)**, v. 62, n. 9, p. 862–866, dez. 2016.

SIOTOS, C. et al. Keloid Excision and Adjuvant Treatments: A Network Meta-analysis. **Annals of plastic surgery**, v. 83, n. 2, p. 154–162, ago. 2019.

SON, D.; HARIJAN, A. Overview of surgical scar prevention and management. **Journal of Korean medical science**, v. 29, n. 6, p. 751–757, jun. 2014.

SUETAKE, T. et al. Functional analyses of the stratum corneum in scars. Sequential studies after injury and comparison among keloids, hypertrophic scars, and atrophic scars. **Archives of dermatology**, v. 132, n. 12, p. 1453–1458, dez. 1996.

SUN, P. et al. The Efficacy of Drug Injection in the Treatment of Pathological Scar: A Network Meta-analysis. **Aesthetic plastic surgery**, v. 45, n. 2, p. 791–805, abr. 2021.

TAN, A.; MARTINEZ LUNA, O.; GLASS, D. A. 2ND. Pentoxifylline for the Prevention of Postsurgical Keloid Recurrence. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 46, n. 10, p. 1353–1356, out. 2020.

TRISLIANA PERDANASARI, A. et al. Intralesional injection treatment of hypertrophic scars and keloids: a systematic review regarding outcomes. **Burns & trauma**, v. 3, p. 14, 2015.

TRUONG, K.; PRASIDHA, I.; WAIN, T. A systematic review of randomised controlled trials investigating laser assisted drug delivery for the treatment of keloid and hypertrophic scars. **Lasers in medical science**, mar. 2021.

VAN DEN BRENK, H. A.; MINTY, C. C. Radiation in the management of keloids and hypertrophic scars. **The British journal of surgery**, v. 47, p. 595–605, maio 1960.

VAN LEEUWEN, M. C. E. et al. Surgical Excision with Adjuvant Irradiation for Treatment of Keloid Scars: A Systematic Review. **Plastic and reconstructive surgery. Global open**, v. 3, n. 7, p. e440, jul. 2015.

WALSH, J.; MORELLI, J.; PARRISH, J. A. Laser-tissue interactions and their clinical applications. **Current problems in dermatology**, v. 15, p. 94–110, 1986.

WANG, J. C.; FORT, C. L.; HOM, D. B. Location Propensity for Keloids in the Head and Neck. **Facial plastic surgery & aesthetic medicine**, jun. 2020.

WANG, P.-H. et al. Wound healing. **Journal of the Chinese Medical Association : JCMA**, v. 81, n. 2, p. 94–101, fev. 2018.

WANG, X.-Q. et al. A review of the effectiveness of antimitotic drug injections for hypertrophic scars and keloids. **Annals of plastic surgery**, v. 63, n. 6, p. 688–692, dez. 2009.

WOLFRAM, D. et al. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 35, n. 2, p. 171–181, fev. 2009.

WONG, T.-S. et al. The Efficacy of Triamcinolone Acetonide in Keloid Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. **Frontiers in medicine**, v. 3, p. 71, 2016.

XU, J. et al. Radiation Therapy in Keloids Treatment: History, Strategy, Effectiveness, and Complication. **Chinese medical journal**, v. 130, n. 14, p. 1715–1721, jul. 2017.

ZALESKI-LARSEN, L. A.; FABI, S. G. Laser-Assisted Drug Delivery. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 42, n. 8, p. 919–931, ago. 2016.

ZOUBOULIS, V. A.; ZOUBOULIS, C. C. A novel experimental model for studying efficacy of cryosurgery in keloids. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 34, n. 8, p. 1851–1854, ago. 2020.

9. ANEXOS

Anexo I

FICHA DE COLETA DE DADOS

1. NOME: _____
2. RG UNESP: _____
3. IDADE DURANTE RADIOTERAPIA: _____ anos
4. SEXO: () Masculino () Feminino
5. GRAU DE INSTRUÇÃO: () Analfabeto () Ensino fundamental I () Ensino fundamental II () Ensino médio () Ensino superior () Sem informação
6. RAÇA: () Branca () Parda () Amarela () Negra () Indígena () Sem informação
7. ANO DA RADIOTERAPIA: _____
8. CIDADE DE ORIGEM: _____
9. FATOR PRECIPITANTE DO QUELÓIDE:
() Acne () Brinco () Espontâneo () Ferimento corto-contuso () Foliculite () Incisão
() Mordedura () Queimadura () Tumor () "Verruga" () Sem informação
10. LOCAL DO QUELOIDE: () Cabeça/face () Pescoço () Orelha () Ombro ()
Membros superiores () Esterno () Tórax/dorso () Mama () Abdome/pelve ()
Membros inferiores () Outro _____
11. TEMPO DE TRATAMENTO (EM DIAS): _____
12. ESPECIALIDADE DO ENCAMINHAMENTO: () Cirurgia Plástica ()
Otorrinolaringologia/Cirurgia de Cabeça e Pescoço () Dermatologia () Outros:

13. TRATAMENTO PRÉVIO: () Sim () Não () Sem informação
14. TRATAMENTO COMPLETO: () Sim () Não
15. DOSE TOTAL: _____
16. NÚMERO DE SESSÕES: _____

10. APÊNDICES

Entre outras análises que foram feitas, observamos que a frequência de completar ou não o tratamento não foi homogênea entre os 4 anos estudados (tabela 12).

Tabela 12- Distribuição de frequências dos pacientes segundo se completou ou não o tratamento e ano

Ano	Completou		
	Não	Sim	Total
2015	11	39	50
	22%	78%	100%
2016	8	68	76
	10,5%	89,5%	100%
2017	5	61	66
	7,6%	92,4%	100%
2018	4	73	77
	5,2%	94,8%	100%
Total	28	241	269
	10,4%	89,6%	100%

p=0,02

Correlacionando o sexo e a raça dos pacientes, não observamos diferença entre as proporções (tabela 13).

Tabela 13- Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e raça

Raça	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Amarela	3	-	3
	100%	0,0	100%
Branca	144	68	212
	67,9%	32,1%	100%
Parda	8	2	10
	80%	20%	100%
Preta	18	9	27
	66,7%	33,3%	100%
SI	16	1	17
	94,1%	5,9%	100%
Total	189	80	269
	70,3%	29,7%	100%

p=0,13; SI: Sem Informação

A distribuição das causas (etiologias) da formação de queloides segundo o sexo não foi homogênea (tabela 14).

Tabela 14- Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e causa

Causa	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Acne	2	3	5
	40%	60%	100%
Brinco	18	14	32
	56,3%	43,8%	100%
Espontâneo	1	-	1
	100%	0,0	100%
FCC	3	4	7
	42,9%	57,1%	100%
Foliculite	-	2	2
	0,0	100%	100%
Incisão	119	13	132
	90,2%	9,8%	100%
Mordedura	2	-	2
	100%	0,0	100%
Queimadura	-	3	3
	0,0	100%	100%
Sem Informação	43	38	81
	53,1%	46,9%	100%
Tumor	1	2	3
	33,3%	66,7%	100%
Verruga	-	1	1
	0,0	100%	100%
Total	189	80	269
	70,3%	29,7%	100%

p<0,0001; FCC: Ferimento Corto-Contuso

Avaliando a distribuição do sexo dos pacientes segundo a localização, também não tivemos uma amostra homogênea (tabela 15).

Tabela 15- Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e localização

Localização	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Abdome	61	-	61
	100%	0,0	100%
Axila	2	-	2
	100%	0,0	100%
Bacia	2	-	2
	100%	0,0	100%
Braço	5	1	6
	83,3%	16,7%	100%
Coxa	1	-	1
	100%	0,0	100%
Dorso	2	3	5
	40%	60%	100%
Esterno	3	3	6
	50%	50%	100%
Face	2	1	3
	66,7%	33,3%	100%
Inguinal	1	2	3
	33,3%	66,7%	100%
Lábio	1	-	1
	100%	0,0	100%
Lóbulo	7	5	12
	58,3%	41,7%	100%
Mama	56	8	64
	87,5%	12,5%	100%
Mão	-	1	1
	0,0	100%	100%
Ombro	5	-	5
	100%	0,0	100%
Orelha	31	45	76
	40,8%	59,2%	100%
Perna	1	-	1
	100%	0,0	100%
Pescoço	3	6	9
	33,3%	66,7%	100%
Punho	1	-	1
	100%	0,0	100%
Tórax	5	5	10
	50%	50%	100%
Total	189	80	269
	70,3%	29,7%	100%

p<0,0001

A relação dos pacientes segundo sexo e a realização de tratamentos prévios para queiloide não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as proporções (tabela 16).

Tabela 16- Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e tratamento prévio

Tratamento prévio	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Não	28	13	41
	68,3%	31,7%	100%
Sem informação	85	26	111
	76,6%	23,4%	100%
Sim	76	41	117
	65%	35%	100%
Total	189	80	269
	70,3%	29,7%	100%

p=0,15

Na avaliação do sexo do paciente e sua cidade de origem, também não tivemos uma distribuição homogênea (tabela 17).

Tabela 17- Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e cidade

Cidade	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Aguai	1	4	5
	20%	80%	100%
Agudos	6	-	6
	100%	0,0	100%
Americana	1	-	1
	100%	0,0	100%
Anhembi	1	-	1
	100%	0,0	100%
Avaré	4	6	10
	40%	60%	100%
Bariri	1	-	1
	100%	0,0	100%
Bauru	56	1	57
	98,2%	1,8%	100%
Botucatu	50	42	92
	54,3%	45,7%	100%
Ibitinga	4	-	4
	100%	0,0	100%
Itapuí	6	-	6
	100%	0,0	100%
Itu	2	3	5
	40%	60%	100%
Jaú	23	9	32
	71,9%	28,1%	100%
Lençóis Paulista	1	-	1
	100%	0,0	100%
Mineiros do Tietê	2	-	2
	100%	0,0	100%
Porangaba	2	-	2
	100%	0,0	100%
Sem Informação	29	13	42
	69%	31%	100%
Taquarituba	-	2	2
	0,0	100%	100%
Total	189	80	269
	70,3%	29,7%	100%

p<0,0001

Na avaliação do sexo do paciente e a especialidade que o encaminhou para avaliação radioterápica, também não tivemos uma distribuição homogênea (tabela 18).

Tabela 18- Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e especialidade

Especialidade	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
CCP	4	6	10
	40%	60%	100%
Cirurgia Plástica	134	36	170
	78,8%	21,2%	100%
Dermatologia	15	17	32
	46,9%	53,1%	100%
Mastologia	1	-	1
	100%	0,0	100%
Sem Informação	35	21	56
	62,5%	37,5%	100%
Total	189	80	269
	70,3%	29,7%	100%

$p < 0,001$

Não tivemos uma distribuição homogênea ao avaliar o sexo em relação a escolaridade dos pacientes (tabela 19).

Tabela 19- Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo e escolaridade

Escolaridade	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Fundamental1	3	3	6
	50%	50%	100%
Fundamental2	27	13	40
	67,5%	32,5%	100%
Médio	66	37	103
	64,1%	35,9%	100%
Não alfabetizada	1	8	9
	11,1%	88,9%	100%
Sem Informação	29	3	32
	90,6%	9,4%	100%
Superior	63	16	79
	79,8%	20,3%	100%
Total	189	80	269
	70,3%	29,7%	100,0%

$p < 0,0001$

Por fim, outra avaliação interessante foi o fato de as pacientes mulheres apresentarem maior média de idade que os homens, com um número maior de

dose de radiação recebida e por conseguinte maior número de aplicações, porém em um tempo total de tratamento semelhante ao dos homens (tabela 20).

Tabela 20- Média e desvio-padrão referentes às variáveis idade, dose, número de aplicações e tempo de tratamento de acordo com o sexo

	Sexo		p
	Masculino	Feminino	
Idade (em anos)	24,9	34,2	<0,0001
	10,5	10,7	
Doses	3417,5	3664,0	0,03
	1030,8	759,4	
No. De aplicações	17,0	18,3	0,02
	5,2	3,9	
Tempo (em dias)	43,6	45,2	0,56
	22,3	18,1	