



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

Vitória Mariah Giriboni

Eficácia das terapias adjuvantes na redução de recidivas de queloide pós-cirurgia: visão geral das revisões sistemáticas (*overview of reviews*)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *Campus* de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Assoc. Luciana P. F. Abbade

Botucatu 2026

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



VITÓRIA MARIAH GIRIBONI

**Eficácia das terapias adjuvantes na redução de recidivas de queiloide pós-
cirurgia: visão geral das revisões sistemáticas (*overview of reviews*)**

Orientadora: Profa. Assoc. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Coorientadora: Priscila Neri Lacerda

Botucatu, SP

2026

G525e	Giriboni, Vitória Mariah Eficácia das terapias adjuvantes na redução de recidivas de queiloide pós-cirurgia: visão geral das revisões sistemáticas (overview of reviews) / Vitória Mariah Giriboni. -- Botucatu, 2026 107 f. Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientadora: Luciana Patrícia Fernandes Abbade Coorientadora: Priscilia Neri Lacerda 1. Dermatologia. 2. Queiloide. 3. Revisão. 4. Tratamento adjuvante. 5. Recidiva. I. Título.
-------	---

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE VITÓRIA MARIAH GIRIBONI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 26 de fevereiro de 2026, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de VITÓRIA MARIAH GIRIBONI, intitulada "Eficácia das terapias adjuvantes na redução de recidivas de queiloide pós-cirurgia: visão geral das revisões sistemáticas (overview of reviews)

". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. LUCIANA PATRICIA FERNANDES ABBADE (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Prof. Dr. GABRIEL PERES (Participação Virtual) do(a) Vera Cruz Hospital / Campinas-SP, Profa. Dra. GISELE VIANA DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Profa. Dra. LUCIANA PATRICIA FERNANDES ABBADE

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida, saúde e pela força que me sustentou em todos os momentos desta caminhada, mesmo quando o desânimo me alcançava e eu recorria a Ele.

À minha orientadora, Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade, pela condução firme e pelo suporte constante. Mas, acima de tudo, agradeço pela pessoa extraordinária que é: humana, generosa, sempre acolhedora e com conselhos sábios, sendo para mim um verdadeiro exemplo de vida. Obrigada por acreditar em mim e por construirmos juntas esta trajetória.

Ao lado dela, também pude contar, ao longo do caminho, com meus grandes mestres Dermatologistas, pelos quais tenho profunda admiração e gratidão. Durante toda a minha formação — desde a graduação e até antes, quando ainda adolescente fui paciente — vocês foram minha inspiração. Hoje, almejo oferecer aos pacientes a mesma medicina de excelência e humana que me ensinaram.

À Dra. Priscila Neri, que, mesmo diante da distância física e em um momento único de sua vida, com o nascimento de sua primeira filha, esteve presente em todas as reuniões e contribuições para nosso estudo.

Aos meus pacientes, que me tornam uma profissional melhor a cada consulta e que me motivaram a realizar este estudo. Espero poder sempre retribuir a vocês, oferecendo o melhor tratamento, com excelência técnica e cuidado humano.

Ao Departamento de Dermatologia da UNESP, pelo suporte constante do Marco e da Sarah para sanar quaisquer dúvidas burocráticas.

Aos meus pais, por me ensinarem, através de sua determinação e valores, que o caminho para a realização pessoal e profissional é construído com trabalho, ética e perseverança.

Às minhas irmãs, por serem exemplos de dedicação desde minha infância e por compartilharem momentos especiais sempre que nos reencontramos, apesar da distância.

Por fim, minha eterna gratidão a todos que, com gestos pequenos ou grandes, me ofereceram apoio, paciência e carinho. Este trabalho é também fruto de cada palavra, abraço e incentivo recebido ao longo deste caminho.

RESUMO

Introdução: O manejo dos queloides representa um desafio devido à alta taxa de recidiva e ao grande impacto na qualidade de vida. O objetivo desta revisão é realizar a síntese das evidências e da qualidade metodológica das revisões sistemáticas (RS) que avaliaram as terapias adjuvantes para redução de recidiva dos queloides após procedimento cirúrgico.

Método: Foi realizada uma *overview of reviews*, com registro na PROSPERO. A busca sistemática na literatura científica foi até janeiro de 2026 para identificar as RS nas bases de dados PubMed, LILACS, EMBASE, SCOPUS e COCHRANE. A avaliação do risco de viés das RS foi pela ferramenta ROBIS e a qualidade metodológica pelo AMSTAR-2.

Resultados: Foram incluídas 24 RS publicadas entre 2005 e 2026. Apenas três realizaram meta-análises comparativas e duas network metanálises. Radioterapia (RT) adjuvante à cirurgia foi avaliada em 19 RS e apresentou taxas de recidivas inferiores a 20% na maioria das revisões. A corticoterapia intralesional (CIL) foi avaliada em 11 RS e apresentou taxas de recidiva variáveis (6% a 46%). Outras terapias adjuvantes foram avaliadas como terapia compressiva, 5-fluoracil intralesional, imiquimode tópico entre outras, com taxas de recidivas variáveis. Pelo ROBIS, a maioria das RS apresentaram alto risco de viés e a qualidade metodológica criticamente baixa. **Conclusão:** Esta overview demonstrou que a utilização de terapias adjuvantes, principalmente a RT e CIL pós-cirurgia, promove uma redução nas taxas de recidiva quando comparada à cirurgia isolada. Entretanto, a certeza desses achados é substancialmente limitada pela baixa qualidade metodológica e alto risco de viés da maioria das RS incluídas.

Palavras-chave: Queloide, Cirurgia, Terapia combinada, Recidiva, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Background: The management of keloids remains challenging due to high recurrence rates and their significant impact on quality of life. The aim of this review was to synthesize the evidence and assess the methodological quality of systematic reviews (SRs) evaluating adjuvant therapies for reducing keloid recurrence following surgical excision.

Methods: An overview of reviews was conducted and registered in PROSPERO. A systematic search of the scientific literature was performed through January 2026 to identify SRs in the PubMed, LILACS, EMBASE, SCOPUS, and Cochrane databases. Risk of bias was assessed using the ROBIS tool, and methodological quality was evaluated using AMSTAR-2.

Results: Twenty-four SRs published between 2005 and 2026 were included. Only three performed comparative meta-analyses and two conducted network meta-analyses. Adjuvant radiotherapy (RT) following surgery was evaluated in 19 SRs and showed recurrence rates below 20% in most reviews. Intralesional corticosteroid therapy (ICT) was assessed in 11 SRs and demonstrated variable recurrence rates (6% to 46%). Other adjuvant therapies, including compression therapy, intralesional 5-fluorouracil, and topical imiquimod, were also evaluated, with heterogeneous recurrence rates reported. According to ROBIS, most SRs were judged to have a high risk of bias, and their methodological quality was rated as critically low by AMSTAR-2.

Conclusion: This overview demonstrated that the use of adjuvant therapies—particularly postoperative RT and ICT—reduces recurrence rates compared with surgery alone. However, the certainty of these findings is substantially limited by the low methodological quality and high risk of bias of most included SRs.

Keywords: Keloid, Surgery, Combined Modality Therapy, Recurrence, Systematic Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fases da cicatrização.	14
Figura 2 - Adolescente do sexo masculino com cicatrizes hipertróficas na região torácica anterior após acne.	15
Figura 3 - A- Paciente com quelóide na região do ombro direito. B- Paciente com quelóide no pavilhão auricular esquerdo.	16
Figura 4 - Adolescente do sexo masculino com cicatrizes hipertróficas e quelóides na região deltoide pós acne.	17
Figura 5 - Corte histológico de quelóide corado por hematoxilina e eosina (HE: 100x), evidenciando feixes espessos e hialinizados de colágeno dispostos de forma desorganizada na derme, com padrão em redemoinho, associados a fibroblastos fusiformes dispersos e discreto infiltrado inflamatório intersticial.	17
Figura 6 - Representação esquemática dos principais fatores na patogênese do quelóide.	24
Figura 7 - A- Quelóide na região mandibular; B- Dentro de 72 horas após exérese cirúrgica utilizado esquema de radioterapia de 16 frações, dose total de 32Gy com elétrons de energia 4Mev, produzidos por um Acelerador Linear 2100 C (Varian, USA).	28

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1 - Mediadores e mecanismos envolvidos na fisiopatogenia dos queloides.....	22
---	----

ARTIGO CIENTÍFICO

Tabela 1 - Características gerais das revisões sistemáticas de terapias adjuvantes à cirurgia de queloides incluídas em ordem cronológica crescente (n=24).....	50
Tabela 2 - Risco de viés das 24 revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta ROBIS.	53
Tabela 3 - Qualidade metodológica das 24 revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta AMSTAR-2.	55
Tabela 4 - Sumário das taxas e tempo de recidiva e duração de acompanhamento relatadas nas revisões sistemáticas em ordem cronológica crescente (n=24).	65
Tabela 5 - Revisões sistemáticas (n=11) que reportaram eventos adversos relacionados às terapias adjuvantes à exérese cirúrgica para tratamento de queloides.	73

LISTA DE FLUOXUGRAMA

Fluxograma 1 - Fluxograma de revisão sistemática e metanálise.	48
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ADSCs	Células-tronco derivadas do tecido adiposo (Adipose-Derived Stem Cells)
AKT	Proteína Quinase B (Protein Kinase B)
AMSTAR-2	Ferramenta de Avaliação da Qualidade Metodológica de Revisões Sistemáticas 2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2)
ASAP	Avaliação, Amolecimento, Aplicação e Pigmentação (Assessment, Softening, Application, Pigmentation)
BED	Dose Biologicamente Efetiva (Biologically Effective Dose)
bFGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos Básico (Basic Fibroblast Growth Factor)
CCR / CXCR	Receptores de Quimiocinas CC/CXC (CC/CXC Chemokine Receptor)
CI	Intervalo de Confiança (Confidence Interval)
CIL	Corticoterapia Intralesional (Intralesional Corticosteroid Therapy)
COCHRANE	Biblioteca Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews)
CXCL	Ligante de Quimiocina CXC (CXC Chemokine Ligand)
DLQI	Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (Dermatology Life Quality Index)
ECR	Ensaio Clínico Randomizado (Randomized Controlled Trial)
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico (Epidermal Growth Factor)
EMBASE	Base de Dados Excerpta Medica (Excerpta Medica Database)
EMT	Transição Epitélio-Mesênquima (Epithelial-Mesenchymal Transition)
GRADE	Classificação da Qualidade da Evidência e Força de Recomendação (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations)
Gy	Gray
HIF-1	Fator Induzível por Hipóxia 1 (Hypoxia-Inducible Factor 1)
HRQoL	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (Health-Related Quality of Life)
IL	Interleucina (Interleukin)
JAK	Janus Quinase (Janus Kinase)
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (Mitogen-Activated Protein Kinase)
MEC	Matriz Extracelular (Extracellular Matrix)
MMP	Metaloproteinase da Matriz (Matrix Metalloproteinase)
PDL	Laser de Corante Pulsado (Pulsed Dye Laser)
PGE2	Prostaglandina E2 (Prostaglandin E2)
PI3K	Fosfatidilinositol-3-Quinase (Phosphoinositide 3-kinase)
POSAS	Escala de Avaliação da Cicatriz pelo Paciente e Observador (Patient and Observer Scar Assessment Scale)
PRISMA	Itens Preferenciais para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (Preferred

Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

PRP	Plasma Rico em Plaquetas (Platelet-Rich Plasma)
PROSPERO	Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (International Prospective Register of Systematic Reviews)
RCT	Ensaio Clínico Randomizado (Randomized Controlled Trial)
ROBIS	Ferramenta para Avaliação do Risco de Viés em Revisões Sistemáticas (Risk of Bias in Systematic Reviews)
RR	Risco Relativo (Risk Ratio)
RS	Revisão Sistemática (Systematic Review)
RT	Radioterapia (Radiotherapy)
SCAR-Q	Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida em Cicatrizes (Scar Quality of Life Instrument)
Smad	Proteínas sinalizadoras intracelulares da superfamília TGF- β (Small Mothers Against Decapentaplegic)
STAT	Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição (Signal Transducer and Activator of Transcription)
TAC	Triancinolona Acetonida (Triamcinolone Acetonide)
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador Beta (Transforming Growth Factor Beta)
TIMP	Inibidor Tecidual de Metaloproteinase (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases)
UI	Unidade Internacional (International Unit)
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor)
VSS	Escala de Cicatriz de Vancouver (Vancouver Scar Scale)
Wnt	Via de sinalização Wnt (Wingless-related Integration Site)
YAP/TAZ	Proteínas efectoras da via Hippo (Yes-associated protein / Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif)

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FLUOXUGRAMA.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
I. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
II. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
III. ARTIGO CIENTÍFICO	44
1. INTRODUÇÃO	45
2. MÉTODOS	46
2.1. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	47
2.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA	48
2.3. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	48
2.4. EXTRAÇÃO DE DADOS	49
2.5. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS	49
2.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS.....	50
2.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	51
3. RESULTADOS	51
3.1. PESQUISA DA LITERATURA	51
3.2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS	52
3.3 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICA INCLUÍDAS	57
3.4. RESULTADOS DAS TAXAS DE RECIDIVA DAS TERAPIAS ADJUVANTES À CIRURGIA..	60
3.4.1 Radioterapia adjuvante à cirurgia	60
3.4.2. Corticoterapia intralesional adjuvante à cirurgia	62
3.4.4. Terapia compressiva adjuvante a cirurgia	63
3.4.5. 5-Fluoracil intralesional adjuvante a cirurgia.....	64
3.4.6. Verapamil adjuvante a cirurgia.....	65
3.4.7. Imiquimode tópico adjuvante a cirurgia	66
3.4.8. Gel de silicone adjuvante a cirurgia	66
3.4.9. Interferon 2-beta intralesional adjuvante a cirurgia.....	67

3.4.10. Mitomicina C adjuvante a cirurgia.....	68
3.4.11. Oxigenioterapia hiperbárica (OHB) adjuvante a cirurgia	68
3.5. EVENTOS ADVERSOS RELATADOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	76
4. DISCUSSÃO	78
5. CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
ANEXOS.....	89
ANEXO I. ESTRATÉGIA DE BUSCA COMPLETA	89
ANEXO II. ROBIS.....	94
ANEXO III. AMSTAR-2.....	101
ANEXO IV. CEP	105
ANEXO V	106

I. REVISÃO DA LITERATURA

QUELOIDES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOGENIA E TRATAMENTO

1. INTRODUÇÃO

Após um trauma na derme, sucede-se a fase de cicatrização da ferida que envolve a hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento (Figura 1).¹ No processo de cicatrização normal nas fases de proliferação e remodelamento há um equilíbrio entre produção e degradação da matriz extracelular, que envolve uma interação complexa de diversos tipos celulares, incluindo fibroblastos, células inflamatórias e células endoteliais. A resposta inflamatória inicial, caracterizada pela infiltração de neutrófilos e macrófagos, desempenha um papel crucial na remoção de detritos celulares e na liberação de fatores de crescimento que estimulam a proliferação de fibroblastos.^{2,3,4}

Entretanto, quando não há uma resposta fisiológica adequada de reparo, ou seja, quando há um desequilíbrio entre “catabolismo” e “anabolismo” do colágeno depositado, cicatrizes hipertróficas ou queloides são desenvolvidos.^{5,6}

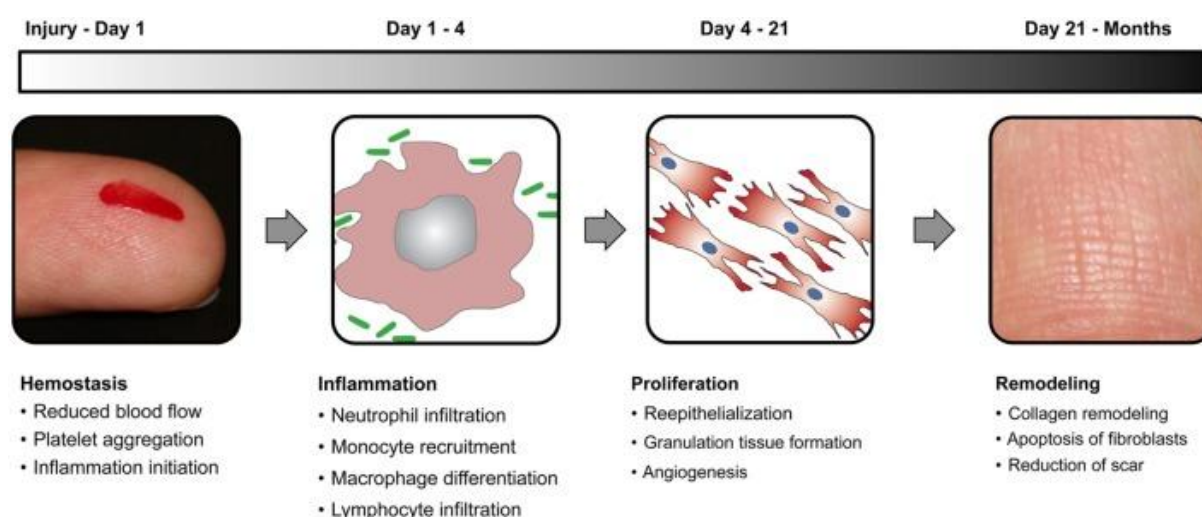


Figura 1 - Fases da cicatrização. Fonte: Das S, and Baker AB (2016).¹

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Existem diferenças clínicas e fisiopatogênicas entre queloides e cicatrizes hipertróficas. Geralmente, a cicatriz hipertrófica caracteriza-se por ser firme, elevada e restrita ao local da lesão (Figura 2), podendo ser ocasionalmente sintomática e, surge mais precocemente após ao trauma em comparação aos queloides, manifestando-se entre um a dois meses, enquanto os queloides tendem a aparecer de três a seis meses após o trauma. As cicatrizes hipertróficas caracterizam-se por um padrão temporal específico de desenvolvimento e regressão espontânea. Tipicamente, essas cicatrizes se desenvolvem entre 3 a 6 meses após a lesão inicial, sendo que aos 3 meses já é possível observar a formação de cicatrizes hipertróficas em parte dos pacientes. O aspecto mais relevante dessa condição é sua tendência à regressão espontânea, que geralmente ocorre em torno de 18 meses após o surgimento. Estudos de acompanhamento longitudinal demonstram que, em pacientes seguidos por 2 anos, cerca de 62% desenvolvem cicatrizes hipertróficas durante esse período, porém muitas dessas cicatrizes regredem naturalmente, deixando de apresentar características hipertróficas ao final do acompanhamento, o que reforça a natureza autolimitada dessa condição cicatricial.⁷



Figura 2 - Adolescente do sexo masculino com cicatrizes hipertróficas na região torácica anterior após acne. Fonte: Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Os queloides são lesões polimórficas que ultrapassam a barreira da lesão cutânea (Figura 3) diferentemente das cicatrizes hipertróficas, e por isso o termo “doença queloidiana” tem sido cada vez mais empregado em vez de “cicatriz queloidiana” e traz consigo a ideia de que se trata de uma doença crônica e progressiva.⁷

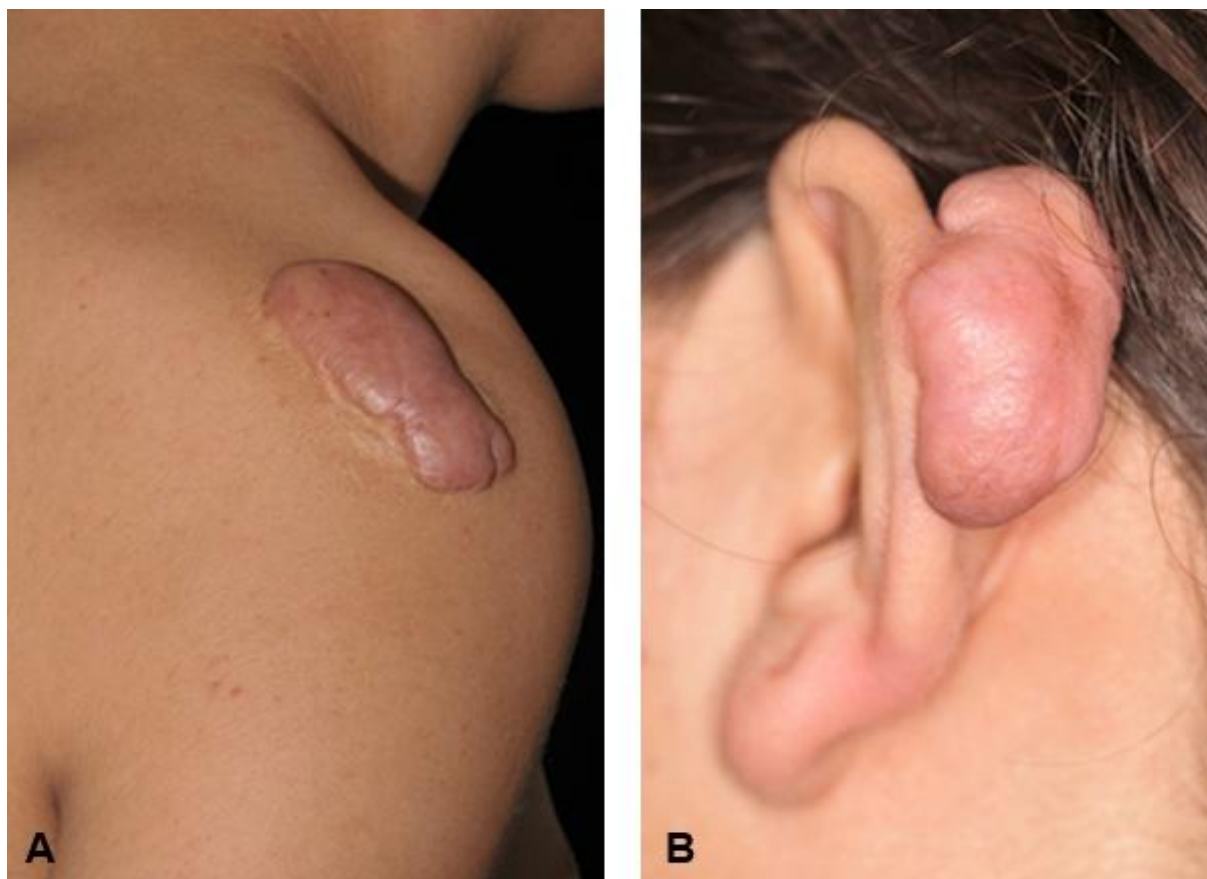


Figura 3 - A- Paciente com queloide na região do ombro direito. B- Paciente com queloide na hélice da orelha esquerda. Fonte: Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

Alguns autores sugerem que cicatrizes hipertróficas e queloides diferem em sua natureza biológica, considerando que as primeiras contêm miofibroblastos expressando actina de músculo liso (α -SMA), característica que, teoricamente, não seria observada em queloides. Entretanto, ambas as entidades podem coexistir em um mesmo indivíduo e apresentar formas intermediárias (Figura 4). Além disso, queloides verdadeiros também podem incluir uma quantidade expressiva de miofibroblastos.²

A análise histopatológica isolada apresenta limitações importantes na

distinção entre cicatrizes hipertróficas e queloides, principalmente devido à significativa sobreposição de características entre essas entidades. Achados previamente considerados diferenciadores, como a presença de nódulos dérmicos e a expressão de α -SMA, já foram demonstrados em ambos os tipos de cicatriz, reduzindo sua especificidade diagnóstica. Além disso, embora o colágeno queloidiano seja frequentemente descrito como um marcador característico dos queloides, sua presença não é universal, podendo estar ausente em alguns casos e, ocasionalmente, ser identificado em cicatrizes hipertróficas. Soma-se a isso o fato de que as diferenças histopatológicas observadas são predominantemente quantitativas, e não qualitativas, o que dificulta o estabelecimento de critérios objetivos e reproduzíveis para distinção definitiva entre essas lesões. Dessa forma, conforme destacado na literatura, a distinção entre cicatriz hipertrófica e quelóide baseia-se principalmente em critérios clínicos, especialmente no padrão de crescimento e comportamento evolutivo da lesão, sendo a histopatologia considerada apenas um método complementar na avaliação diagnóstica⁹ (Figura 5).



Figura 4 - Adolescente do sexo masculino com queloides em diferentes fases na região deltoide pós acne. Fonte: Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

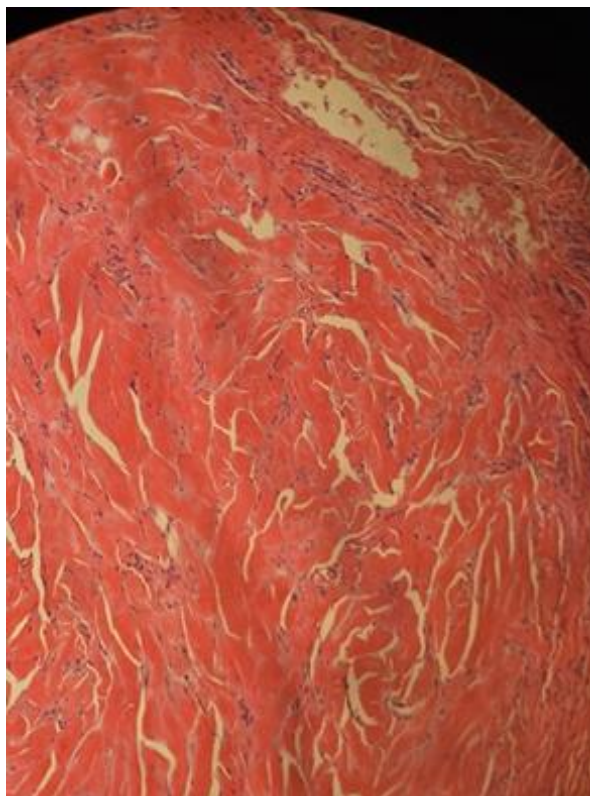


Figura 5 - Corte histológico de quelóide corado por hematoxilina e eosina (HE: **100x**), evidenciando feixes espessos e hialinizados de colágeno dispostos de forma desorganizada na derme, com padrão em redemoinho, associados a fibroblastos fusiformes dispersos e discreto infiltrado inflamatório intersticial. Imagem própria dos autores.

2.1. QUALIDADE DE VIDA

Os queloides não são apenas um problema estético, mas uma condição cutânea frequentemente acompanhada de sintomas desconfortáveis e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Entre os sintomas mais frequentemente relatados estão o prurido, a dor, a sensação de tensão e a hipersensibilidade local, os quais variam em intensidade e frequência.⁸

Kim et al.⁸ conduziram um estudo com 60 pacientes submetidos a intervenção terapêutica para queloides, no qual observaram-se reduções significativas nos níveis de dor e prurido, acompanhadas por melhorias substanciais nos três domínios avaliados pelo SCAR-Q — instrumento validado de medidas de desfechos autorreferidos relacionados à cicatriz, cuja escala varia de 0 a 100, com escores mais elevados representando melhor qualidade de vida. Os escores médios de aparência aumentaram de 26,5 [22,3] para 73,4 [23,0] ($p < 0,001$); os sintomas, de 44,0 [15,7] para 81,4 [16,7] ($p < 0,001$); e o impacto psicossocial, de 27,7 [30,7] para

82,6 [26,3] ($p < 0,001$).

Os sintomas físicos, como dor e prurido, estão fortemente associados aos domínios mentais e emocionais dos instrumentos que avaliam qualidade de vida relacionada à saúde (Health-Related Quality of Life – HRQoL) em indivíduos com queloides, apresentando maior intensidade e persistência quando comparados a outros tipos de cicatrizes.⁹

O prurido em queloides parece ser mediado por mecanismos complexos que envolvem a ativação de mastócitos, liberação de histamina, neuropeptídeos (como a substância P) e citocinas pruritogênicas. A interação entre os sistemas nervoso e imune na derme queloidiana contribui para a perpetuação do sintoma e para o sofrimento contínuo do paciente, mesmo após tratamento cirúrgico ou medicamentoso.¹⁰

Aproximadamente 75% dos pacientes com queloides em regiões expostas, como face, pescoço e membros superiores, procuram ativamente intervenções terapêuticas, comparado a apenas 40% daqueles com lesões em áreas cobertas. Os pacientes relatam impactos substanciais na autoestima, interações sociais e oportunidades profissionais, especialmente quando as cicatrizes são facilmente perceptíveis. O estigma social e a preocupação estética motivam não apenas a busca inicial por tratamento, mas também maior adesão às terapias propostas e maior disposição para submeter-se a procedimentos invasivos, evidenciando como a visibilidade das lesões amplifica o sofrimento psicológico e a necessidade de intervenção médica especializada.¹³

Dessa forma, queloides vão além de uma alteração morfológica da pele e devem ser reconhecidos como uma condição dermatológica com repercussões funcionais, emocionais e sociais relevantes, o que reforça a importância da abordagem multidisciplinar e centrada no paciente para seu manejo adequado. O sintoma de prurido é frequentemente ignorado pelos dermatologistas, e os tratamentos geralmente se concentram principalmente na aparência macroscópica da cicatriz.¹⁰

3. EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia dos queloides é fortemente influenciada por fatores genéticos e étnicos, com maior acometimento em indivíduos de pele mais escura, como negros, asiáticos e hispânicos, e menor incidência em caucasianos. A prevalência

apresenta ampla variação geográfica, podendo ser inferior a 0,1% em populações europeias e alcançar até 16% em países africanos. Em nações como Brasil e Estados Unidos, embora não haja dados precisos de prevalência, observa-se risco significativamente aumentado em indivíduos com ascendência africana, estimado em até 20 vezes quando comparado a caucasianos. No Brasil, a elevada miscigenação populacional contribui para grande diversidade de fototipos cutâneos, o que se associa a uma maior frequência e variabilidade na apresentação clínica dos queloides.¹⁴

Além da predisposição genética, a idade e a localização anatômica também contribuem para o desenvolvimento dos queloides. Podem ocorrer em qualquer região do corpo, com exceção das membranas mucosas, sendo mais frequentes em áreas específicas, como lóbulos das orelhas, esterno, região deltoide e abaixo do umbigo (área púbica). Sua incidência é maior na segunda e terceira décadas de vida, e lesões em adultos jovens tendem a gerar queloides mais graves do que aqueles observados em indivíduos idosos.¹²

Condições inflamatórias sistêmicas, como hipertensão arterial, deficiência de vitamina D e dermatite atópica, assim como fatores hormonais característicos de fases como a puberdade e a gestação, também foram implicados como elementos coadjuvantes no desenvolvimento e perpetuação das lesões queloidianas.^{7,13,14}

4. FISIOPATOLOGIA

A patogênese exata do queloide ainda não está completamente elucidada, porém diferentes fatores foram associados ao seu desenvolvimento, incluindo predisposição genética, influências ambientais, fatores imunológicos e endócrinos, além de traumatismos e tensão no tecido em cicatrização. O principal mecanismo envolvido refere-se à proliferação excessiva de fibroblastos, levando à produção elevada de matriz extracelular, particularmente colágeno. Apesar disso, as razões subjacentes ao aumento descontrolado da atividade fibroblástica e sua diferenciação permanecem pouco conhecidas. Dentre as possíveis contribuições, as alterações no sistema imunológico podem desempenhar papel crucial, uma vez que moléculas imunomoduladoras, como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, influenciam a atividade fibroblástica.⁴

Como já comentado, estudos indicam que queloides apresentam

predisposição familiar e estão associados à superexpressão do receptor de interleucina 4 (IL-4R) e infiltração de células IL-4R+. Ademais, a IL-13, citocina estruturalmente e funcionalmente relacionada à IL-4, contribui para o aumento da síntese de colágeno tipo I e inibe sua degradação ao modular a expressão de metaloproteinase da matriz (MMPs) e inibidores teciduais de metaloproteinases teciduais (TIMPs), reforçando o depósito de matriz extracelular. A IL-1, produzida por monócitos e macrófagos, ativa fibroblastos e induz a produção de prostaglandina E2 (PGE2), mas fibroblastos queloidianos apresentam redução na produção de PGE2 e MMP-1, o que favorece o acúmulo da matriz. A expressão de IL-8 no tecido queloidiano está associada ao aumento da densidade microvascular, sugerindo um papel na promoção da angiogênese e hiperplasia tecidual. Citocinas pró-inflamatórias como IL-17 e IL-18 também desempenham papel crucial: IL-17, secretada por células Th17, estimula fatores profibróticos e perpetua um ciclo inflamatório via STAT3 (Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3) e HIF-1 (fator induzível por hipóxia 1), além de induzir disfunção da autofagia em fibroblastos; já a IL-18, elevada no tecido queloidiano, participa da interação epitélio-mesenquimal, promovendo secreção de colágeno e citocinas profibróticas.¹⁵ IL-22 atua na proliferação de queratinócitos e fibroblastos dérmicos, favorecendo a expressão de genes da matriz extracelular e diferenciação em miofibroblastos, contribuindo para a formação da cicatriz patológica. Citocinas anti-inflamatórias também desempenham papel crucial na regulação da fibrose em queloides. A expressão de IL-10, significativamente reduzida em queloides, correlaciona-se negativamente com a síntese de colágeno tipo III. IL-10 inibe a proliferação de fibroblastos queloidianos e a produção de colágeno tipo I e II, modulando negativamente a via TGF- β /*small mothers against decapentaplegic* (Smad), o que sugere seu potencial terapêutico na prevenção da fibrose. Similarmente, IL-24, cuja expressão é reduzida em fibroblastos queloidianos, exerce efeito supressor ao inibir a proliferação e induzir apoptose dessas células, mostrando promissor papel em terapias gênicas para queloides.¹⁵

A IL-37, membro anti-inflamatório da família IL-1, participa de um mecanismo de feedback negativo para controle da inflamação; níveis séricos reduzidos de IL-37 associam-se à maior gravidade dos queloides, indicando sua função na modulação das respostas imunes inatas e na patogênese da doença.¹⁵

As quimiocinas, pequenas proteínas envolvidas na quimiotaxia celular,

desempenham papéis fundamentais nas diferentes fases da cicatrização cutânea, regulando o recrutamento de leucócitos, angiogênese e remodelação tecidual. Durante a hemostasia, CXCL4 promove a coagulação local, enquanto na fase inflamatória, a indução de CX3CL1 e seu receptor CX3CR1 contribuem para a migração de macrófagos e fibroblastos ao sítio da lesão. Na fase proliferativa, CXCL11, via receptor CXCR3, estimula a reepitelização e a maturação dérmica, e na remodelação, CXCL10 e CXCL11 modulam a transição dos fibroblastos para estado contrátil, além de inibir migração e proliferação endotelial. Em queloides, a expressão de CCR2, CXCL1 e seu receptor CXCR2 está aumentada, correlacionando-se com infiltrado inflamatório e ativação de fibroblastos, o que pode exacerbar a fibrose.¹⁵

Fatores de crescimento como fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e o TGF- β também são significativamente expressos em fibroblastos queloidianos, promovendo angiogênese, proliferação celular, síntese de colágeno e remodelação da matriz extracelular. Enquanto TGF- β induz processos fibrogênicos e transição epitélio-mesenquimal (EMT), o fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) demonstra efeito antifibrótico, inibindo a via TGF- β /Smad e promovendo a reparação equilibrada da pele. A complexidade dos sinais mediadores indica que a regulação precisa dessas moléculas é essencial para prevenir a formação de cicatrizes hipertróficas e queloides. A Figura 5 apresenta um resumo da patogênese.¹⁵

Vias moleculares desreguladas, particularmente a via de sinalização TGF- β /Smad, desempenham um papel central na patogênese do quelóide. Outras vias, incluindo JAK/STAT, MAPK, PI3K/AKT e vias de transdução mecânica (integrina, YAP/TAZ), também contribuem para o comportamento anormal dos fibroblastos dos queloides.¹⁴

Queloides compartilham semelhanças com tumores dérmicos, como o dermatofibrossarcoma protuberante, devido a características celulares e moleculares comuns. Em ambos, observa-se a ativação de vias de sinalização como Wnt/ β -catenina e níveis elevados de TGF- β , colágeno e glicosaminoglicanos, sendo o trauma um fator desencadeante relatado. Essas lesões também exibem propriedades fenotípicas e genéticas que lembram tumores mesenquimais, incluindo o efeito Warburg, que favorece a sobrevivência celular em condições de hipóxia. A participação de fibroblastos, queratinócitos, melanócitos e células com propriedades

progenitoras na remodelação tecidual sugere um microambiente favorável à perpetuação da fibrose. O sucesso inicial de terapias oncológicas no controle de queloides reforça a hipótese de que essas lesões constituem processos inflamatórios crônicos com comportamento proliferativo desregulado, comparado, na literatura, a modelos de doenças neoplásicas.¹⁶

Na Tabela 1 e Figura 6 são apresentados os principais mediadores e seus respectivos mecanismos associado à fisiopatogenia dos queloides.

Tabela 1 - Mediadores e mecanismos envolvidos na fisiopatogenia dos queloides.^{14,15,16}

Grupo de mediadores	Mediador específico/ Status no queloide	Mecanismo de Ação e Efeito Patológico
Interleucinas Pró-Fibróticas e Inflamatórias	IL-4 / IL-13 Aumentado	• Estimulam proliferação de fibroblastos e síntese de Colágeno I. • Inibem a degradação da matriz (modulando MMPs e TIMPs).
	IL-1 Aumentado	• Ativa fibroblastos. • Induz produção de PGE2 (embora a resposta do fibroblasto seja deficitária), favorecendo acúmulo de matriz.
	IL-8 Aumentado	• Promove angiogênese e aumenta densidade microvascular. • Favorece hiperplasia tecidual.
	IL-17 Aumentado	• Perpetua inflamação via STAT3 e HIF-1. • Induz disfunção da autofagia em fibroblastos.
	IL-18 Aumentado	• Medeia interação epitélio-mesênquima. • Promove secreção de colágeno.
	IL-22 Aumentado	• Induz diferenciação em miofibroblastos e expressão de genes da matriz.
Fatores Protetores	IL-10 Reduzido	• Perda do efeito anti-fibrótico (falha em inibir a via TGF-β/Smad e a proliferação).
	IL-24 Reduzido	• Perda da capacidade de induzir apoptose (morte celular) nos fibroblastos.
	IL-37 Reduzido	• Perda do feedback anti-inflamatório (associa-se a maior gravidade).
	PGE2 Reduzido	• Menor inibição da fibrogênese, contribuindo para o acúmulo de matriz.

Grupo de mediadores	Mediador específico/ Status no queloide	Mecanismo de Ação e Efeito Patológico
Fatores de Crescimento	TGF-β Aumentado	• Indutor Central: Estimula síntese de colágeno, Transição Epitélio-Mesênquima (EMT) e ativação via Smad.
	EGF / VEGF Aumentado	• Estimulam angiogênese (vascularização), proliferação celular e remodelação.
	bFGF Variável	• Atua como antifibrótico relativo : inibe a via TGF- β /Smad, tentando favorecer um reparo equilibrado.
Enzimas da Matriz (Turnover)	MMP-1 Reduzido	• Colagenase principal diminuída: falha na quebra do colágeno.
	TIMPs Aumentado	• Inibidores das metaloproteinases: bloqueiam a degradação da matriz extracelular.
Quimiocinas	CXCLs / CCRs Alterado	• (Ex: CXCL4, CXCL10, CCR2) • Regulam recrutamento de leucócitos e macrófagos. • Mantêm a inflamação crônica e a ativação de fibroblastos.
Vias de Sinalização e Metabolismo	Vias Intracelulares Ativadas	• TGF-β/Smad, JAK/STAT, MAPK, PI3K/AKT, Wnt/β-catenina: Transduzem sinais para o núcleo, mantendo o fibroblasto "ligado" permanentemente.
	Metabolismo Alterado	• Efeito Warburg e HIF-1: Ambiente de hipóxia que favorece sobrevivência celular e proliferação contínua.

AKT: Proteína Quinase B (*Protein Kinase B*); **bFGF:** Fator de Crescimento de Fibroblastos Básico (*Basic Fibroblast Growth Factor*); **CCR / CXCR:** Receptores de Quimiocinas (*CC/CXC Chemokine Receptor*); **CXCL:** Ligante de Quimiocina (*CXC Chemokine Ligand*). **EGF:** Fator de Crescimento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor*); **EMT:** Transição Epitélio-Mesênquima (*Epithelial-Mesenchymal Transition*); **HIF-1:** Fator Induzível por Hipóxia 1 (*Hypoxia-Inducible Factor 1*); **IL:** Interleucina; **JAK:** Janus Quinase (*Janus Kinase*); **MAPK:** Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (*Mitogen-Activated Protein Kinase*); **MMP:** Metaloproteinase da Matriz (*Matrix Metalloproteinase*); **PGE2:** Prostaglandina E2; **PI3K:** Fosfatidilinositol-3-Quinase (*Phosphoinositide 3-kinase*); **Smad:** Proteínas sinalizadoras intracelulares da superfamília TGF- β (*Small Mothers Against Decapentaplegic*); **STAT:** Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição (*Signal Transducer and Activator of Transcription*); **TGF- β :** Fator de Crescimento Transformador Beta (*Transforming Growth Factor Beta*); **TIMP:** Inibidor Tecidual de Metaloproteinase (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinases*); **VEGF:** Fator de Crescimento Endotelial Vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*); **Wnt:** Via de sinalização *Wingless-related integration site*; **YAP/TAZ:** Proteínas efetoras da via Hippo (*Yes-associated protein / Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif*).

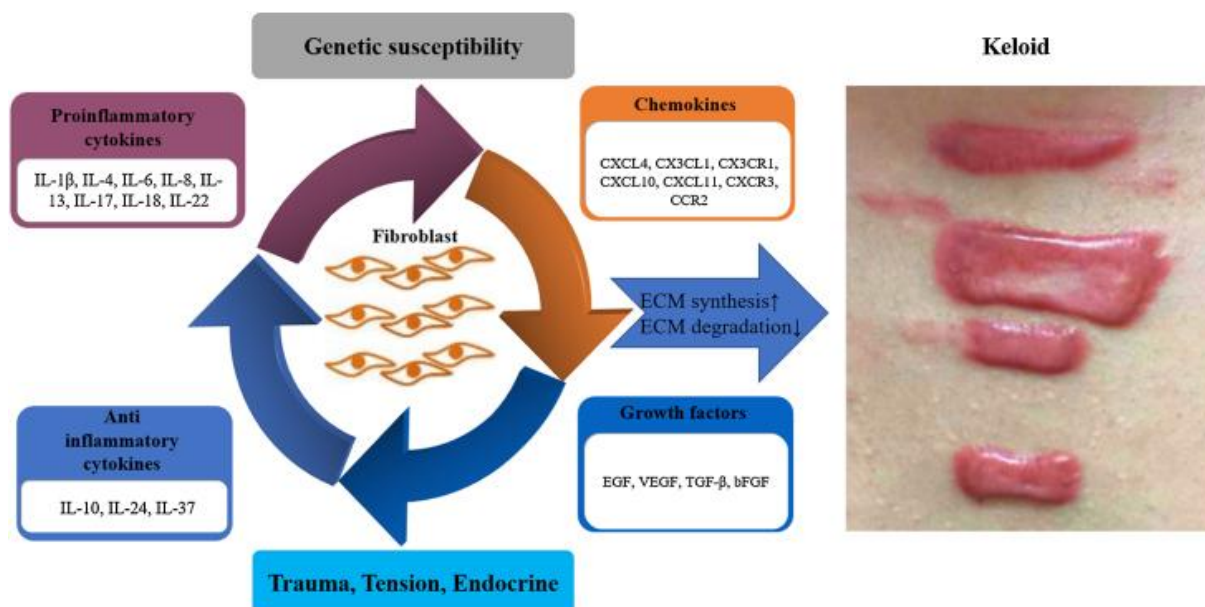


Figura 6 - Representação esquemática dos principais fatores na patogênese do quelóide.

Fonte: Liu M.(2025)¹⁸

Por outro lado, o interferon-gama (IFN- γ) desempenha um papel crucial como regulador negativo na formação de queloides, atuando como um potente modulador antifibrótico na cicatrização patológica. Estudos demonstram que o IFN- γ inibe a proliferação de fibroblastos queloidais e reduz significativamente a síntese de colágeno tipo I e tipo III através da supressão da expressão de genes pró-fibróticos, incluindo TGF- β 1 e CTGF (fator de crescimento do tecido conjuntivo). A citocina exerce seus efeitos através da via de sinalização JAK-STAT1, promovendo a fosforilação de STAT1 que, por sua vez, antagoniza a sinalização do TGF- β /Smad, eixo central na fibrogênese queloidal. Evidências indicam que fibroblastos de queloides apresentam expressão reduzida de receptores de IFN- γ (IFNGR1 e IFNGR2) comparados a fibroblastos de pele normal, resultando em resistência relativa aos efeitos antifibróticos desta citocina. Adicionalmente, o IFN- γ aumenta a atividade de metaloproteinases de matriz (MMPs), particularmente MMP-1, facilitando a degradação do colágeno excessivo. Essa compreensão mecanística fundamenta o uso terapêutico do IFN- γ recombinante como estratégia promissora no tratamento de queloides refratários, embora a variabilidade na resposta clínica reflita a complexa desregulação imunológica característica desta condição.²⁰

5. TRATAMENTO

O manejo dos queloides representa um desafio terapêutico devido à alta taxa de recidiva e à complexidade dos mecanismos patológicos envolvidos. Diversas abordagens são empregadas, variando de métodos conservadores até estratégias cirúrgicas combinadas a terapias adjuvantes, visando reduzir o volume cicatricial, aliviar sintomas associados e diminuir a probabilidade de recidiva.^{2,17}

5.1. ESTRATÉGIAS CONSERVADORAS

Diferentemente da excisão cirúrgica isolada, que não atua diretamente nos mecanismos biológicos subjacentes, as terapias conservadoras visam regular a atividade fibroblástica, reduzir mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos e melhorar parâmetros clínicos como espessura, vascularidade, sintomas e pliability. Essas intervenções podem ser empregadas como tratamento primário ou como adjuvantes à cirurgia, sendo frequentemente organizadas em protocolos combinados e sequenciais com o objetivo de otimizar os resultados terapêuticos e minimizar as taxas de recidiva.¹⁸

O tratamento deve ser individualizado, dependendo da distribuição, tamanho, espessura e consistência das lesões e da associação com inflamação.¹⁹

A oclusão prolongada representa uma das principais modalidades conservadoras no tratamento dos queloides. Os curativos de silicone (curativo ou o próprio gel) além de ocluir, hidratar, também proporcionam estabilização mecânica à lesão, o que pode reduzir o potencial de crescimento e estimular a cicatrização normal. Devem ser aplicados após a epitelização da incisão ou ferida, cerca de duas semanas após o fechamento primário da ferida, e usados por no mínimo 12 horas por dia durante dois meses, embora seja preferível uma cobertura contínua de 24 horas com lavagem duas vezes ao dia.^{4,12,14,17}

Alternativamente, os curativos hidrocoloides têm sido descritos como opção oclusiva com eficácia comparável às lâminas de silicone. Inicialmente atribuídos à ação específica do silicone, os efeitos terapêuticos dessas coberturas passaram a ser relacionados predominantemente ao mecanismo de oclusão, responsável por aumentar a hidratação do estrato córneo, reduzir a inflamação local e promover o amolecimento progressivo da lesão. Estudos comparativos demonstraram que

curativos hidrocoloides não siliconizados apresentam eficácia semelhante às lâminas de silicone, com redução do volume e da altura cicatricial, além de melhora do eritema, da dor e do prurido associados aos queloides e cicatrizes hipertróficas. Entre suas vantagens, destacam-se maior aderência, facilidade de aplicação e melhor adaptação a áreas anatômicas de maior mobilidade, como pálpebras, mãos e regiões articulares, podendo ainda facilitar intervenções subsequentes, como infiltrações intralesionais de corticosteroides e 5-fluorouracil.^{20,25}

Corticosteroides tópicos também são empregados pela sua capacidade anti-inflamatória e imunossupressora, inibindo a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno. A ação consiste em suprimir a ativação das células T, inibindo as respostas Th1 e Th17 e promovem as células T reguladoras e Th2. Assim, é reduzida a proliferação de fibroblastos interrompendo o ciclo celular e induzindo a apoptose. Ainda, diminuem o mRNA do VEGF, reduzindo a angiogênese e regulam o TGF- β 1 e o bFGF para suprimir a síntese de colágeno, ao mesmo tempo em que aumentam a degradação do colágeno. No entanto, seu efeito é limitado pela baixa penetração dérmica, exigindo aplicação frequente e apresentando risco de efeitos adversos como atrofia e alterações pigmentares.^{14,17}

A crioterapia intralesional também é utilizada para tratamento de queloides. Esta terapia envolve duas fases, uma fase física onde o congelamento rápido causa lesão celular direta e uma fase vascular onde o dano à microcirculação leva à necrose isquêmica, destruindo ainda mais o tecido cicatricial. A crioterapia também previne a recidiva do queleide induzindo a diferenciação de fibroblastos anormais em um fenótipo normal e prevenindo a contração da ferida¹⁴. Segundo revisão sistemática ocorre redução de 50% a 63% no volume das lesões, embora a hipopigmentação seja uma complicação relevante em indivíduos com fototipos elevados.²⁰

A terapia compressiva é amplamente utilizada tanto na prevenção quanto no tratamento dos queloides e cicatrizes hipertróficas. Seu efeito depende da aplicação adequada de pressão contínua e homogênea sobre toda a lesão, geralmente por várias horas ao dia, com indução de branqueamento local. Pressões inadequadas ou má adaptação do dispositivo reduzem significativamente a eficácia do tratamento.^{22,23}

Há evidências heterogêneas que sustentam o uso da terapia compressiva no tratamento de cicatrizes. Essa modalidade é mais indicada para lesões localizadas

nos membros e no tronco, e sua eficácia pode variar significativamente de acordo com a magnitude da pressão aplicada. Em um estudo prospectivo com seguimento de 12 anos, pacientes que utilizaram roupas de compressão sobre cicatrizes de queimaduras apresentaram reduções significativas na espessura e na dureza das cicatrizes quando submetidos a níveis adequados de compressão. As cicatrizes localizadas na zona de compressão considerada normal, correspondente a uma pressão média de 25,0 mmHg, foram significativamente mais finas em comparação àquelas expostas a baixa compressão, com redução média de 0,65 mm. Da mesma forma, a dureza cicatricial foi estatisticamente menor na zona de compressão normal, com diferença média de -1,7 unidades de durômetro, quando comparada à zona de baixa compressão, cuja pressão média foi de 6,4 mmHg. Apesar desses achados, a baixa adesão dos pacientes representa uma limitação relevante, uma vez que o uso efetivo da terapia compressiva requer aplicação contínua por pelo menos 23 horas diárias, com pressões entre 20 e 40 mmHg, para que benefícios clínicos sejam observados.²¹

As tecnologias baseadas em luz têm sido amplamente empregadas no manejo de queloides e cicatrizes hipertróficas, especialmente devido à sua capacidade de atuar sobre a vascularização aumentada dessas lesões. A luz intensa pulsada (IPL), utilizando comprimentos de onda na faixa de 540–600 nm, tem como principal alvo a oxi-hemoglobina, promovendo fototermólise seletiva dos vasos superficiais, com consequente redução do eritema e da atividade inflamatória. Além disso, o edema transitório induzido pelo IPL pode favorecer a difusão de fármacos intralesionais, potencializando terapias combinadas. Já os lasers de pulso longo, como o Nd:YAG 1064 nm, apresentam maior profundidade de penetração, atuando em vasos dérmicos profundos e promovendo redução da atividade fibroblástica, diminuição da deposição de colágeno e remodelamento da matriz extracelular. De forma complementar, o laser de corante pulsado (PDL), com comprimento de onda entre 585–595 nm, atua predominantemente em vasos superficiais, sendo particularmente eficaz em lesões eritematosas iniciais. Dessa forma, essas tecnologias são mais eficazes quando utilizadas de forma combinada com outras modalidades terapêuticas, especialmente na fase inflamatória das cicatrizes.²²

Apesar da ampla utilização dessas modalidades, a qualidade da evidência disponível ainda é heterogênea, com predominância de estudos observacionais e ausência de ensaios clínicos randomizados robustos para diversas intervenções.

5.2 Protocolos conservadores combinados e sequenciais

Evidências recentes reforçam a superioridade de abordagens conservadoras combinadas em relação às terapias isoladas e se fundamenta na compreensão de que múltiplas vias fisiopatológicas estão envolvidas na formação e persistência dos queloides. O algoritmo sequencial ASAP (*Assessment, Softening, Application, Pigmentation*) propõe uma estratégia não cirúrgica racional, inicialmente descrita no contexto brasileiro como um método estruturado para o manejo não cirúrgico dos queloides e cicatrizes hipertróficas, sendo posteriormente atualizado com a incorporação de novas tecnologias e fármacos antifibróticos.^{18,23}

Após a obtenção de maior pliability, procede-se à aplicação de terapias intralesionais antifibróticas, frequentemente em baixas doses, associadas a tecnologias que atuam sobre a vascularização e a inflamação do quelóide. Essa abordagem sequencial permite reduzir a dor durante os procedimentos, melhorar a difusão dos fármacos no tecido fibroso e minimizar efeitos adversos relacionados ao uso de corticosteroides.^{18,23}

Estudos observacionais de longo seguimento demonstraram taxas elevadas de resolução clínica, alta satisfação dos pacientes e índices de recorrência notavelmente baixos com protocolos conservadores combinados, especialmente em populações com fototipos mais elevados. Esses resultados reforçam o papel central das terapias conservadoras integradas como alternativa eficaz e segura no tratamento dos queloides, particularmente quando o objetivo principal é o controle sustentado da doença e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.²⁴

5.3. ABORDAGENS CIRÚRGICAS E TERAPIAS ADJUVANTES

A ressecção completa do quelóide pode estimular a síntese de colágeno, aumentando o risco de recidiva e potencialmente levando a um quelóide maior do que o original. Portanto, a excisão intramarginal (central ou também denominada de *core excision*) às vezes é preferida para minimizar esse risco. Independentemente da técnica de excisão, terapias como radioterapia e corticoides intralesionais são utilizados como adjuvantes à cirurgia para minimizar as taxas de recidiva. Além disso, técnicas cirúrgicas destinadas a reduzir a tensão, como suturas de redução de tração fascial profunda e subcutânea, Z-plastias e retalhos locais, podem diminuir

ainda mais a probabilidade de recidiva. Os queloides de orelha têm recomendações específicas: excisão em cunha para queloides do lóbulo da orelha e excisão do núcleo para queloides da cartilagem auricular.¹⁴

A radioterapia pós-operatória (Figura 7) é considerada uma das modalidades adjuvantes mais eficazes. Atua na inibição da angiogênese e proliferação fibroblástica no período inicial de cicatrização. Quando iniciada nas primeiras 72 horas após a excisão, pode reduzir as taxas de recidiva para menos de 20%. Entre as técnicas disponíveis destacam-se a braquiterapia e a radioterapia de feixe externo com elétrons ou fótons.¹⁴ Entretanto, consenso sobre as estratégias ideais de radioterapia adjuvante para queloides ainda não foi alcançado. Fatores como o momento da radiação, a dose, as frações e a localização das lesões podem estar associados aos resultados clínicos de pacientes com queloides após a radioterapia.^{25,26}



Figura 7 - A- Quelóide na região mandibular; B- Dentro de 72 horas após exérese cirúrgica utilizado esquema de radioterapia de 16 frações, dose total de 32Gy com elétrons de energia 4Mev, produzidos por um Acelerador Linear 2100 C (Varian, USA).

Fonte: de Oliveira Junior, B et al.²⁶

Injeções intralesionais de corticosteroides, particularmente o acetato de triancinolona (TAC), são amplamente utilizadas para prevenir, tratar queloides e como adjuvante pós cirurgia. Após excisão cirúrgica de quelóide, a administração de triancinolona acetato geralmente é iniciada logo após a retirada dos pontos (tipicamente entre 7 e 14 dias após a cirurgia), quando a ferida já apresenta cicatrização adequada. As doses variam amplamente, de 1 a 20 mg por cm² de lesão, com dose máxima por sessão entre 20 e 80 mg. O intervalo entre as aplicações costuma ser mensal, sendo o intervalo de 4 semanas o mais frequente,

embora haja variação entre semanal e mensal, 4 a 6 sessões no total, ou até que haja estabilização clínica da cicatriz (redução de espessura, sintomas e ausência de sinais de recidiva).^{28,29}

A técnica de injeção, o calibre da agulha (geralmente 26 a 30G) e o volume da seringa (comum de 1 mL) também são descritos, mas há grande heterogeneidade entre os estudos. O objetivo da injeção é distribuir o corticosteroide ao longo da lesão, buscando o clareamento (blanching) como desfecho imediato em alguns protocolos. O uso de anestésicos locais pode ser considerado para mitigar a dor do procedimento, e diferentes métodos de analgesia têm sido estudados para melhorar a tolerabilidade e adesão ao tratamento.^{27,28,29} Corticoide pode induzir a regressão do quelóide por meio de uma variedade de mecanismos propostos incluindo a supressão da inflamação dérmica, redução do fornecimento de oxigênio ao leito da ferida por vasoconstrição, supressão da síntese de colágeno e da atividade fibroblástica.³⁰ Combinações com agentes como 5-fluorouracil (5-FU), bleomicina e toxina botulínica A têm demonstrado potencial sinérgico.¹⁴

Embora tradicionalmente usado como agente quimioterápico, o mecanismo do 5-FU intralesional em tratamentos de cicatrizes hipertróficas e queloides parece ser por meio da inibição da proliferação de fibroblastos e indução de apoptose sem necrose, bem como da inibição da síntese de colágeno tipo I induzida por TGF- β .² Em uma meta-análise envolvendo 301 pacientes, Shin e Kim³¹ demonstraram que o uso de 5-FU intralesional no pós-operatório esteve associado a redução significativa da taxa de recidiva quando comparado aos grupos controle,. Nos estudos incluídos, foram descritas injeções intralesionais de 50 a 150 mg de 5-FU aplicadas no leito cirúrgico e nas margens da excisão, com variações no protocolo entre os trabalhos analisados.

A bleomicina é um antibiótico glicopeptídico tradicionalmente usado como agente quimioterápico, mas também pode ser eficaz no tratamento intralesional de cicatrizes hipertróficas e queloides, embora não haja evidências contundentes.² Atua principalmente por meio da indução de quebras nas fitas de DNA, levando à inibição da síntese de DNA e, em menor grau, à inibição da síntese de RNA e proteínas. Esse mecanismo resulta em parada do ciclo celular na fase G2 e mitose, promovendo apoptose e morte celular dos fibroblastos hiperproliferativos presentes nos queloides. A ação citotóxica da bleomicina sobre fibroblastos reduz a produção excessiva de colágeno.³² Em ensaio clínico prospectivo, randomizado e simples-

cego com 26 pacientes (fototipos III–V), a bleomicina intralesional (1 mg/mL), aplicada mensalmente por três sessões (0,1 mL/cm², com agulha 27G a 45°), demonstrou eficácia comparável à triancinolona (10 mg/mL), sem diferença significativa, com absorção sistêmica mínima e sem repercussões clínicas.³³

A toxina botulínica A intralesional demonstrou ser promissora no tratamento de queloides devido a sua capacidade de diminuir a tensão muscular, interromper os ciclos celulares dos fibroblastos no estágio não proliferativo e modular a expressão do TGF- β 1. Estudos relataram melhora na satisfação do paciente e redução do eritema, dor, flexibilidade e prurido após injeções intralesionais de toxina botulínica A. Considerando que o aumento da tensão mecânica local está implicado na fisiopatogênese dos queloides, a toxina botulínica tipo A tem sido proposta como alternativa terapêutica por sua capacidade de reduzir a força tensional muscular. Em estudo prospectivo não controlado com 12 pacientes, a administração intralesional de toxina botulínica tipo A (35 U/mL; 70–140 U por sessão) resultou em redução do volume e achatamento das lesões, sem recorrência após 1 ano de seguimento, sugerindo potencial efeito modulador sobre a dinâmica fibroproliferativa.³⁴

5.4. OUTRAS INTERVENÇÕES E NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS PARA OS QUELOIDES

Na meta-análise conduzida por Shin et al.³⁵ foram avaliadas intervenções tópicas e intralesionais, mitocina C e imiquimode, na prevenção da recidiva de queloides após excisão cirúrgica. A mitomicina C foi utilizada, na maioria dos estudos incluídos, na concentração de 1 mg/mL, sem relatos de efeitos adversos nessa dosagem. Em três estudos, a aplicação foi repetida após três semanas, fundamentada em evidência *in vitro* que demonstrou que o efeito supressor da mitocina sobre a proliferação de fibroblastos de quelóide se mantém por até três semanas, justificando aplicações sequenciais nesse intervalo. Em relação ao imiquimode tópico, os estudos incluídos nesta metanálise apresentaram limitações metodológicas importantes, como amostras reduzidas e heterogeneidade nos desfechos avaliados. Um dos estudos relatou elevada taxa de recidiva após excisão cirúrgica, especialmente em lesões localizadas fora da região de cabeça e pescoço, sugerindo possível influência da topografia na resposta terapêutica. A taxa estimada de recidiva após excisão cirúrgica foi de 16,5% no grupo tratado com mitomicina C e

de 24,7% no grupo tratado com imiquimode. Os autores concluíram que a utilização de agentes tópicos como mitomicina C ou imiquimode pode ser considerada alternativa quando as terapias com maior eficácia (infiltração de triancinolona e a radioterapia adjuvante) quando as modalidades padrão não estiverem disponíveis.

O verapamil é um bloqueador dos canais de cálcio do tipo L, classicamente utilizado como fármaco anti-hipertensivo, que tem sido investigado como terapia antifibrótica no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas.³³ Seu mecanismo de ação envolve a redução dos níveis intracelulares de cálcio nos fibroblastos, com consequente diminuição da síntese de colágeno e da produção de matriz extracelular, além do estímulo à secreção de procologenase, indução de apoptose mediada por TGF- β 1 e inibição da organização dos filamentos de actina.^{37,38,39} clinicamente, o verapamil foi utilizado predominantemente por via intralesional, geralmente na concentração de 2,5 mg/mL, em doses aproximadas de 0,5 mg/cm², com dose máxima de 2,5 mg por sessão, em intervalos de três semanas.³⁷ Estudos iniciais e séries de casos sugeriram redução das taxas de recidiva quando empregado como terapia adjuvante após excisão cirúrgica, com resultados variáveis entre 1,4% e 48%.^{38,39,40} Entretanto, ensaios clínicos randomizados demonstraram eficácia inferior à corticoterapia intralesional, especialmente no que se refere à redução da altura e da pliability das lesões, limitando sua aplicabilidade clínica como monoterapia.^{40,44}

A losartana tópica a 5% foi avaliada em um estudo piloto clínico, placebo-controlado e simples-cego, conduzido entre 2015 e 2016 em dois hospitais de Teerã. A formulação foi preparada a partir da dissolução de 5 g de losartana potássica em 1 mL de 2-propanol e 6 mL de água destilada, sendo posteriormente incorporada a Eucerin® até completar 100 g de pomada. O placebo foi preparado com a mesma base, sem o princípio ativo. Foram incluídos pacientes com cicatrizes ≥ 2 cm, formadas há pelo menos seis meses. A pomada foi aplicada duas vezes ao dia por três meses, com avaliações mensais utilizando a *Vancouver Scar Scale* (VSS), além de mensuração de dor e prurido. Após o término da terapia, os pacientes foram acompanhados por seis meses. Entre os 37 pacientes inicialmente incluídos, 30 completaram o estudo (20 no grupo losartana e 10 no placebo). Observou-se redução significativa do escore VSS ($p < 0,01$), principalmente nos parâmetros de vascularidade e pliability, além de melhora de dor e prurido. Não foram registrados efeitos adversos cutâneos ou sistêmicos, nem alterações pressóricas

cl clinicamente relevantes.⁴⁵

O enalapril t3pico a 1% foi investigado em um ensaio cl3nico duplo-cego controlado por placebo, envolvendo 30 pacientes com cicatrizes hipertr3ficas pruriginosas ap3s queimaduras de segundo ou terceiro grau. O estudo utilizou modelo intrapaciente, no qual cada indiv3duo possu3a duas cicatrizes sim3tricas, recebendo enalapril em uma e placebo (Eucerin®) na outra. A formula33o foi preparada mediante dissolu33o de 1 g de p3 de enalapril em 100 g de base de Eucerin®. Os pacientes aplicaram o produto duas vezes ao dia por seis meses. A espessura cicatricial foi avaliada mensalmente por um 3nico cirurg3o, e o prurido foi registrado diariamente pelos pacientes em escala ordinal (0–4). Ao final do seguimento, as cicatrizes tratadas com enalapril apresentaram redu33o significativa no tamanho ($2,02 \pm 0,55$ vs. $2,30 \pm 0,64$; $p < 0,001$) e no escore de prurido ($1,73 \pm 0,69$ vs. $2,43 \pm 0,67$; $p < 0,001$) em compara33o ao placebo.⁴⁶

J3 o captopril t3pico a 5% foi descrito em relato de caso, no qual a subst3ncia foi incorporada em cold cream e aplicada duas vezes ao dia por seis semanas. Observou-se redu33o expressiva da altura da les3o (de 9–11 mm para 2–4 mm), com melhora do eritema e do prurido. A press3o arterial foi monitorada em m3ltiplos intervalos ap3s a aplica33o inicial, n3o sendo identificadas altera33es sist3micas ou efeitos adversos cut3neos. Entretanto, por se tratar de evid3ncia baseada em relato isolado, a extrapola33o cl3nica 3 limitada.⁴⁷

Estudos *in vitro* demonstraram que a pentoxifilina duplica a atividade da collagenase dos fibroblastos, inibe a contra33o da estrutura reticular e retarda a contra33o da ferida, enquanto diminui as quantidades de col3geno, glicosaminoglicanos, fibronectina e a prolifera33o de fibroblastos.⁴ Em um estudo piloto, pacientes que tomaram pentoxifilina 400 mg por via oral, tr3s vezes ao dia, durante seis meses ap3s a excis3o cir3rgica do(s) quel3ide(s), observaram uma taxa de recidiva de 10,5%, em compara33o com 66,7% no grupo controle que n3o tomou pentoxifilina ap3s a cirurgia.⁴⁸

O dupilumabe 3 um anticorpo monoclonal que bloqueia a sinaliza33o de IL-4 e IL-13 mediada por c3lulas T auxiliares Th2, e demonstrou melhorar sintomas como prurido em pacientes com dermatite at3pica, penfigoide bolhoso, entre outras condi33es inflamat3rias. O dupilumabe demonstrou aliviar eficazmente o prurido e melhorar a apar3ncia cl3nica das cicatrizes hipertr3ficas. A IL-4 e a IL-13 foram implicadas como mediadores-chave na patog3nese de dist3rbios fibroproliferativos,

entre eles os queloides, tornando o bloqueio dessas citocinas um possível alvo para o tratamento.⁴

Abordagens emergentes incluem o uso de anticorpos monoclonais, como fresolimumabe, que neutralizam o TGF- β e modulam a fibrose, e inibidores de pequenas moléculas dirigidos às vias JAK-STAT e PI3K/AKT, como ruxolitinibe e sunitinibe.¹⁴

O plasma rico em plaquetas (PRP), por conter elevada concentração de fatores de crescimento, tem sido investigado como potencial terapia adjuvante por sua atuação em diferentes fases do processo de cicatrização. Em um estudo prospectivo piloto em humanos, 17 pacientes submetidos à ressecção de queloides que não apresentaram resposta satisfatória após quatro aplicações de triancinolona intralesional ou radioterapia foram tratados com PRP em intervalos bimestrais. Após três aplicações, observaram-se melhoras clínicas nos parâmetros de hiperplasia vascular, inflamação, pigmentação e pliability cicatricial, com destaque para a redução do prurido. Apesar desses achados promissores, a ausência de grupo controle e de estudos clínicos comparativos limita a extrapolação dos resultados.⁴⁹

A vitamina D, tradicionalmente reconhecida por seu papel no metabolismo ósseo, tem sido progressivamente associada à modulação da resposta imune, da proliferação celular e da regulação gênica por meio da ativação do receptor de vitamina D (VDR), um fator de transcrição nuclear pertencente à superfamília dos receptores esteroides. Estudos recentes sugerem que alterações na expressão e na localização nuclear do VDR podem estar envolvidas na fisiopatologia dos queloides. Observou-se redução da expressão epidérmica de VDR e diminuição de sua localização nuclear em tecido queloidiano quando comparado à pele normal, o que pode comprometer a regulação de genes relacionados à inflamação e à fibrose. Além disso, níveis séricos reduzidos de 25-hidroxivitamina D têm sido descritos em pacientes com queloides, embora a relação causal permaneça incerta.^{50,51}

Em um estudo recente prospectivo, comparativo, randomizado e simples-cego, foram avaliados em 60 pacientes com queloides divididos em três grupos de 20 indivíduos cada. O grupo I recebeu vitamina D3 (20.000 UI por 1 cm²), o grupo II recebeu PRP autólogo, e o grupo III recebeu terapia combinada alternada, com sessões quinzenais até cura clínica ou máximo de quatro sessões. Os resultados demonstraram redução significativa nos escores da Escala de Vancouver (VSS) em todos os grupos (P=0.001), com a terapia combinada apresentando a maior

melhora, seguida pela vitamina D3 isolada e PRP isolado. A satisfação do paciente foi significativamente maior no Grupo III (70% excelente) comparado aos Grupos I (50%) e II (20%). A avaliação ultrassonográfica revelou redução significativa da espessura do quelóide em todos os grupos, com maior percentual de melhora no Grupo III e Grupo I em comparação ao Grupo II. Os autores concluíram que as injeções intralesionais de vitamina D3, PRP ou sua combinação são tratamentos seguros, toleráveis e eficazes para quelóides, sendo que a terapia combinada apresentou resultados superiores, superando frequentemente a eficácia de cada modalidade isolada, sugerindo estas como alternativas viáveis para o manejo clínico de quelóides.⁵²

5.5. INFLUÊNCIA DA TÉCNICA CIRÚRGICA NA TAXA DE RECIDIVAS

Com base na meta-análise conduzida por Lawera et al., a excisão intralesional de quelóide (*Keloid Intralesional Excision* – KILE) consiste na remoção em cunha da maior parte do tecido queloidiano, com preservação de uma fina borda lateral de tecido patológico, seguida de fechamento primário, estratégia que visa fazer um *debulking* da lesão minimizando o trauma à pele adjacente não acometida.⁵³

Diferentemente da excisão completa, associada a taxas de recidiva variando entre 45% e 100%, a KILE apresentou, na análise agrupada de 608 quelóides provenientes de 22 estudos, taxa de recidiva de 13% (IC95%: 9–16%), com baixa heterogeneidade ($I^2 = 19\%$).⁵³ Notavelmente, a meta-regressão não demonstrou benefício estatisticamente significativo da associação de terapias adjuvantes — incluindo corticosteroides intra ou pós-operatórios, radioterapia, crioterapia ou terapia compressiva — sobre a taxa de recidiva, sugerindo que o principal determinante do desfecho é a própria técnica cirúrgica.⁵⁰ Os autores ressaltam, ainda, a necessidade de estudos histológicos e bioquímicos que elucidem os mecanismos envolvidos na redução da recidiva, bem como de investigações comparativas entre excisão intralesional e extralesional com características clínicas pareadas, a fim de subsidiar futuras diretrizes terapêuticas.⁵³

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os queloides acometem uma parcela significativa da população global, com predomínio em descendentes africanos, asiáticos e hispânicos. As lesões se manifestam clinicamente de forma inestética, muitas vezes com sintomas de prurido e dor, causando prejuízo na qualidade de vida. A fisiopatogenia é complexa e não totalmente elucidada, mas ainda alvo de pesquisas. Há diversas formas de terapia, as quais estão relacionadas as taxas de recidiva variável. Destacam-se as terapias convencionais combinadas e as adjuvantes pós cirurgia, principalmente a radioterapia e corticoide intralesional. Novas terapias estão sendo estudadas, como PRP, anticorpos monoclonais e vitamina D.

II. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Das S, Baker AB. Biomaterials and Nanotherapeutics for Enhancing Skin Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2016;4:82.
2. Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL, Meves A. Keloids: a review of therapeutic management. *Int J Dermatol*. 2021;60(6):661–71.
3. Zhou CJ, Guo Y. Mini review on collagens in normal skin and pathological scars: current understanding and future perspective. *Front Med*. 2024;11:1449597.
4. Kim EY, Hussain A, Khachemoune A. Evidence-based management of keloids and hypertrophic scars in dermatology. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(6):1487-95.
5. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;43 Suppl 1:S3-18.
6. Yang S, Luo YJ, Luo C. Network meta-analysis of different clinical commonly used drugs for the treatment of hypertrophic scar and keloid. *Front Med*. 2021;8:691628.
7. de Oliveira GV, Sanford AP, Murphy KD, de Oliveira HM, Wilkins JP, Wu X, et al. Growth hormone effects on hypertrophic scar formation: a randomized controlled trial of 62 burned children. *Wound Repair Regen*. 2004;12(4):404-11.

8. Delaleu J, Charvet E, Petit A. Keloid disease: review with clinical atlas. Part I: definitions, history, epidemiology, clinics and diagnosis. *Ann Dermatol Venereol*. 2023;150(1):3-15.
9. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. Hypertrophic scars and keloids: overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol*. 2021;30(1):146-61.
10. Kim M, Mirsky N, Spielman A, Mathew P, Yechieli R, Tang JC, et al. Evaluating symptomatic and psychosocial well-being after keloid treatment with SCAR-Q. *Aesthetic Surg J*. 2022;42(6):NP416-22.
11. Bijlard E, Kouwenberg CAEE, Timman R, Hovius SERR, Busschbach JJV, Mureau MAM. Burden of keloid disease: a cross-sectional health-related quality of life assessment. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(2):225-9.
12. Hawash AA, Ingrassi G, Nouri K, Yosipovitch G. Pruritus in keloid scars: mechanisms and treatments. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(10):adv00570.
13. Van Leeuwen MCE, Stokmans SC, Bulstra AEJ, Meijer OWM, Heymans MW, Ket JCF, et al. Surgical excision with adjuvant irradiation for treatment of keloid scars: a systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(7):e440.
14. Oliveira GV, Metsavaht LD, Kadunc BV, Jedwab SKK, Bressan MS, Stolf HO, et al. Treatment of keloids and hypertrophic scars: position statement of the Brazilian expert group GREMCIQ. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):2128-42.
15. Elsaie ML. Update on management of keloid and hypertrophic scars: a systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(9):2729-38.
16. Liu Y, Xiong X, Cao N, Zhao Y. Diagnosis and treatment of keloid: method summary and effect evaluation. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:3775-83.
17. Kim HJ, Kim YH. Comprehensive insights into keloid pathogenesis and advanced therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8776. doi:10.3390/ijms25168776.
18. Liu M. Cytokines, chemokines and growth factors involved in keloids pathogenesis. *An Bras Dermatol*. 2025;100(2):300-7.
19. Tan S, Khumalo N, Bayat A. Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies. *Front Immunol*. 2019;10:1810.

20. Zhao Y, Wei Q, Zeng R, Wang Y, Yang Y, Wang Y. Natural killer cell dysfunction drives keloid pathogenesis. *Cell Rep.* 2024;45(4):117129.
21. Qi W, Xiao X, Tong J, Guo N. Progress in the clinical treatment of keloids. *Front Med.* 2023;10:1284109.
22. de Oliveira GV, Metsavaht LDO, Kroumpouzou G. ASAP revisited: The Brazilian sequential algorithm for treating keloids and hypertrophic scars. *Clin Dermatol.* 2025.
23. Atiyeh BS. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31(5):468-92. doi:10.1007/s00266-006-0253-y.
24. Oliveira GV, Gold MH. Hydrocolloid dressings can be used to treat hypertrophic scars: an outpatient dermatology service devoted to treat keloids and challenging scars. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19:1-5.
25. Viana de Oliveira G, Nunes TA, Magna LA, Cintra ML, Kitten GT, Zarpellon S, et al. Silicone versus nonsilicone gel dressings: a controlled trial. *Dermatol Surg.* 2001;27(8):721-6.
26. Engrav LH, Heimbach DM, Rivara FP, Moore ML, Wang J, Carrougner GJ, et al. 12-year within-wound study of the effectiveness of custom pressure garment therapy. *Burns.* 2010;36(7):975-83.
27. Oliveira GV, Metsavaht LD. A.S.A.P.: o primeiro algoritmo para tratar queloides e cicatrizes hipertróficas. *Surg Cosmet Dermatol.* 2022;14:e2022019.
28. Brandão MPAS, Vieira CFO, Rocha DBB, Silva MR, da Silva JA, Gold MH, de Oliveira GV. Outcomes of a non-surgical combination therapy for keloids in skin of color patients: a 10-year follow-up study. *Int J Dermatol.* 2025;64(8):1434-40. doi:10.1111/ijd.17829.
29. Dong W, Qiu B, Fan F. Adjuvant radiotherapy for keloids. *Aesthetic Plast Surg.* 2022;46(1):489-99. doi:10.1007/s00266-021-02442-w.
30. de Oliveira Júnior B, Lastória JC, da Rosa Pereira H, de Arruda Silveira LV, de Oliveira LP, Stolf HO. Estudo comparativo entre o tratamento radioterápico com elétrons e betaterapia, após cirurgia de queloides. *Surg Cosmet Dermatol.* 2009;1(2):53-7.
31. Yin Q, Louter JMI, Niessen FB, Gibbs S, Tasdemir-Kilic G, Lapid O, et al. Intralesional corticosteroid administration in the treatment of keloids: a scoping review on injection methods. *Dermatology.* 2023;239(3):462-77.

32. Mardhiah J, Halim AS, Heng S, Saipolamin AQ. Scoping review for pain mitigation during intralesional injections of corticosteroid for hypertrophic scar and keloid treatment. *BMJ Open*. 2025;15(2):e092800.
33. Luo J, Huang J, Yang J, Gao Z, Wang X. An effective auricular keloids management method: excision of the original lesion and postoperative corticosteroids. *Aesthetic Plast Surg*. 2026;50(1):461-7. doi:10.1007/s00266-025-04925-6.
34. Morelli Coppola M, Salzillo R, Segreto F, Persichetti P. Triamcinolone acetonide intralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:387-96.
35. Shin JY, Kim JS. Could 5-fluorouracil or triamcinolone be an effective treatment option for keloid after surgical excision? A meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(5):1055-60.
36. Murray V, Chen JK, Chung LH. The interaction of the metallo-glycopeptide anti-tumour drug bleomycin with DNA. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1372. doi:10.3390/ijms19051372.
37. Payapvipapong K, Niumpradit N, Piriyanand C, Buranaphalin S, Nakakes A. The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(1):83-90.
38. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(5):275e-277e.
39. Shin JY, Yun SK, Roh SG. Efficacy of 2 representative topical agents to prevent keloid recurrence after surgical excision. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(2):401.e1-401.e6.
40. Lee RC, Doong H, Jellema AF. The response of burn scars to intralesional verapamil. Report of five cases. *Arch Surg*. 1994;129(1):107-11.
41. Giugliano G, Pasquali D, Notaro A, Brongo S, Nicoletti G, D'Andrea F, et al. Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblasts. *Br J Plast Surg*. 2003;56(8):804-9.
42. Boggio RF, Freitas VM, Cassiola FM, Urabayashi M, Machado-Santelli GM. Effect of a calcium-channel blocker (verapamil) on the morphology, cytoskeleton and collagenase activity of human skin fibroblasts. *Burns*. 2011;37(4):616-25.

43. Yang JY, Huang CY. The effect of combined steroid and calcium channel blocker injection on human hypertrophic scars in animal model: a new strategy for the treatment of hypertrophic scars. *Dermatol Surg.* 2010;36(12):1942-9.
44. Abedini R, Sasani P, Mahmoudi HR, Nasimi M, Teymourpour A, Shadlou Z. Comparison of intralesional verapamil versus intralesional corticosteroids in treatment of keloids and hypertrophic scars: a randomized controlled trial. *Burns.* 2018;44(6):1482-8.
45. Lawrence WT. Treatment of earlobe keloids with surgery plus adjuvant intralesional verapamil and pressure earrings. *Ann Plast Surg.* 1996;37(2):167-9.
46. Copcu E, Sivrioglu N, Oztan Y. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid. *J Burn Care Rehabil.* 2004;25(1):1-7.
47. D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G, Baroni A. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. *Dermatology.* 2002;204(1):60-2.
48. Danielsen PL, Rea SM, Wood FM, Fear MW, Viola HM, Hool LC, et al. Verapamil is less effective than triamcinolone for prevention of keloid scar recurrence after excision in a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(6):774-8.
49. Hedayatyanfard K, Ziai SA, Niazi F, Habibi I, Habibi B, Moravvej H. Losartan ointment relieves hypertrophic scars and keloid: a pilot study. *Wound Repair Regen.* 2018;26(4):340-3.
50. Mohammadi AA, Parand A, Kardeh S, Janati M, Mohammadi S. Efficacy of topical enalapril in treatment of hypertrophic scars. *World J Plast Surg.* 2018;7(3):326-31.
51. Ardekani GS, Aghaie S, Nemati MH, Handjani F, Kasraee B. Treatment of a postburn keloid scar with topical captopril: report of the first case. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(3):112e-113e. doi:10.1097/PRS.0b013e31819a34db.
52. Tan A, Martinez Luna O, Glass DA 2nd. Pentoxifylline for the prevention of postsurgical keloid recurrence. *Dermatol Surg.* 2020;46:1353-6.
53. Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Picard F, Hermeziu O, Rodriguez AM, Ezzedine K, et al. Efficacy of autologous platelet concentrates as adjuvant therapy to surgical excision in the treatment of keloid scars refractory to conventional treatments: a pilot prospective study. *Ann Plast Surg.* 2018;81(2):170-5.

54. Mamdouh M, Omar GA, Hafiz HSA, Ali SM. Role of vitamin D in treatment of keloid. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(1):331-6.
55. Kotze J, Nortje E, Phulukdaree A, Fear MW, Wood F, Bester J. Unveiling the link: the potential roles of vitamin D in keloid pathophysiology. *Exp Dermatol*. 2025;34(2):e70043.
56. Elwan NM, Mazid Y, Hamd E, Elkhoully RM. Intralesional injection of vitamin D3, platelet-rich plasma versus their combination in treatment of keloid: a clinical, radiological and immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res*. 2025.
57. Lawera NG, Madzia J, Casey LC, Guyton RL, Woodyard de Brito KC, Kinzer A, et al. Keloid intralesional excision reduces recurrence: a meta-analytic study of the available literature on 608 keloids. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024;12(3):e5652.

III. ARTIGO CIENTÍFICO

Full Title:

Eficácia das terapias adjuvantes na redução de recidivas de queloide pós-cirurgia: visão geral das revisões sistemáticas (*overview of reviews*)

Authors:

¹ Vitória Mariah Giriboni ORCID 0000-0002-6124-1495

¹ Isabella Bubolla ORCID 0009-0000-9653-0644

¹ Priscila Neri Lacerda ORCID 0000-0001-8100-5978

¹ Luciana Patrícia Fernandes Abbade ORCID 0000-0002-0334-2079

Affiliation and scientific addresses:

¹ Department of Infectology, Dermatology, Imaging Diagnosis and Radiotherapy, Botucatu Medical School (FMB), São Paulo State University (UNESP – Universidade Estadual Paulista), Botucatu, SP, Brazil.

Campus Universitário de Rubião Jr. 18618-000 – Botucatu SP – Brazil

Corresponding author:

Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Department of Infectology, Dermatology, Imaging Diagnosis and Radiotherapy, Botucatu Medical School (FMB), São Paulo State University (UNESP – Univ Estadual Paulista), Botucatu, SP, Brazil.

Campus Universitário de Rubião Jr. 18618-000 – Botucatu SP – Brazil

E-mail: fernandes.abbade@unesp.br - FONE: +55 14 3880 1264

1. INTRODUÇÃO

Após um trauma na derme, sucede-se a fase de cicatrização da ferida que envolve a hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento. No processo de cicatrização normal nas fases de proliferação e remodelamento há um equilíbrio entre produção e degradação da matriz extracelular.¹ Assim, grande parte das cicatrizes torna-se planas e normocrômicas em torno de sete meses, com regressão dos sinais clínicos como eritema e prurido². No entanto, queloides se desenvolvem quando há desequilíbrio na fase de remodelamento, o colágeno persiste em replicação, e ocorre o desenvolvimento de uma cicatriz que ultrapassa as margens da ferida.^{3,4}

As lesões queloidianas geralmente apresentam dor, aparência inestética, caráter recalcitrante, e sofrimento psicológico.³ Há estimativas de que em torno de 100 milhões de cicatrizes que se desenvolvem anualmente, 11 milhões se tornariam queloides.⁵ A epidemiologia dos queloides é fortemente influenciada por fatores genéticos e étnicos, com maior acometimento em indivíduos de pele mais escura, como negros, asiáticos e hispânicos, e menor incidência em caucasianos. A prevalência apresenta ampla variação geográfica, podendo ser inferior a 0,1% em populações europeias e alcançar até 16% em países africanos. Em nações como Brasil e Estados Unidos, embora não haja dados precisos de prevalência, observa-se risco significativamente aumentado em indivíduos com ascendência africana, estimado em até 20 vezes quando comparado a caucasianos. No Brasil, a elevada miscigenação populacional contribui para grande diversidade de fototipos cutâneos, o que se associa a uma maior frequência e variabilidade na apresentação clínica dos queloides.⁶ Pacientes negros procuraram serviço médico três vezes mais em relação aos caucasianos, devido à queixa de quelóide.⁷

Os queloides apresentam distribuição predominante na região superior do tórax e dorso, orelhas e área da barba, sendo raramente observados nos membros, pálpebras e região parietal. Entre os principais fatores de risco, destacam-se o histórico pessoal ou familiar de queloides, a presença de pele de fototipos mais altos, a gravidez, a puberdade e lesões cutâneas localizadas sobre proeminências ósseas.^{3,8,9}

Para queloides com importante repercussão clínica, estética e funcional, a intervenção cirúrgica é a terapêutica de escolha, podendo ser associada a técnicas

capazes de reduzir a tensão local e a inflamação exacerbada. Contudo, se realizada isoladamente, a taxa de recidiva após o procedimento cirúrgico varia de 45% a 100%. Dessa forma, é imprescindível que terapias adjuvantes sejam iniciadas no período pós-cirúrgico imediato para reduzir o risco de recidiva.^{8,10,11}

As principais terapias adjuvantes à cirurgia de queloides para diminuir sua recidiva descritas são corticoesteroides intralesionais (CIL), diversas modalidades de radioterapia (RT), imiquimode tópico, terapia compressiva, fitas de silicone, bleomicina intralesional e 5-fluoracil intralesional (5-FU).¹⁰

Revisões sistemáticas (RS) atuais sobre a eficácia das terapias adjuvantes na redução de recidiva dos queloides após o procedimento cirúrgico apresentam resultados discrepantes e diversas limitações metodológicas.^{11–18} Dessa forma, torna-se necessária a realização de novos estudos capazes de avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés das RS existentes na literatura sobre o tema. Uma análise crítica das RS existentes permitirá avaliar se os resultados encontrados até o momento são capazes de definir a melhor terapia adjuvante após o tratamento cirúrgico de queloides, ou se novos estudos primários e RS são necessários para definir a melhor proposta terapêutica.

Portanto, o objetivo deste estudo é realizar a síntese das evidências e da qualidade metodológica das RS que incluíram estudos primários que avaliaram as terapias adjuvantes para redução de recidiva dos queloides após procedimento cirúrgico.

2. MÉTODOS

Foi realizada uma *overview of reviews* para sintetizar as evidências disponíveis, seguindo os métodos estabelecidos de acordo com o Cochrane Handbook¹⁹ e a declaração *Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews* (PRIOR)²⁰. Esta revisão foi registrada na PROSPERO com o número 2024 CRD42024577311.

A *overview of reviews* da Cochrane, denominada genericamente como *overviews*, utiliza métodos explícitos e sistemáticos para pesquisar e identificar várias RS sobre questões de pesquisa relacionadas na mesma área ou tópico com o objetivo de extrair e analisar seus resultados importantes. Apesar da semelhança com uma RS, considera-se que a unidade de pesquisa da *overview of reviews* é

uma RS e não um estudo primário (ensaio clínico randomizado, estudos de intervenção não randomizados ou estudos observacionais).¹⁹

A pergunta do estudo foi determinada pela estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho). Desta forma a pergunta foi: Qual é a eficácia das terapias adjuvantes na redução da recidiva de queloides em pacientes submetidos à cirurgia, em comparação à ausência de terapia adjuvante ou a outras terapias adjuvantes?

2.1. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídas todas as RS, com ou sem metanálise, incluindo revisões com metanálise em rede (*network meta-analysis*). Devido à reconhecida escassez de estudos primários sobre o tema, foram consideradas elegíveis as RS que incluíram ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos não randomizados (EC não randomizados) e estudos observacionais (coortes e séries de casos).

Os critérios específicos de elegibilidade das RS foram:

- Tipo de participantes: pacientes com queloides, incluindo aqueles com queloides recalcitrantes (recidivados após alguma terapia prévia), sem restrições quanto à idade, sexo, duração da condição, intensidade ou localização das lesões.
- Tipo de intervenção: cirurgia excisional seguida de alguma terapêutica adjuvante, como RT, CIL, 5-FU intralesional, fitas de silicone adesivas, bleomicina intralesional, imiquimode, entre outros. RS que incluíram estudos com mais de uma terapêutica adjuvante também foram consideradas elegíveis.
- Tipo de comparador: cirurgia isolada (sem terapia adjuvante), terapias adjuvantes não utilizadas na intervenção ou ausência de grupo comparativo.
- Tipo de desfechos: taxa de recidiva, tempo até a recidiva e ocorrência de eventos adversos. No caso de revisões que incluíram estudos com terapias convencionais sem cirurgia e com terapias adjuvantes, só foi incluída se houvesse dados de taxa de recidiva específica para terapias adjuvantes.

Foram excluídas RS baseadas exclusivamente em relatos de caso, protocolos de pesquisa e resumos sem texto completo disponível. Além disso, foram excluídos

estudos primários.

O tratamento adjuvante considerado nesta RS incluiu protocolos de tratamento pré, intra e pós-adjuvante em relação à excisão de queloides em qualquer localização.

2.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada a busca sistemática na literatura científica até a data de 17 de janeiro de 2025 para identificar RS potencialmente relevantes nas bases de dados PubMed, LILACS, EMBASE, SCOPUS, e COCHRANE. Limites de data ou idioma não foram aplicados à busca. Foi utilizado os “*Mesh terms*” de queloides e filtros validados para revisão sistemática para cada base de dados. Foi utilizado o Endnote para eliminar os artigos duplicados. Os artigos foram escrutinados segundo os critérios de elegibilidade. Como exemplo, a seguinte estratégia foi utilizada no PUBMED; (Keloid[Mesh] OR keloid OR keloids OR Queloide OR Chéloide OR cheloid OR cheloidal scar OR keloid scar OR keloidal cicatrizes OR keloidal cicatrix OR keloidal scar OR keloidal scarring) AND (Systematic Review[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR Evid Rep Technol Assess (Full Rep)[Journal] OR scoping[Title] OR systematic[Title] OR comprehensive review[Title/Abstract] OR literature search[Title/Abstract] OR overview reviews[Title/Abstract]).

Também foram consultadas as referências das revisões incluídas para consulta de potenciais estudos elegíveis.

A estratégia de busca completa em todas as bases de dados encontra-se no Anexo I.

2.3. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os títulos e resumos dos estudos identificados pela busca bibliográfica foram selecionados de forma independente e em pares por quatro revisores (IBD, LPFA, PNL, VMG). Divergências foram resolvidas em consenso e se não alcançado, um terceiro revisor ajudou a resolver as discrepâncias com intuito de garantir a qualidade dos processos. Nesta etapa da revisão, foi utilizado o aplicativo *Rayyan*, desenvolvido pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI),

como uma ferramenta auxiliar para arquivamento, organização e seleção dos estudos. Para evitar a inclusão de revisões sobrepostas, selecionamos a RS mais recente e mais abrangente.

2.4. EXTRAÇÃO DE DADOS

Quatro revisores (IBD, LPFA, PNL, VMG) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente e em dupla. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão e consenso. Foi elaborado e utilizado um formulário padrão de extração de dados e para a uniformização, antes de iniciar a extração definitiva, foi realizada uma extração de dados piloto. As seguintes informações foram extraídas de cada RS: características gerais dos estudos (autor, ano de publicação, país) nome do jornal, tipo de estudos incluídos na RS (ensaio clínico randomizado- ECR, ensaio clínico não randomizados - ECNR, coortes prospectivas e retrospectivas e series de casos), número de pacientes incluídos, número de queloides, localização dos queloides, dados demográficos dos pacientes (como idade média, etnia), terapêuticas utilizadas e regime dos tratamentos, taxa de recidiva (resultados da metanálise se realizada ou resumo dos principais resultados), tempo de recidiva, duração do acompanhamento após cada tratamento e eventos adversos. Também extraído se houve avaliação do risco de viés dos estudos primários incluídos e se foi utilizada a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*)²¹ para avaliação da qualidade e certeza das evidências. Após a extração, os dados foram agrupados em tabela de forma a permitir a especificação destes itens. Esse agrupamento foi realizado para facilitar a análise comparativa dos estudos, favorecendo a identificação da variabilidade entre eles.

2.5. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

O risco de viés das RS incluídas foi avaliado de forma independente por dois revisores (LPFA e VMG), sendo as resolvidas por meio de discussão e consenso ou quando necessário, por consulta a um terceiro revisor (PNL). Para esta avaliação utilizou-se a ferramenta ROBIS (*Risk Of Bias In Systematic reviews*) desenvolvida por Whiting et al Anexo II.²² A aplicação do instrumento seguiu as três fases

preconizadas:

Fase 1: Avaliação da relevância: Verificação da adequação do escopo da revisão à pergunta de pesquisa atual.

Fase 2: Identificação de preocupações com o processo de revisão: análise detalhada de quatro domínios fundamentais:

Domínio 1 (Critérios de elegibilidade): Avaliação da pré-especificação e adequação dos critérios de inclusão e exclusão.

Domínio 2 (Identificação e seleção): Análise da abrangência da busca e do processo de seleção dos estudos.

Domínio 3 (Coleta de dados e avaliação crítica): Verificação dos métodos de extração de dados e da avaliação da qualidade dos estudos primários.

Domínio 4 (Síntese e resultados): Análise da adequação dos métodos de síntese, tratamento da heterogeneidade e viés de publicação.

Fase 3: Julgamento do risco de viés: Determinação do risco geral da revisão sistemática baseada nas preocupações identificadas na Fase 2.

Os itens foram classificados nas categorias de "baixo risco", "alto risco" ou "risco incerto". O risco geral da revisão foi considerado "baixo" apenas quando todos os domínios da Fase 2 apresentaram baixo nível de preocupação. O risco foi classificado como "alto" se a revisão apresentou falhas metodológicas significativas em qualquer um dos domínios críticos, indicando que os resultados da revisão podem não ser confiáveis. A classificação "incerto" foi atribuída quando houve insuficiência de informações para um julgamento definitivo.

2.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

A qualidade metodológica das RS incluídas foi avaliada de forma independente por dois revisores (LPFA e VMG) utilizando a ferramenta AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*) desenvolvida por Shea et al Anexo III.²³ Qualquer discrepâncias foram resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro revisor (PNL).

O AMSTAR-2 é composto por 16 itens que analisam o planejamento e a condução da revisão. Cada item foi classificado como "sim", "parcialmente sim" ou "não". Para a determinação da confiança geral nos resultados, a ferramenta

identifica sete domínios críticos que podem afetar substancialmente a validade da revisão e suas conclusões:

- 1- Registro prévio do protocolo (Item 2);
- 2- Adequação da estratégia de busca (Item 4);
- 3- Fornecimento da lista de estudos excluídos com justificativas (Item 7);
- 4- Avaliação do risco de viés dos estudos individuais (Item 9);
- 5- Adequação dos métodos de meta-análise (Item 11, se aplicável);
- 6- Consideração do risco de viés na interpretação dos resultados (Item 13);
- 7- Avaliação e discussão da presença de viés de publicação (Item 15).

Os domínios que abordam aspectos metodológicos serão classificados em "sim", "parcialmente sim" ou "não", e os resultados da avaliação final da qualidade metodológica serão classificados em "alta", "moderada", "baixa" ou "criticamente baixa".

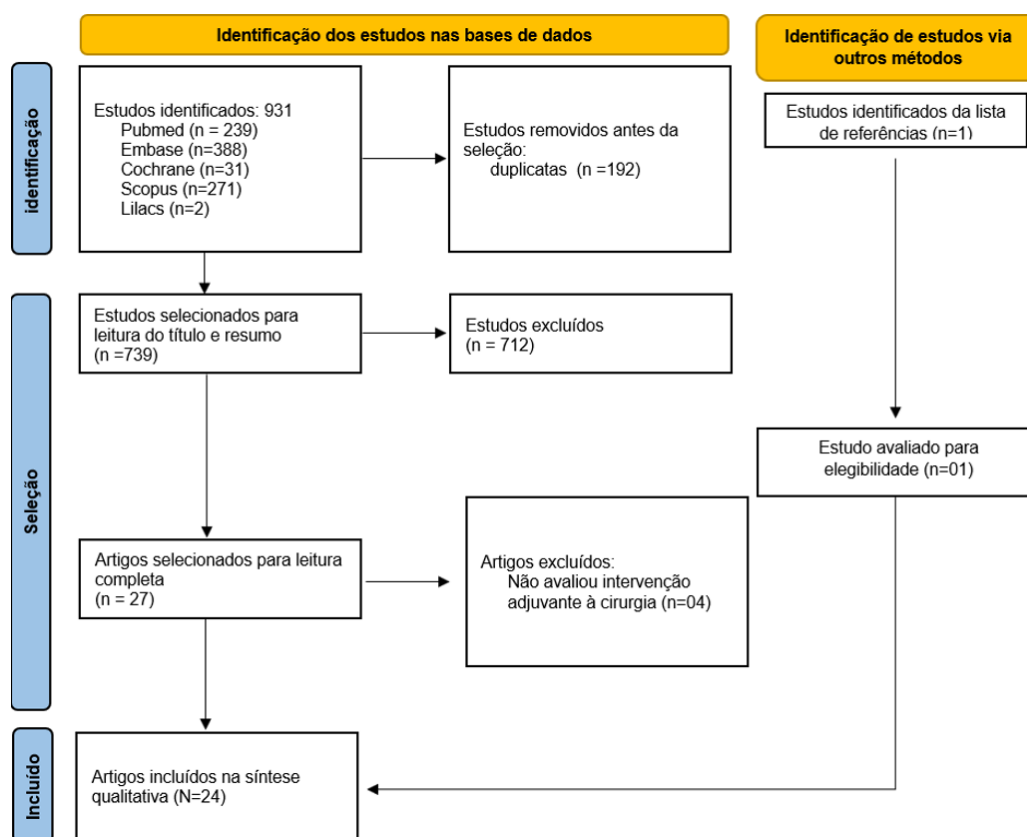
2.7. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo obteve dispensa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), por se tratar de uma revisão sistemática (Anexo IV).

3. RESULTADOS

3.1. PESQUISA DA LITERATURA

Foram identificados 931 estudos a partir das buscas sistemáticas realizadas nas diferentes bases de dados Fluxograma 1. Após a remoção das duplicatas, permaneceram 739 estudos. Na etapa de seleção, com base na leitura dos títulos e resumos, 711 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, resultando na seleção de 27 artigos para leitura completa. Destes, quatro^{24,25,26,27} foram excluídos por não apresentarem como objetivo principal a avaliação de intervenções adjuvantes após a cirurgia. Mais um estudo foi incluído após consulta da lista de referências dos estudos incluídos.²⁸ Portanto, esta revisão incorporou, 24 RS.



Fluxograma 1 - Fluxograma de revisão sistemática e metanálise.

Fonte: adaptado do PRISMA.²⁹

3.2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

As principais características das RS incluídas estão detalhadas na (Tabela 1). As 24 revisões foram publicadas entre 2005 e 2026, sendo seis publicadas em 2024. As afiliações dos autores das revisões foram predominantemente baseadas na Ásia (13/54,2%) e América do Norte (5/20,8%). Quatorze realizaram meta-análise de um braço único ou proporcional (combinaram resultados de estudos diferentes que relatam as taxas de recidiva sem análise comparativa) e três realizaram meta-análises comparativas, duas foram network meta-análise e cinco não realizaram meta-análise (fizeram síntese qualitativa).

A grande maioria das revisões incluíram estudos com queloides em diferentes localizações, mas duas RS incluíram apenas estudos com queloides auriculares^{15,30} e uma apenas com queloides torácicos.¹⁴ O número de estudos incluídos variou de 2 a 106.

Quanto ao tipo de estudos primários incluídos, a maioria (10/43,8%) incluiu vários desenhos de estudo como ECR, coorte prospectivas e retrospectivas. Em apenas duas RS houve a inclusão somente de ECR.^{31,32}

Dentre as RS que declararam o número de pacientes e queloides incluídos, houve uma variação de 77 a 3130 pacientes e 82 a 10.745 queloides por revisão.

A maioria das RS estudaram de forma conjunta várias intervenções adjuvantes à cirurgia, mas as terapias mais estudadas foram a RT e a CIL. A RT foi avaliada em 19 revisões (em diferentes modalidades, como feixe de elétrons, raio X superficial e braquiterapia) e a CIL foi avaliada em 11 RS. Outras terapias avaliadas foram terapia compressiva (5 RS), 5-FU intralesional (3 RS), verapamil (2 RS), imiquimode tópico (3 RS), gel de silicone (3 RS), IF 2- β intralesional (3 RS), Mitomicina C (1RS), oxigenioterapia hiperbárica (1 RS).

Intervenções adjuvantes como colchicina, bleomicina, crioterapia, plasma rico em plaquetas foram citadas em algumas revisões, mas as taxas de recidivas associadas a estas terapias não foram apresentadas de maneira individualizada.

Das 24 RS, 18 (75%) realizaram análise de risco de viés dos estudos primários incluídos e apenas duas RS (8,7%)^{14,31} realizaram a avaliação da qualidade e certeza das evidências pelo GRADE dos estudos incluídos.

Tabela 1 - Características gerais das revisões sistemáticas de terapias adjuvantes à cirurgia de quelóide incluídas em ordem cronológica crescente (n=24).

Estudo (1º autor, ano, país)	Terapia adjuvante à Cirurgia	Tipos de estudos / Nº de estudos incluídos na RS	Intervalo de anos dos estudos incluídos	Número pacientes/ quelóides	Metanálise (sim/não)
Kal, HB; 2005, Holanda	RT	NR/18	1974 a 2003	1294/1558	Não
van Leeuwen, MCE; 2015, Holanda	RT externa; braquiterapia - LDR; Braquioterapia - HDR)	ECR, ECNR, coorte prospectiva e retrospectiva/33	Até janeiro 2014	3130/3470	Não
Shin, JY; 2016, Coreia do Sul	CIL (Triancinolona)/ 5-FU intralesional	ECR, coorte prospectiva e retrospectiva/5	até junho de 2015	245/301	Sim
Shin, JY; 2016, Coreia do Sul	CIL, RT (apenas quelóides auriculares)	ECNR/25	1983 a 2015	1105/896	Sim (braço único)
Shin, JY; 2017, Coreia do Sul	Mitomicina C, imiquimode	ECNR/9	Até abril de 2026	101/NR	Sim (braço único)
Mankowski, P; 2017, Canadá	RT, diferentes tipos de RT: elétrons, Rx e Braquioterapia	NR/72	1942 a 2014	NR/9048	Sim (braço único)
Siotos, C; 2019, Estados Unidos	CIL, RT, terapia compressiva, Interferon intralesional	ECR, coorte prospectiva e retrospectiva/14	1942 a 2015	830/996	Sim (Network metanálise)
Klotz, T; 2020, Austrália	Imiquimode	ECR, série de caso, relato de caso/7	2002 a 2019	77/82	Sim* (braço único)
Ellis, MM; 2020, Estados Unidos	CIL, RT, terapia compressiva	Não reportado/60	Janeiro de 2000 a abril de 2019	NR/ 5547	Sim (braço único)

Estudo (1º autor, ano, país)	Terapia adjuvante à Cirurgia	Tipos de estudos / Nº de estudos incluídos na RS	Intervalo de anos dos estudos incluídos	Número pacientes/ queloides	Metanálise (sim/não)
Hsieh, C; 2021, Taiwan	RT, RX, eletrón e Braquioterapia e terapia de feixe de fótons	Coorte prospectiva e retrospectiva/16	1981 a 2020	1696/1908	Sim (braço único)
Miles, OJ; 2021, Austrália	RT (apenas queloides torácicos)	ECR (1), coorte prospectiva (2) e coorte retrospectiva (9)/12	1993 a 2018	400/400	Sim (braço único)
Wang, R.; 2021, China	CIL, RT, interferon α -2b intralesional, verapamil/	ECR/6	1992 a 2015	84/100	Sim
Hwang, N; 2022, Coreia	RT por feixe de elétrons	ECR, coorte retrospectiva/28	1995 a 2022	NR/ 3128	Sim (braço único)
Bjerremada, JR; 2023, Dinamarca	CIL, RT, 5-FU intralesional, verapamil, gel de silicone	Ensaios clínicos prospectivos/7	1996 a 2015	411/NR	Não
Xie, R; 2023, China	RT, oxigênio hiperbárico	ECR, ECNR/2	2018 a 2020	NR/ 330	Sim
Fu, S; 2024, China	RT	ECR (3), ECNR(2), EC de braço único (17)/22	2011 a 2023	989/NR	Sim (braço único)
Tahir, SM; 2024, Estados Unidos	Gel de silicone, terapia compressiva	ECR, coorte prospectiva, coorte retrospectiva/27	1974 a 2020	NR/2281	Sim (braço único)
Ran, X; 2024, China	“Core excision” associado a CIL ou RT	Coorte retrospectiva e série de casos/19	1976 a 2023	603/926	Não

Estudo (1º autor, ano, país)	Terapia adjuvante à Cirurgia	Tipos de estudos / N° de estudos incluídos na RS	Intervalo de anos dos estudos incluídos	Número pacientes/ queloides	Metanálise (sim/não)
Huang, Y; 2024, China	CIL, RT, imiquimode, terapia compressiva	ECR, ECNR, séries de casos e relato de casos/85	Janeiro a setembro de 2023	806/3071	Sim (braço único)
Zhang, Y; 2024, China	CIL (pré, intra operatória e pós operatória)	ECR, série de caso, coortes/23	Até março 2023	684/758	Sim (braço único)
Cardenas, D; 2024, Estados Unidos	CIL, RT, 5-FU intralesional, Gel de silicone, terapia compressiva, adesivo de corticoide; hialuronidase intralesional	ECR, série de casos/10	Até maio 2024	244/NR	Não
Peng, Q; 2025, China	RT	Coorte prospectivas e retrospectivas/8	Até fevereiro de 2024	454/507	Sim (braço único)
Chandra, AF; 2025, Indonésia	CIL, RT, Imiquimoide, IF2-β e PRP	ECR/12	Até janeiro de 2025	586/NR	(Network metanálise)
Seth, I; 2026, Austrália	RT (Rx, braquiterapia e terapia com feixe de elétrons)	ECR, coorte prospectivas e retrospectiva/106	Até junho de 2024	NR/ 10.745	Sim (braço único)

Cir: cirurgia; RT: radioterapia; NR: não reportado; ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado; Braquiterapia LDR (Low Dose Radiation); Braquiterapia - HDR (High Dose Radiation); CIL: corticoide intralesional; 5-FU: 5- fluoracil; IF2-β: Interferon 2-beta PRP: plasma rico em plaquetas

3.3 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICA INCLUÍDAS

A avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROBIS indicou que a maioria das RS incluídas (22 de 24) apresentou alto risco geral de viés (Tabela 2). Apenas dois estudos^{34,35} foram classificados como de baixo risco de viés geral. As falhas mais frequentes ocorreram nos domínios de identificação e seleção de estudos (D2) e na coleta e avaliação de dados (D3).

Tabela 2 - Risco de viés das 24 revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta ROBIS.

Estudo (Autor; Ano)	D1: Critérios de elegibilidade dos estudos	D2: Identificação e seleção dos estudos	D3: Coleta de dados/Avaliação crítica dos estudos	D4: Síntese e resultados	Risco Geral
Kal, HB; 2005	●	●	●	●	●
van Leeuwen, MCE; 2015	●	●	●	●	●
Shin, JY (Could...); 2015	●	●	●	●	●
Shin, JY (Comparison...); 2016	●	●	●	●	●
Shin, JY; 2017	●	●	●	●	●
Mankowski, P; 2017	●	●	●	●	●
Klotz, T; 2019	●	●	●	●	●
Siotos, C; 2019	●	●	●	●	●
Ellis, MM; 2020	●	●	●	●	●
Miles, OJ; 2020	●	●	●	●	●
Hsieh, C; 2021	●	●	●	●	●
Wang, R; 2021	●	●	●	●	●
Hwang, N; 2022	●	●	●	●	●
Bjerremand, JR; 2023	●	●	●	●	●
Xie, R; 2023	●	●	●	●	●
Fu, S; 2024	●	●	●	●	●
Huang, Y; 2024	●	●	●	●	●
Ran, X; 2024	●	●	●	●	●
Tahir, SM; 2024	●	●	●	●	●
Zhang, Y; 2024	●	●	●	●	●
Cardenas, D; 2024	●	●	●	●	●
Peng, Q; 2025	●	●	●	●	●
Chandra, AF; 2025	●	●	●	●	●
Seth, I; 2026	●	●	●	●	●

● **Alto:** Alto risco de viés (*High concern*); ● **Baixo:** Baixo risco de viés (*Low concern*); ● **Incerto:** Risco de viés incerto ou informações insuficientes (*Unclear concern*). **Fonte:** Elaborado pelo autor com base na ferramenta ROBIS (Whiting et al., 2016).

A aplicação da ferramenta AMSTAR-2 demonstrou que a qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas é predominantemente insatisfatória (Tabela 3). Dentre os 24 estudos avaliados, 23 (95,8%) foram classificados com confiança “criticamente baixa” e apenas um estudo³⁵ apresentou confiança “baixa”.

A classificação “criticamente baixa” deve-se ao acúmulo de falhas em múltiplos domínios críticos. As deficiências mais recorrentes que impactaram negativamente a confiança geral foram: (i) ausência de protocolo (Item 2) - quase totalidade dos estudos (com exceção da RS de Huang et al., Chandra et al. e Hsieh et al.)^{30,35,36} não registrou ou publicou o protocolo previamente, comprometendo a transparência metodológica; (ii) lista de estudos excluídos (Item 7) - a maioria dos autores falhou em fornecer uma lista completa dos estudos excluídos com as respectivas justificativas, dificultando a reprodutibilidade da seleção; (iii) estratégia de busca (Item 4) - muitos estudos não realizaram buscas abrangentes (ex: falha na busca em literatura cinzenta ou uso de poucas bases), o que aumenta o risco de viés de seleção; (iv) risco de viés e impacto (Itens 9 e 13) - frequentemente, os autores não avaliaram adequadamente o risco de viés dos estudos primários ou não consideraram esse risco ao discutir os resultados.

A RS de Chandra et al.³⁵ foi a única a obter uma classificação levemente superior (“Baixa” em vez de “Criticamente Baixa”). Isso ocorreu porque ele apresentou falha em apenas um domínio crítico (Item 7 - lista de estudos excluídos). Embora sua estratégia de busca (Item 4) tenha sido parcial, essa é considerada uma falha não-crítica no cálculo final, o que evitou a classificação de confiança criticamente baixa.

Além das falhas críticas, observou-se baixa adesão aos itens de relato gerais tais como fontes de financiamento (Item 10) pois a maioria não relatou as fontes de financiamento dos estudos primários incluídos na revisão e não justificaram o desenho dos estudos incluídos (Item 3), pois poucos autores explicaram a seleção dos desenhos de estudo (ex: inclusão de ensaios clínicos vs. observacionais).

A análise mais detalhada do AMSTAR-2 encontra-se no anexo V.

Tabela 3 - Qualidade metodológica das 24 revisões sistemáticas incluídas utilizando a ferramenta AMSTAR-2.

Autor; Ano (ex: Kal, HB; 2005)	Confiança geral	Falhas em Domínios Críticos	Falhas em Domínios Não-Críticos
Kal, HB; 2005	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 9 (risco de viés), 13 (Discussão do impacto do risco de viés),	1 (PICO), 3 (desenho dos estudos), 5 (seleção em dupla), 6 (extração em dupla), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 14 (heterogeneidade), 16 (conflito de interesse dos autores)
van Leeuwen, MCE; 2015	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 7 (Lista de excluídos), 9 (risco de viés), 13 (Discussão do impacto do risco de viés)	3 (desenho dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 14 (heterogeneidade)
Shin, JY; 2016 (Could 5-Fluorouracil...)	Criticamente baixa	9 (risco de viés), 13 (Discussão do impacto do risco de viés), 15 (viés de publicação)	1 (PICO), 3 (desenho dos estudos), 5 (seleção em dupla), 6 (extração em dupla), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés), 16 (conflito de interesse dos autores)
Shin, JY; 2016 (A Comparison of the)	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 7 (Lista de excluídos), 9 (risco de viés), 13 (Discussão do impacto do risco de viés), 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés), 14 (heterogeneidade)
Shin, JY; 2017	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 7 (Lista de excluídos), 9 (risco de viés), 11 (metanálise), 13 (Discussão do impacto do risco de viés), 15 (viés de publicação)	1 (PICO), 3 (desenho dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés), 16 (conflito de interesse dos autores)
Mankowski, P; 2017	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 7 (Lista de excluídos), 9 (risco de viés), 11 (metanálise), 13 (Discussão do impacto do risco de viés), 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 5 (seleção em dupla), 6 (extração em dupla), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés), 14 (heterogeneidade)
Klotz, T; 2019	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 7 (Lista de excluídos), 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 5 (seleção em dupla), 6 (extração em dupla), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés)
Siotos, C; 2019	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 7 (Lista de excluídos), 13 (Discussão do impacto do risco de viés), 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 6 (extração em dupla), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés), 14 (heterogeneidade)
Ellis, MM; 2020	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 7 (Lista de excluídos), 9 (risco de viés), 13 (Discussão do impacto do risco de viés), 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 6 (extração em dupla), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés)
Miles, OJ; 2020	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 7 (Lista de excluídos), 9 (risco de viés), 11 (metanálise), 13 (Discussão do impacto do risco de viés), 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés), 14 (heterogeneidade)
Hsieh, C; 2021	Criticamente baixa	7- Lista de excluídos, 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 5 (seleção em dupla), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos)
Wang, R; 2021	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 7 (lista de excluídos), 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 10 (financiamento dos estudos)
Hwang, N; 2022	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 7 (Lista de excluídos), 13 (Discussão do impacto do risco de viés), 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés), 14 (heterogeneidade)
Bjerremann, JR; 2023	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (Busca abrangente), 7 (Lista de excluídos)	6 (extração em dupla), 10 (financiamento dos estudos), 16 (conflito de interesse dos autores)
Xie, R; 2023	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 7 (lista de excluídos), 13 (Discussão do impacto do risco de viés), 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 5 (seleção em dupla), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés)
Fu, S; 2024	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 7 (lista de excluídos)	10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés)

Autor; Ano (ex: Kal, HB; 2005)	Confiança geral	Falhas em Domínios Críticos	Falhas em Domínios Não-Críticos
Huang, Y; 2024	Criticamente baixa	7 (Lista de excluídos), 11 (metanálise)	3 (desenho dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés)
Ran, X; 2024	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (busca abrangente), 7 (Lista de excluídos)	3 (desenho dos estudos), 10 (financiamento dos estudos)
Tahir, SM; 2024	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (busca abrangente), 7 (lista de excluídos), 9 (risco de viés), 11 (metanálise), 13 (Discussão do impacto do risco de viés), 15 (viés de publicação)	3 (desenho dos estudos), 5 (seleção em dupla), 6 (extração em dupla), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés), 14 (heterogeneidade)
Zhang, Y; 2024	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (busca abrangente), 7 (lista de excluídos), 9 (risco de viés), 11 (metanálise), 13 (Discussão do impacto do risco de viés)	1 (PICO), 3 (desenho dos estudos), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 12 (impacto do risco de viés)
Cardenas, D; 2024	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (busca abrangente), 7 (lista de excluídos), 13 (Discussão do impacto do risco de viés)	3 (desenho dos estudos), 6 (extração em dupla), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 14 (heterogeneidade)
Peng, Q; 2025	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (busca abrangente), 7 (lista de excluídos), 11 (metanálise), 13 (Discussão do impacto do risco de viés)	1 (PICO), 3 (desenho dos estudos), 5 (seleção em dupla), 6 (extração em dupla), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos)
Chandra, AF; 2025	Baixa	7 (lista de excluídos)	4 (busca abrangente/parcial)
Seth, I; 2026	Criticamente baixa	2 (Protocolo), 4 (busca abrangente), 7 (lista de excluídos), 11 (metanálise), 13 (Discussão do impacto do risco de viés)	1 (PICO), 3 (desenho dos estudos), 8 (detalhes dos estudos), 10 (financiamento dos estudos), 14 (heterogeneidade)

3.4. RESULTADOS DAS TAXAS DE RECIDIVA DAS TERAPIAS ADJUVANTES À CIRURGIA

As taxas, tempo de recidiva e duração de acompanhamento relacionadas às principais terapias adjuvantes à cirurgia para queiloide estão apresentadas na (Tabela 4) e apresentaram ampla variabilidade entre os estudos e intervenções.

3.4.1 Radioterapia adjuvante à cirurgia

RT adjuvante à cirurgia foi avaliada em 19 RS e apresentou taxas de recidivas inferiores a 20% na maioria das revisões.^{12,14-16,18,30-32,34-44}

A RS de Kal et al. demonstrou que a taxa de recidiva apenas com cirurgia de 50 a 80% e de cirurgia associada a RT inferior a 10% quando doses biológicas efetivas Shin et al.²⁸ relataram taxa de recidiva da RT adjuvante para os queloides auriculares de 14,0 % (IC 95% 9,6 - 19,9%) com tempo médio de acompanhamento de 40 meses. Mankowski et al. encontraram que entre os diferentes tipos de RT, a menor taxa de recidiva também foi com a braquiterapia pós cirúrgica, com taxa de recidiva de 15% (IC95% 12-20%), mas não relataram o tempo de recidiva e

seguimento.³⁹

Na network meta-análise de Siotos et al. foi relatado que a taxa de recidiva da RT adjuvante foi de 22% e apenas com cirurgia de 30,2%, entretanto sem diferença estatística.¹⁸ Na mesma revisão, cirurgia associada a uma terapia adjuvante (não especificada) teve uma taxa de recidiva de 28,4% e cirurgia associada a RT a taxa foi de 12,1%, com diferença estatística favorecendo cirurgia associada a RT.

Ellis et al. relataram taxa de recidiva 18,7% para cirurgia associada a RT e de 7.7% quando associou RT a mais uma terapia adjuvante (não especificada).¹⁶ Hsieh et al. relataram taxa de recidiva combinada das diferentes formas de RT adjuvante (RX, elétron, Braquioterapia e feixe de fótons) de 3,51% (IC 95%, 2,19%–5,61%) sem diferença significativa entre o grupo tratado em 24 horas e após 24 horas.³⁶ Miles et al. relataram taxa de recidiva para queloides torácicos da RT adjuvante de 22%.¹⁴ Wang et al. fizeram meta-análise apenas com ECR comparando cirurgia associada a CIL versus cirurgia e RT e encontraram 57% menos recidiva com RT.³¹ Hwang et al. relataram taxa de recidiva de RT adjuvante com feixe de elétrons de 16% (IC95% 12–20) e para queloides do pavilhão auricular de 11% (IC 95% 6–20%).⁴⁰

Nas RS mais recentes de 2024 a 2026 mostraram taxas de recidivas da RT adjuvante a cirurgia mais consistentes entre 9%⁴³, 13,5%⁴² e 16%³². Na network metanálise de Chandra et al.³⁵ cirurgia + braquiterapia obteve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento evidenciado pelo SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) de 95,11%, superando marginalmente a combinação com os CIL.

A adição de um terceiro agente, ou seja, cirurgia + RT + um adjuvante, tem mostrado potencial para diminuir recidiva como evidenciado na RS de Xie et al.⁴¹ na qual a terapia com oxigênio hiperbárico à RT reduziu a recidiva para 7,4%. Também na RS de Cardenas et al.³², a terapia adjuvante adicional à cirurgia + RT não apresentou recidiva.

O tempo de Aplicação ("*Timing*") é apresentada pela revisão de Peng et al.⁽⁴³⁾ Concluem que intervalo entre a cirurgia e a RT altera o resultado - aplicação imediata (< 2h) a taxa de recidiva cai para 7% ou 5% se for braquiterapia HDR. A aplicação tardia (dentro de 6h), a taxa de recidiva mais que dobra, subindo para 16%. Seth et al.⁴⁴ encontraram taxa de recidiva de com aplicação de Raio-X, braquioterapia de 15% e 12% até de 24 horas após a excisão e de 19% e 17% após

24h, sem diferença entre os grupos.

É importante destacar que as metanálises evidenciaram em geral moderada a alta heterogeneidade ($I^2 > 50\%$) nos estudos incluídos de RT adjuvante, embora na RS de Siotos¹⁸ e de Wang³¹ não foi detectada heterogeneidade para esta terapia.

3.4.2. Corticoterapia intralesional adjuvante à cirurgia

A CIL foi avaliada em 11 RS^{12,15-18,30-32,34,35,45} com resultados bastante heterogêneos. Shin et al.¹⁷ incluíram em sua RS cinco estudos comparativos e relataram taxa de recidiva de 39,2% para cirurgia associada à CIL com triancinolona. Na comparação entre cirurgia com e sem triancinolona, não houve diferença estatística significativa e a heterogeneidade foi moderada ($I^2 = 74\%$). Em outra meta-análise do mesmo autor¹⁵, foram incluídos somente estudos de queloides auriculares com taxa de recidiva para triancinolona de 15,4%, com baixa heterogeneidade (I^2 de 48,19%). Embora o tempo de recidiva não tenha sido relatado, o seguimento variou entre 12 e 35 meses.

Na network metanálise de Siotos et al.¹⁸, a taxa de recidiva após cirurgia associada à CIL foi de 46,1%. Ao comparar com IF2- β intralesional, também adjuvante, não houve diferença significativa, com alta heterogeneidade ($I^2 = 92\%$). Ellis et al.¹⁶ relataram taxa de recidiva de 21,7% com cirurgia mais CIL, e 13,8% quando a CIL foi combinada com outro adjuvante não especificado. O tempo de seguimento e de recidiva não foi informado.

Wang et al.³¹ realizaram múltiplas comparações entre esquemas de CIL adjuvante à cirurgia. A taxa de recidiva foi de 8,5% com uma injeção intraoperatória de corticoide, 5,7% com duas injeções pós-operatórias, 14% com aplicação intralesional sem detalhamento do momento. Comparações entre esses regimes (uma injeção versus duas injeções no pós-operatório) não mostraram diferenças estatisticamente significativas. A meta-análise conduzida pelo mesmo autor comparando cirurgia + CIL versus cirurgia + RT revelou um benefício significativo da RT (RR = 0,43; IC 95%: 0,21–0,89; $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$). Além disso, quando comparada à aplicação de interferon alfa-2b, a CIL apresentou melhores resultados. Assim como quando comparada ao verapamil, a CIL teve melhor desempenho, com um *hazard ratio* de 8,4 (IC 95%: 1,6–44), indicando maior risco de recidiva com verapamil. O tempo de seguimento variou de 12 a 26 meses, sem declaração do

tempo de recidiva.

Bjerremada et al.¹² baseados em um estudo relataram que a cirurgia associada à CIL resultou em uma taxa de recidiva de 33%, cirurgia + RT taxa de 12,5% e 33% sem qualquer adjuvante (embora esse último grupo tivesse apenas 3 casos). Em outro estudo incluído na mesma RS, a associação de CIL com triancinolona com crioterapia apresentou recidiva de 31,2% enquanto o uso de raios X superficiais resultou em 29,6% (um estudo). A comparação entre uma única dose intraoperatória de triancinolona e um regime de três doses (uma intra e duas pós-operatórias) mostrou recidivas de 8,5% e 5,7%, respectivamente, sugerindo benefício com múltiplas aplicações (um estudo).

Ran et al.³⁴ encontraram taxas de recidiva variando de 0% a 18,8% para CIL adjuvante a *core excision* do queiloide, sem detalhamento do tempo de recidiva ou seguimento. Huang et al.³⁰ relataram taxa de recidiva por queiloide de 6,23% com cirurgia + CIL, e 8,91% com adição de terapia compressiva, com seguimento de 3 a 120 meses.

Zhang et al.⁴⁵ investigaram o impacto na recidiva relacionado ao momento da aplicação da CIL: taxa de recidiva com aplicação pré-operatória de 9,9%, intraoperatória de 12,7% e pós-operatória de 0,9%. Embora não tenham realizado comparação estatística direta entre os grupos, os autores sugeriram que ocorre menor taxa de recidiva com administração pós-cirúrgica. O tempo de seguimento e recidiva não foi relatado.

A network metanálise de Chandra et al.³⁵ destaca que a combinação da cirurgia com CIL é uma das terapias mais eficazes quando associado à cirurgia. O ranking de eficácia (SUCRA) obteve um valor de 94,99%, ficando em segundo lugar no ranking geral, praticamente com o mesmo valor da cirurgia + braquiterapia (95,11%).

3.4.4. Terapia compressiva adjuvante a cirurgia

A terapia compressiva, frequentemente utilizada no pós-operatório de queloides auriculares e torácicos, foi avaliada em cinco RS^{16,18,30,32,46}, mas a RS de Cardenas et al.³² não relatou dados específicos da taxa de recidiva relacionada à terapia compressiva.

Na network metanálise conduzida por Siotos et al.¹⁸, a associação de cirurgia

com terapia compressiva apresentou uma das melhores respostas em termos de eficácia terapêutica. O *odds ratio* para recidiva comparado à não cirurgia foi de 0,18 (IC 95%: 0,01–7,07), embora sem diferença estatística. O tratamento foi classificado como o mais eficaz dentre as combinações analisadas, com um escore de efetividade de 79,2. Contudo, os autores não relataram o tempo médio de recidiva nem o período de seguimento dos estudos incluídos.

Ellis et al.¹⁶ relataram taxa de recidiva de 15,3% para a combinação de cirurgia com terapia compressiva, e uma taxa ainda menor de 8,8% quando a compressão foi combinada com outro adjuvante adicional, não especificado. O tempo de recidiva e o seguimento dos pacientes também não foram informados nesta revisão.

Tahir et al.⁴⁶ avaliaram especificamente a compressão por meio de brincos de pressão em queloides auriculares. Os autores relataram uma taxa de recidiva de 10,66% para cirurgia associada ao brinco de compressão, e de 9,09% quando a compressão foi combinada ao uso de gel de silicone. No entanto, o tamanho do efeito não foi calculado em metanálises comparativas. O tempo de recidiva não foi informado, e o tempo de acompanhamento dos estudos incluídos variou entre 8 a 102 meses.

Huang et al.³⁰ também incluíram dados sobre a terapia compressiva, com foco em queloides auriculares. A taxa de recidiva por queloide foi de 10,43% com cirurgia + compressão, e de 8,91% quando associada à CIL. Assim como na revisão de Tahir⁴⁶, não foram realizados cálculos comparativos, e o tempo de recidiva não foi relatado. O seguimento variou amplamente entre os estudos incluídos, de 3 a 120 meses.

3.4.5. 5-Fluoracil intralesional adjuvante a cirurgia

O 5-FU foi avaliado como terapia adjuvante à cirurgia em três RS.^{12,17,35} Na metanálise conduzida por Shin et al.¹⁷, a combinação de cirurgia com 5-fluoracil intralesional apresentou taxa de recidiva de apenas 3,8%, uma das mais baixas dentre todas as abordagens avaliadas. A comparação com cirurgia isolada demonstrou uma redução significativa no risco de recidiva, com razão de risco (RR) de 0,18 (IC 95%: 0,04–0,75; $p = 0,02$), e ausência de heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$). Embora os resultados foram apenas de dois estudos com total de

107 pacientes, o tempo de recidiva não foi informado e o período de seguimento nos estudos incluídos variou de 12 a 47 meses.

Na RS de Bjerremanda et al.¹², um estudo comparou cirurgia associada a gel de silicone e 5-fluoracil intralesional versus cirurgia com gel de silicone isoladamente. A taxa de recidiva foi de 25% no grupo que recebeu 5-FU, em contraste com 57% no grupo tratado apenas com gel de silicone, sugerindo benefício potencial da associação com o antimetabólito. O tempo de recidiva não foi relatado, e a duração do acompanhamento foi de 12 a 18 meses.

Com base na Network metanálise de Chandra et al.³⁵, a análise de probabilidade de ser o melhor tratamento (*SUCRA*) demonstrou que o 5-FU apresenta melhor desempenho quando combinado a outros agentes, mas ainda fica abaixo das terapias de primeira linha como cirurgia + braquiterapia ou cirurgia + CIL. O 5-FU quando usado como comparador isolado mostrou-se com taxa de recidiva significativamente maior do que cirurgia associada a terapias adjuvantes como IF2- β e PRP. Essa mesma RS, evidenciou que o 5-FU intralesional desempenha um papel importante em terapias combinadas conservadoras, onde a associação Laser (PDL) + CIL + 5-FU eleva significativamente a probabilidade de sucesso (*SUCRA* de 58,43% para 75,48%).

3.4.6. Verapamil adjuvante a cirurgia

O verapamil adjuvante à cirurgia de queloides foi avaliado em duas RS.^{12,31}

Na revisão de Wang et al.³¹, foi identificado um ECR (14 pacientes) comparando cirurgia associada à CIL versus cirurgia com verapamil intralesional. Os resultados apontaram um maior risco de recidiva com o uso de verapamil, com um hazard ratio de 8,4 (IC 95%: 1,6–44), indicando risco significativamente superior em relação à CIL. O tempo de recidiva não foi declarado, e a duração do seguimento dos estudos incluídos variou de 12 a 26 meses. Destaca-se que o ECR incluído foi com tamanho amostral muito pequeno.

Na RS conduzida por Bjerremanda et al.¹², um estudo (44 pacientes) comparou cirurgia associada a gel de silicone e verapamil intralesional versus cirurgia associada apenas ao gel de silicone. A taxa de recidiva foi de 45% no grupo que recebeu verapamil e de 100% no grupo tratado apenas com gel de silicone. Apesar dos resultados sugerirem um benefício relativo do verapamil em relação ao

gel de silicone isolado, a taxa de recidiva absoluta permaneceu elevada. O tempo de recidiva não foi informado, e a duração do acompanhamento foi de 12 a 18 meses.

3.4.7. Imiquimode tópico adjuvante a cirurgia

O imiquimode como terapia adjuvante após excisão cirúrgica de queloides foi avaliado em três RS incluídas nesta overview.^{13,28,30}

Shin et al incluiu quatro estudos que avaliaram a aplicação do imiquimode creme após a cirurgia por seis a oito semanas. As taxas de recidiva foram bem variáveis de 0 a 88,9% entre os estudos, com o resultado sumário da metanálise de um único braço (sem comparativo) de 24,7%, com alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=75,5\%$). Já para queloides auriculares encontrou uma taxa de recidiva menor de 13,6% e baixa heterogeneidade dos estudos.²⁸

Na revisão de Klotz et al.¹³, incluiu sete estudos com 77 pacientes (82 queloides), a taxa de recidiva global com o uso de imiquimode adjuvante foi de 39% (IC 95%: 8,4–74,4%) considerando todas as localizações anatômicas dos queloides. A heterogeneidade entre os estudos foi elevada ($I^2 = 87,5\%$), o que limita a confiabilidade da estimativa global. Contudo, ao se restringir a subgrupo de queloides localizados no pavilhão auricular ($n = 48$), a taxa de recidiva foi consideravelmente inferior, de 5,4% (IC 95%: 0–22%), com heterogeneidade moderada ($I^2 = 52,9\%$). O tempo de recidiva foi estimado entre 12 e 24 semanas, embora a duração total de acompanhamento dos estudos incluídos não tenha sido reportada.

Huang et al.³⁰, incluiu quatro estudos com 36 queloides auriculares, a taxa de recidiva por queleide com o uso de imiquimode adjuvante foi de 10,31% (IC 95%: 0,52–71,76%). Quando considerada a taxa de recidiva por paciente, os valores foram superiores, chegando a 41,75% (IC 95%: 15,6–73,55%), sugerindo possível variabilidade na resposta terapêutica entre indivíduos com múltiplos queloides. O tempo de recidiva não foi relatado, e o seguimento dos estudos incluídos variou amplamente de 3 a 120 meses.

3.4.8. Gel de silicone adjuvante a cirurgia

O gel de silicone como terapia adjuvante à excisão cirúrgica de queloides foi

avaliado em três RS^{12,32,46}, mas a RS de Cardenas³² não relatou dados específicos da taxa de recidiva relacionada ao gel de silicone.

Na revisão sistemática de Bjerremenda et al.¹², três comparações com o gel de silicone foram relatadas. Em um estudo⁴⁷ não randomizado com 44 pacientes, a associação de cirurgia a gel de silicone com verapamil intralesional foi comparada à cirurgia e uso isolado de gel de silicone, com taxas de recidiva de 45% e 100%, respectivamente. Em outro estudo da mesma revisão⁴⁸, um ECR com 50 pacientes, foi avaliada a associação de gel de silicone com 5-fluoracil intralesional pós-cirurgia, que resultou em uma taxa de recidiva de 25%, enquanto o grupo tratado com gel de silicone isolado pós-cirurgia apresentou 57% de recidiva. Essas comparações sugerem um possível benefício adicional da associação do gel de silicone com terapias farmacológicas, embora as taxas absolutas de recidiva permaneçam elevadas. O tempo de recidiva não foi relatado, e a duração de acompanhamento foi de 12 a 18 meses.

Na RS conduzida por Tahir et al.⁴⁶, com inclusão de quatro estudos, o gel de silicone pós cirurgia foi analisado em associação ou não com terapia compressiva em queloides principalmente auriculares. A cirurgia associada ao gel de silicone isoladamente apresentou taxa de recidiva de 12,8%. Quando combinada com brinco de compressão, a taxa foi ainda menor: 9,09%, sugerindo possível sinergia entre as abordagens mecânicas e oclusivas. O tempo de recidiva não foi informado, e o seguimento dos estudos variou entre 8 a 102 meses.

3.4.9. Interferon 2-beta intralesional adjuvante a cirurgia

Três RS avaliaram o IF2- β intralesional.^{18,31,35} Siotos et al.¹⁸ avaliaram cirurgia associada a CIL versus cirurgia mais IF2- β intralesional. Incluíram dois estudos na metanálise (91 queloides no grupo CIL e 29 no grupo IF2- β). A taxa de recidiva no grupo do corticoide foi 46,1% e no grupo interferon de 34,4%, sem diferença entre os grupos e alta heterogeneidade dos estudos ($I^2 = 92\%$).

Na metanálise conduzida por Wang et al.³¹, a cirurgia associada ao IF2- β intralesional apresentou uma elevada taxa de recidiva de 54%. Em um ECR⁴⁹ incluído na mesma revisão com 34 pacientes, foi realizada uma comparação direta entre cirurgia associada a CIL versus interferon alfa-2b intralesional, evidenciando

um resultado estatisticamente favorável ao uso de corticosteroides. O risco relativo (RR) foi de 0,27 (IC95%: 0,10–0,74), indicando que os pacientes tratados com corticoides apresentaram risco 73% menor de recidiva em comparação com aqueles tratados com interferon. O tempo de recidiva não foi informado, e o período de seguimento variou de 12 a 26 meses.

Na network metanálise de Chandra et al.³⁵ evidenciou que houve uma redução da recidiva no grupo cirurgia + IF2- β comparada ao CIL (RR 0,00; IC 95%, 0,00–0,24) ou quando comparado com 5-FU (RR 0,01; IC 95%, 0,00–0,52).

3.4.10. Mitomicina C adjuvante a cirurgia

A mitomicina C é um agente antineoplásico comumente usado para o tratamento de câncer de mama, pulmão ou próstata. Também utilizado para tratamento de queloides devido sua ação antiproliferativa nos fibroblastos. A única RS que incluiu cinco estudos sobre a mitomicina C foi a De Shin et al.²⁸ Os estudos relatados utilizaram a forma tópica (0,4 a 1mg/mL) da mitomicina C na ferida cirúrgica por 3 a 5 minutos e alguns estudos repetiram a aplicação após três semanas. A taxa de recidiva foi bem variável (0 a 40%) e com o resultado sumário da metanálise de um único braço (sem comparativo) de 16,5% e para queloides auriculares encontrou uma taxa de recidiva de 18,6%.

3.4.11. Oxigenioterapia hiperbárica (OHB) adjuvante a cirurgia

Xie et al.⁴¹, que incluiu dois estudos com 330 queloides, a associação de cirurgia ou RT à oxigenioterapia hiperbárica (OHB) resultou em taxa de recidiva de 7,4%, significativamente inferior à observada nos grupos controle (cirurgia ou RT sem OHB), cuja taxa foi de 24%. A análise agrupada indicou diferença estatisticamente significativa favorável à OHB, com odds ratio de 0,26 (IC95%: 0,13–0,52) e heterogeneidade moderada ($I^2 = 33\%$). O tempo de recidiva não foi relatado e a duração do seguimento variou de 5 a 48 meses.

Tabela 4 - Sumário das taxas e tempo de recidiva e duração de acompanhamento relatadas nas revisões sistemáticas em ordem cronológica crescente (n=24).

Estudo/ Terapia Adjuvante	Taxa de Recidiva	Tamanho do Efeito para redução de recidiva em metanálises comparativas	Tempo de Recidiva / Seguimento
Kal, HB; 2005/ RT (diferentes doses)	- Apenas cir: 50-80% - Cir + RT (BED > 32 Gy): < 10%	NR	NR / NR
van Leeuwen, MCE; 2015/ RT Externa; Braquioterapia LDR (Low Dose Radiation e HDR (High Dose Radiation)	- Braquioterapia HDR: 10,5% - Braquioterapia LDR: 21,3% - RT externa: 22,2%	NR	2 e 36 meses (média 15) / 12 a 239 meses (média 49)
Shin, JY; 2016/ CIL (Triancinolona), 5-fluoracil intralesional (5- FU)	- Cir + CIL: 39,2% - Cir + 5-FU: 3,8%	- Cir + CIL vs sem CIL: Diferença de risco 0,06 (IC de 95%, -0,16 a 0,28; $p > 0,05$) - Sem diferença. $I^2 = 74\%$ - Cir + 5-FU vs sem 5-FU: RR 0,18 (IC 95%, 0,04 a 0,75; $p = 0,02$) - Sem diferença. $I^2 = 0\%$	NR / 12-47 meses
Shin, JY; 2016/ CIL (Triancinolona), RT	- CIL: 15,4% (IC 95% 9,4 - 24,1%). $I^2 = 48,19\%$ - RT: 14,0% (IC 95% 9,6 - 19,9%). $I^2 = 61,35\%$ - Sem diferença significativa ($p = 0,60$)	NR	NR / CIL: 12-35 m (média 20); RT: 12-144 m (média 40)
Shin, JY; 2017/ Mitomicina C, Imiquimode	- Cir+Mitomicina C= 0 a 40% - Cir + Imiquimode= 0 a 88,9%	- Cir+Mitomicina C= 16,5% (IC95% 7,9 a 31,1%), $I^2=43,7\%$; para queloides auriculares= 18.9% (95% CI, 8.8-36.0), $I^2=45,6\%$ - Cir + Imiquimode= 24,7% (IC95% 3,2 a 76,4%), $I^2=75,5\%$; para queloides auriculares= 13,6% (IC95% 4,3 a 35,5), $I^2=9,2\%$	Mínimo de 6 meses

Estudo/ Terapia Adjuvante	Taxa de Recidiva	Tamanho do Efeito para redução de recidiva em metanálises comparativas	Tempo de Recidiva / Seguimento
Mankowski, P; 2017/ RT (elétrons, Rx, Braquioterapia)	- Apenas RT: 37% ± 12% - Cir + RT: 22%± 4% - Cir + RT elétron: 23% (IC 95% 16–31) - Cir+ Rx: 23% (IC95% 16–31) - Cir + Braquioterapia: 15% (IC95% 12-20)	Cir + RT vs apenas RT: OR 2,43 (p=0,0046).	NR
Siotos, C; 2019/ CIL, RT, terapia compressiva, IF2-β intralesional	- Cir (46,1%) versus Cir + 1 adjuvante (33,8) - Cir (30,2%) versus Cir + RT (22,0%) - Cir + 1 adjuvante (38,3%) versus Cir + 2 adjuvantes: (12,1) - Cir + 1 adjuvante (28,4) versus Cir + RT (12,1%) - Cir +CIL (46,1%) versus Cir + IF2-β intralesional (34,4%)	- Cir versus cir + 1 adjuvante: OR= 1,41; IC95% 0,78–2,54; p = 0,26; sem diferença; I² = 0%. - Cir versus Cir + RT: OR= 3,59; IC95% 0,56–22,96; p = 0,18; sem diferença; I² = 77%. - Cir + 1 adjuvante versus Cir + 2 adjuvantes: OR, 4,34; IC95% 0,38–49,20; p= 0,24; Sem diferença; I² = 79%. - Cir + 1 adjuvante versus Cir + RT: OR, 3,22; IC de 95%, 1,35, 7,67; p= 0,008; com diferença estatística favorecendo Cir + RT; I² = 0%. - Cir +CIL versus Cir +interferon intralesional: OR, 0,99; IC 95%, 0,03, 36,31; p = 1,00; Sem diferença; I² = 92%. Network- metanálise das intervenções comparadas com a ausência de cirurgia: - Cir + terapia compressiva= OR 0,18 (IC 95%, 0,01–7,07); - Cir + 2 adjuvantes, OR 0,47 (IC 95%, 0,02–12,82); - Cir + RT, OR 0,39 (IC 95%, 0,04–3,31); - Cir + 1 adjuvante, OR 1,76 (IC 95%, 0,17–21,35); - Cir isolada, OR 2,17 (IC 95%, 0,23–23,95)	NR / NR
Klotz, T; 2020/ Imiquimode	- Cir + imiquimode (n=77 - todas localizações) = 39% (IC 95% = 8,4–74.4%); (IC 95% = 75,7–92,2%). I² = 87,5% - Cir+ Imiquimode (n=48 - pavilhão auricular) = 5,4%	NR	12 a 24 semanas / NR

Estudo/ Terapia Adjuvante	Taxa de Recidiva	Tamanho do Efeito para redução de recidiva em metanálises comparativas	Tempo de Recidiva / Seguimento
	(IC95% 0 – 22%). $I^2 = 52,9\%$		
Ellis, MM; 2020/ CIL, RT, Pressão	• Cir + 1adjuvante: 19% (IC95% 15,5% a 23,1%) • Cir + 2 adjuvantes: 11,2% (IC95% 6,2 a 19,6%) • Cir + RT: 18.7% (IC 95% 14.7, 23.6) • Cir+ RT + 1 adjuvante: 7.7% (IC95% 6.7, 13.7) • Cir+ CIL: 21.7% (IC 95%13.1, 33.6) • Cir+CIL + 1 adjuvante: 13.8% (IC 95% 6.7, 26.1) • Cir + pressão: 15.3% (IC95% 7.0, 30.1) • Cir + pressão + 1 adjuvante: 8.8% (IC95% 4.7, 16.2)	NR	NR / NR
Hsieh, C; 2021/ RT (Vários tipos)	• Taxa combinada: 3,51% IC 95%, 2,19%–5,61%) sem diferença significativa entre o grupo tratado em 24 horas (3,47%; IC 95%, 1,81%–6,59%) e após 24 horas (3,14%; IC 95%, 2,19%–4,50%; $p = 0.8017$). $I^2 = 91\%$.	NR	NR / 1,58 a 9,75 anos
Miles, OJ; 2021/ RT	• 22% (IC 95% 12–32%), $I^2 = 87,6\%$	NR	NR / 12-120 meses
Wang, R; 2021/ CIL, RT, Interferon, Verapamil	• Cir +CIL (1 injeção): 8,5% • Cir + CIL (2 injeções pós): 5,7% • Cir + CIL (geral): 14% • Cir + Interferon: 54%	• Cir + CIL intraoperatório X Cirurgia + 2 injeções de CIL pós operatório = RR 0.67, 95% CI: 0.12–3.8, $p = 0.64$. Sem diferença (1 ECR) • RT pré e pós-cirúrgica versus RT pós-Cir= RR 1.2, 95% CI: 0.39–3.5, $p > 0.10$. Sem diferença (1 ECR) • Cir + CIL X Cir + RT = RR 0.43, 95% CI: 0.21–0.89, $p = 0.02$). $I^2 = 0\%$. Com diferença estatística favorecendo Cir + RT (2 ECR) • Cir + CIL versus Cir +	NR / 12-26 meses

Estudo/ Terapia Adjuvante	Taxa de Recidiva	Tamanho do Efeito para redução de recidiva em metanálises comparativas	Tempo de Recidiva / Seguimento
		interferon alfa-2b intralesional = RR 0.27, IC 95%: 0,10–0,74. Com diferença estatística favorecendo Cir + CIL (1 ECR) • Cir + CIL versus Cir + verapamil = hazard ratio 8,4, IC95%: 1.6–44). Maior risco geral de recidiva com verapamil (1 ECR)	
Hwang, N; 2022/ RT feixe de elétrons	• Todas as localizações: 16% IC95% 12–20) • Pavilhão auricular: 11% (IC 95% 6–20)	NR	NR / 3-160 meses
Bjerremanda, JR; 2023/ CIL, RT, 5-fluoracil intralesional (5-FU) intralesional, Verapamil intralesional, gel de silicone	• Cir + verapamil + gel de silicone (45%) vs Cir + gel silicone (100%) - (1 estudo – 44 pacientes) • Cir + gel de silicone 5-FU (25%) vs Cir + gel silicone (57%) - (1 estudo – 50 pacientes) • RT pré/pós Cir (16,7%) vs RT pós Cir (55,6%) – 1 estudo • Cir + RT alta dose (4,1%) vs Cir + baixa dose RT (4,3%) – 1 estudo • Cir + RT (12,5%) vs Cir + CIL 4 injeções (33%) vs Cir sem tratamento adjuvante (33% apenas 3 queloides) -1 estudo • Cir + raios X superficial (29,6%) vs Cir com múltiplas sessões de crioterapia + CIL -triancinolona (31,2%). • (1 estudo) Cirurgia + uma única injeção intraoperatória de triancinolona versus cirurgia com injeção tripla de triancinolona, (uma injeção intraoperatória e duas injeções pós-operatórias triancinolona) -1 estudo • CIL (triancinolona) única dose intraoperatória (8,5%) vs	NR	NR / 12-18 meses

Estudo/ Terapia Adjuvante	Taxa de Recidiva	Tamanho do Efeito para redução de recidiva em metanálises comparativas	Tempo de Recidiva / Seguimento
	3 doses (5,7%) - 1 estudo		
Xie, R; 2023/ Oxigenioterapia hiperbárica, RT	- Cir + RT + Oxigenioterapia: 7,4% - Cir + RT (sem oxigenioterapia): 24%	Cir + RT + oxigenioterapia hiperbárica: OR = 0.26 (IC95% 0.13–0.52). I^2 =33,0%. Com diferença estatística favorecendo oxigenioterapia hiperbárica - 2 estudos	NR / 5-48 meses
Fu, S; 2024/ RT	• Cir + RT= 13,5% (IC95% 6,6%–22,2%). I^2 = 86,7%	NR	NR / 6-53 meses
Tahir, SM; 2024/ Gel de Silicone, terapia compressiva (brinco)	- Cir + brinco de compressão = 10.66% (IC 95% 6.75%–15.33%) - Cir + gel de silicone = 12.86% (IC 95% 8.38%–18.59%) - Cir + brinco de compressão + gel de silicone = 9.09% (IC 95% 3.79%–17.69%)	NR	NR / 8-102 meses
Ran, X; 2024/ Cir ("Core excision") + CIL ou RT	- Cir + RT: 0% a 14,1% - Cir + CIL: 0% a 18,8% - Apenas Cir 12,5%	NR	NR / NR
Huang, Y; 2024/ CIL, RT, Imiquimode, terapia compressiva	- Cir + Imiquimode = 10.31% (IC95% 0.52–71.76%) por queleide / 41.75% (IC95% 15.6 - 73.55%) por paciente - Cir + CIL = 6.23% (IC95% 2.62–14.10%) por queleide / 10.81% (IC95% 5.63 - 19.77%) por paciente - Cir + RT = 13.00% (IC95% 8.58–19.20%) por queleide / 19.09% (IC95% 11.31 - 30.41%) por paciente - Cir + pressão = 10.43% (IC95% 7.85–13.73%) por queleide / 19.74% (IC95% 6.64 - 45.94%) por paciente - Cir+ pressão + CIL = 8.91% (IC95% 1.61–36.94%) por queleide / 22.46% (IC95%	NR	NR / 3-120 meses

Estudo/ Terapia Adjuvante	Taxa de Recidiva	Tamanho do Efeito para redução de recidiva em metanálises comparativas	Tempo de Recidiva / Seguimento
	3.73 - 68.40%) por paciente		
Zhang, Y; 2024/ CIL (pré, intra e pós- operatória)	- CIL pré Cir: 9,9% (IC95% 3,9 a 17,6) - CIL intraoperatório: 12,7% (IC95% 6,2 a 20,6). $I^2 = 26,9\%$ - CIL pós Cir: 0,9 (IC95% 0,0 a 4,4). $I^2=0\%$	NR	NR
Cardenas, D; 2024/ CIL, RT, 5-FU intralesional, Gel de silicone, terapia compressiva, adesivo de corticoide; hialuronidase intralesional	- Taxa de recidiva global = 21% - Cir+RT=16% - Cir+RT+ terapia adjuvante=0%	NR	NR/ 12 -45,4 meses
Peng, Q; 2025; RT	- Taxa de recidiva geral= 9% (IC95% 2-19%); $I^2=89,13\%$ - RT <2h= 7% (IC95% 2-14%); RT dentro de 6h= 16% (IC95% 3-36%); $I^2=82,55\%$; - HDR braquioterapia <2h= 5% (IC95% 1-14%); HDR braquioterapia dentro de 6h= 16% (IC95% 7-50%); $I^2=86,85\%$	NR	NR/ 20,8 a 50.2 meses
Chandra, AF; 2025; CIL, RT, bleomicina, IF2- β , 5-FU, e PRP	NR	Network metanálises: Comparação com CIL: - Cir + CIL versus CIL: RR 0,01; IC 95%, 0,00–0,72), - Cir + IF2-β versus CIL: RR 0,00; IC 95%, 0,00–0,24 - Cir + PRP versus CI: RR 0,00; IC 95%, 0,00–0,19 Comparação com 5-FU: - Cir + I IF2-β versus 5-FU: RR 0,01; IC 95%, 0,00–0,52	3 a 24 meses

Estudo/ Terapia Adjuvante	Taxa de Recidiva	Tamanho do Efeito para redução de recidiva em metanálises comparativas	Tempo de Recidiva / Seguimento
		Cir + PRP versus 5-FU:RR 0,01; IC 95%, 0,00–0,45 A ordem de eficácia para menor recidiva com um valor SUCRA superior a 50%: Cir + braquiterapia (95,11%), Cir + CIL (94,99%), CIL + 5-FU + PDL (75,48%), CIL + pentoxifilina (73,06%), radiofrequência +CIL (67,95%), CIL + 5-FU (58,43%), CIL + hialuronidase (57,30%) e CIL + bleomicina (56,14%).	
Seth, I; 2026; RT (Rx, braquiterapia e terapia com feixe de elétrons)	- Global= 15% IC95% 13 - 18%; I²=93% - raios X =18% IC95% 14-23%, I²=82% - braquiterapia= 14% IC95% 11-17%; I²=82% - feixe de elétrons= 16% IC95% 12 - 21%; I²=95% De acordo com o tempo de início da RT: - Raio-X: aplicação até de 24 horas após a excisão= 15% IC95% 9-27%; após 24h=19% IC95% 14-25% (Sem diferença entre os grupos, p=0,54) - Braquiterapia: aplicação até 24h = 12% IC95% 9-17%; após 24h=17% IC95% 13-23% (sem diferença entre os grupos, p=0,17) - Feixe de elétrons: aplicação até 24h = 15% IC95% 11-21%; após 24h=21% IC95% 14-30% (sem diferença entre os grupos, p=0,22); I²=82%	NR	6 meses a 10 anos

Cir: cirurgia; RT: radioterapia; NR: não reportado; ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado; Braquiterapia LDR (Low Dose Radiation); Braquiterapia - HDR (High Dose Radiation); CIL: corticoide intralesional; 5-FU: 5- fluoracil; IF2-β: Interferon 2-beta; PRP: plasma rico em plaquetas; PDL: Pulsed Dye Laser; SUCRA - *Surface Under the Cumulative Ranking*.

3.5. EVENTOS ADVERSOS RELATADOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Na (Tabela 5) estão descritos os eventos adversos relatados em 11 das 24 RS.

A RT se destacou como uma das modalidades mais frequentemente avaliadas e, de modo geral, foi bem tolerada. Alterações de pigmentação (hipo e hiperpigmentação), telangiectasia, eritema e deiscência superficial da ferida foram os eventos mais comuns, sendo relatados com frequência variável entre os estudos.^{14,39,42,44} Na RS de Fu et al.⁴² e Seth al.⁴⁴ os eventos adversos apresentaram incidência inferior a 10% e 15% respectivamente, sugerindo que, quando corretamente indicada e executada, a RT apresenta um bom perfil de tolerabilidade. No entanto, ressalta-se um relato isolado de carcinoma mucoepidermoide após sessões repetidas de RT³⁰, o que, embora raro, justifica monitoramento cuidadoso em protocolos de repetição.

A CIL foi associada a uma ampla gama de efeitos adversos cutâneos, como hipopigmentação, atrofia subcutânea, necrose do retalho, telangiectasia, pápulas endurecidas e deiscência.^{12,31,30} Esses eventos foram particularmente relevantes quando se utilizou doses elevadas de triancinolona (2 mg/cm), enquanto concentrações menores (1 mg/cm) mostraram menor toxicidade.³¹ A frequência e a gravidade dos eventos adversos parecem estar diretamente relacionadas tanto ao esquema posológico quanto ao momento da aplicação (pré, intra ou pós-operatória). Ainda que amplamente utilizada devido ao baixo custo e fácil acesso, a CIL requer cuidado na padronização da dose e vigilância dos efeitos locais.

As terapias compressivas, tradicionalmente consideradas seguras por ser não farmacológica, também foram associadas a desconforto, prurido, úlceras de pressão e reações cutâneas locais.³⁰ Curiosamente, quando combinadas com CIL, foram reportados casos raros de reações anafiláticas, reforçando a importância de avaliar cuidadosamente combinações terapêuticas.

O 5-fluoracil intralesional apresentou perfil de segurança predominantemente local, com dor, ulceração e queimação no sítio de aplicação, sem relatos de eventos sistêmicos significativos.¹² Já o interferon α -2b intralesional foi responsável por sintomas sistêmicos semelhantes à gripe em parte dos pacientes tratados³¹, o que

pode limitar seu uso, sobretudo em contextos ambulatoriais.

Por fim, o verapamil intralesional demonstrou perfil de segurança favorável, sem efeitos adversos relevantes relatados nos estudos analisados^{12,31}. Sua aplicação, no entanto, ainda carece de evidência mais robusta quanto à eficácia clínica em longo prazo.

Tabela 5 - Revisões sistemáticas (n=11) que reportaram eventos adversos relacionados às terapias adjuvantes à exérese cirúrgica para tratamento de queloides.

Estudo (1º autor, ano)	Terapia adjuvante à cirurgia	Eventos adversos
van Leeuwen, MCE; 2015	RT, braquioterapia LDR e HDR	Apenas relatado que não houve transformação neoplasia
Mankowski, P; 2017	RT, diferentes tipos: elétrons, Rx e braquioterapia	Alterações de pigmentação com uma ocorrência total de 32,5% (eritema, hiperpigmentação transitória, hiperpigmentação, hipopigmentação e alterações de pigmentação não especificadas). Infecção em 0,85% dos casos e deiscência da ferida em 0,32%.
Klotz, T; 2020	Imiquimode	Todos os estudos relataram a ocorrência de eventos adversos com imiquimode; estes incluíram eritema, erosão e crostas variando de 18% a 89% dos indivíduos incluídos.
Miles, OJ; 2021	RT	Pigmentação transitória (hipopigmentação ou hiperpigmentação), deiscência superficial da ferida. Sem malignidades.
Wang, R.; 2021	CIL, RT, iIF α -2 β intralesional, verapamil	Cir + Injeção única de CIL dose única versus Cir e três doses de CIL: taxas de complicações correspondentes foram três (8,5%) e oito (22,8%) (RR 2,7, IC 95%: 0,77–9,2, p = 0,10). Cir + RT pré e pós-operatória versus Cir + RT pós-operatória: nos três pacientes que desenvolveram despigmentação, a área retomou a cor normal em 18 meses. Cir + CIL versus Cir + RT: fraqueza, descamação, bolhas, pigmentação e despigmentação foram mais comuns no grupo combinado de CIL + Braquioterapia (RR 3,9, IC 95%: 1,2–12). Cir + CIL versus Cir + iIFα-2β intralesional: sintomas sistêmicos semelhantes aos da gripe em 2 dos 11 pacientes tratados com IF α -2 β , enquanto nenhum efeito adverso foi relatado no grupo CIL. Diferença estatisticamente não significativa entre os dois grupos (RR 0,10, IC 95%: 0,010–1,9). Cir + CIL versus Cir + verapamil: Quatro indivíduos apresentaram hipotrofia da pele ao usar 2 mg de triancinolona/cm, mas nenhum apresentou hipotrofia ao usar 1 mg de TAC/cm. O uso de verapamil foi sem complicações.
Bjerremanda, JR; 2023	CIL, RT, 5-FU intralesional, Verapamil, Gel de silicone, terapia compressiva	Cir + RT: Hiperpigmentação, hipopigmentação, telangiectasia, necrose, ulceração, deiscência, infecção Cir + 5-FU intralesional: dor no local das injeções, ulceração e sensação de queimação. Cirurgia + CIL: hipopigmentação, telangiectasia, necrose, ulceração e deiscência cirúrgica.
Fu, S; 2024	RT	Atrofia 0%, telangiectasia: 3.3%, eritema: 2.3%, infecção: 0.2%, hiperpigmentação: 8.3%, hipopigmentação: 2.9%

Estudo (1º autor, ano)	Terapia adjuvante à cirurgia	Eventos adversos
Ran, X; 2024	CIL, RT	Necrose do retalho, hematoma, hipo/hiperpigmentação, eritema, telangiectasia, dor, seroma, equimose, sangramento (sem especificar para qual intervenção)
Huang, Y; 2024	CIL, RT, Imiquimóide, terapia compressiva	Cir + imiquimod: prurido, erosões, eritema, hiperpigmentação leve, impetiginização clínica e necrose parcial do retalho, episódio de linfadenopatia retroauricular e linfadenopatia cervical anterior sensível. Cir + terapia compressiva: desconforto, prurido, irritação da pele e úlceras de pressão. Cir + RT: infecções, hipo/hiperpigmentação, dermatite pós-irradiação autolimitada, quelóide residual e fibrose. A RT externa foi associada a dermatite por radiação, hipopigmentação, cicatrizes hipertrofiadas, infecção de ferida, deiscência menor e prurido. Houve um relato de carcinoma mucoepidermoide da glândula parótida ocorrendo 20 meses após RT adjuvante repetida para quelóide recorrente do lóbulo da orelha Cir + CIL: cicatriz hipertrófica, hipopigmentação, deiscência da ferida, pápulas endurecidas, telangiectasia leve, atrofia da gordura subcutânea, necrose do retalho e neuroma Cir + CIL + terapia compressiva: úlcera de pressão, infecção da ferida e reações anafiláticas
Zhang, Y; 2024	CIL (pré, intra operatória e pós operatória)	Despigmentação, hipopigmentação, pequenos nódulos, infecção e atrofia cutânea
Seth, I; 2026	RT (Rx, braquiterapia e terapia com feixe de elétrons)	Taxa de complicação: Global= 15% IC95% 12-19%; I2=94% Raios X =9% IC95% 5-18%; I2=95% Braquiterapia= 18% IC95% 13-25%; I2=93% Feixe de elétrons= 16% IC95% 12 - 21%; I2=83% As complicações agudas são tipicamente leves e incluem eritema, prurido e reações cutâneas como dermatite ou radiodermatite. As complicações tardias incluem hiperpigmentação, hipopigmentação, telangiectasia, infecção, deiscência da ferida e fibrose. A maioria das complicações é de intensidade leve a moderada, com apenas alguns estudos relatando eventos adversos graves.

Cir: cirurgia; RT: radioterapia; Braquiterapia LDR (Low Dose Radiation); Braquiterapia - HDR (High Dose Radiation); CIL: corticoide intralesional; 5-FU: 5- fluoracil; IF2-β: Interferon 2-beta.

4. DISCUSSÃO

Esta overview realizou uma síntese das evidências, da qualidade metodológica e do risco de viés das RS que incluíram estudos primários que avaliaram as terapias adjuvantes para redução de recidiva dos queloides após procedimento cirúrgico. Pode-se observar que utilização de algumas terapias

adjuvantes promoveram uma redução significativa nas taxas de recidiva, entretanto, os resultados variaram de forma expressiva entre um mesmo adjuvante e entre os diferentes adjuvantes e populações analisadas, o que reflete a heterogeneidade metodológica e clínica das revisões incluídas.

A análise crítica dessas revisões demonstrou importantes limitações que comprometem a qualidade da evidência. A avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROBIS indicou que 22 das 24 RS incluídas apresentou alto risco geral de viés. Isto demonstra que as revisões apresentaram falhas metodológicas importantes em pelo menos um dos domínios críticos (por exemplo, falha na busca abrangente ou ausência de avaliação da qualidade dos estudos primários), comprometendo a confiabilidade das conclusões. Apenas dois estudos^{34,35} foram classificados como de baixo risco de viés geral, podendo se inferir que estas revisões abordaram adequadamente todos os domínios, indicando alta confiança nos resultados apresentados.^{22,50}

A qualidade metodológica das RS avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2, evidenciou que das 24 revisões, 23 foram classificados com confiança “criticamente baixa”. Este resultado evidencia falhas metodológicas graves e suas conclusões podem estar comprometidas e não devem ser utilizadas na tomada de decisão isolada. Apenas um estudo³⁵ apresentou confiança “baixa” o que também necessita cautela na interpretação de seus resultados.^{23,50}

As RS apresentaram heterogeneidade metodológica refletindo variação nos desenhos dos estudos primários incluídos, nas intervenções e nos desfechos avaliados. A maioria das revisões apresentou baixo número de ECR, sendo que incluíram predominantes estudos observacionais e séries de casos, o que limita a capacidade de inferência causal. Embora o padrão ouro para avaliar a eficácia de intervenções são ECRs, estudos observacionais bem delineados têm importante papel em situações em que há escassez ou ausência de ECRs. Entretanto, há evidências que muitos dos estudos observacionais apresentam maiores riscos de viés que comprometem os resultados e conclusões dos estudos e consequentemente da RS baseada nestes estudos.⁵¹ Consequentemente, a grande maioria das metanálises apresentadas foram principalmente de braço único (ou metanálise de proporção). Tais comparações devem ser interpretadas com cautela, pois são indiretas não ajustadas. A ausência de grupos controle internos nos estudos primários e a alta heterogeneidade clínica (diferentes locais anatômicos,

tempos de seguimento e definições de desfecho) impedem a atribuição definitiva de superioridade entre as modalidades terapêuticas com base apenas nas taxas agregadas.¹⁹

O tempo de seguimento relatado nos estudos incluídos variou amplamente (de 3 a 160 meses), dificultando comparações diretas entre estudos e comprometendo a avaliação de recidivas tardias. Outra limitação importante é que apenas duas RS realizaram a avaliação da qualidade e certeza das evidências pelo sistema GRADE²¹. Os impactos negativos relacionados a falta desta avaliação referem-se principalmente ao risco de interpretação dos resultados de forma incorreta, dificuldade de avaliação transparente e confiável dos resultados e aumento do risco de que recomendações baseadas em evidências de baixa qualidade tenham impacto negativo ou não sejam efetivas. Portanto a não utilização do método GRADE compromete a robustez e a utilidade das RS, prejudicando a aplicação prática e a confiabilidade dos achados.⁵²

Apesar das falhas metodológicas e risco de viés da maioria das RS incluídas, esta overview permitiu mapear as principais intervenções estudadas e suas respectivas taxas de recidivas reportadas. A RT adjuvante destacou-se como uma das abordagens mais consistentes e mais estudada, especialmente quando administrada com doses biológicas efetivas ($BED > 32$ Gy), alcançando taxas de recidiva nesta dose inferiores a 10%.³⁷ Diferentes modalidades (feixe de elétrons, radiação externa e braquiterapia) apresentaram eficácia semelhante em alguns estudos, entretanto van Leeuwen et al.³⁸ e Mankowski et al.³⁹ encontraram que a Braquiterapia HDR (*High Dose Radiation*) apresentou menor taxa de recidiva, ou seja, 10,5% e 15% respectivamente em relação a Braquiterapia LDR (*Low Dose Radiation*) e RT externa. A menor taxa de recidiva foi relatada na RS de Heish et al.³⁶, com taxa de recidiva combinada das diferentes formas de RT adjuvante de 3,51%. Destaca-se a RS de Wang et al.³¹ pois realizou meta-análise com a inclusão de dois ECR (89 queloides) comparando cirurgia associada a CIL versus cirurgia e RT e encontraram 57% menos recidiva com RT. O tempo ideal para início da RT baseado na RS de Seth et al.⁴⁴ seria dentro de uma janela de 24 horas (recidiva média de 12-15%), mas os dados de Peng et al.⁴³ sugerem que resultados são melhores (recidiva $< 10\%$) com aplicação nas primeiras 2 horas pós-operatórias. Entretanto o tempo ideal de início da RT ainda carece de estudos comparativos, pois a evidência foi de RS com metanálise de braço único. Embora as diferentes formas

de RT apresentaram boa eficácia, há variações na incidência de efeitos adversos. Alterações pigmentares (hipo e hiperpigmentação) foram os eventos mais frequentes, além de telangiectasia e, raramente, ulceração. Apesar da preocupação com a indução de neoplasias com a RT seja recorrente, apenas um caso de carcinoma foi relatado após RT adjuvante sugerindo um risco muito baixo, mas não desprezível.³⁰

A CIL principalmente com triancinolona, empregada isoladamente ou em combinação com outros adjuvantes foi a segunda terapia mais estudada nas RS. Apresentou taxas de recidiva variáveis (6% a 46%), dependendo do momento de administração (pré, intra ou pós-operatória), do número de doses e localização dos queloides. Shin et al.¹⁷ demonstram uma taxa de recidiva elevada (39,2%) quando a CIL foi associada à cirurgia de queloide em diversas localizações, embora na outra RS de mesmo autor¹⁵ para queloides auriculares houve uma taxa menor (15,4%). A meta-análise de Siotos et al.¹⁸ reforça essa associação ambígua, com uma taxa de recidiva de 46,1% e alta heterogeneidade, indicando uma grande variabilidade nos resultados. Da mesma forma, estudos mais recentes, como de Ellis et al.¹⁶, reportam taxas de recidiva que variam de 13,8% a 21,7%, sem informações sobre o impacto do tempo de seguimento, dificultando conclusões definitivas.

Por outro lado, estudos de Wang et al.³¹ demonstrou baixas taxas de recidiva (até 8,5%) com esquemas de múltiplas aplicações de CIL, além de reforçarem a superioridade da RT e do IF-2beta em relação à CIL isolada em alguns contextos. Tais dados sugerem que o regime de aplicação e o momento da administração podem influenciar significativamente os resultados.

A comparação entre diferentes doses de CIL e tempos de aplicação, como mostrado por Bjerremada et al.¹² e Zhang et al.⁴⁵, aponta para um possível benefício de múltiplas aplicações e aplicação pós-operatória, respectivamente. Contudo, a ausência de análises estatísticas diretas ou acompanhamento uniforme limita a generalização dessas conclusões. Segundo a network metanálise³⁵, a CIL associada à cirurgia apresentou o segundo valor SUCRA de eficácia (94,99%), ficando apenas atrás da cirurgia associada à braquiterapia (95,11%). Finalmente, relatos de recidivas de até 33% mesmo com o uso combinado de diferentes adjuvantes, ou taxas de recidiva inferiores a 10% com esquemas específicos, indicam que, embora a CIL possa reduzir a recidiva em alguns casos, seu efeito é altamente dependente do protocolo empregado e do seguimento realizado. Apesar

de amplamente utilizada por sua disponibilidade e custo relativamente baixo, a ocorrência de efeitos adversos como atrofia cutânea, hipopigmentação e necrose do retalho foi considerável, devendo ser ponderada na escolha terapêutica.

Outras estratégias, incluindo 5-FU intralesional, imiquimode tópico, verapamil, terapias compressivas e oxigenioterapia hiperbárica apresentaram resultados promissores em contextos específicos, embora haja poucos estudos relacionados a estas terapias. O 5-FU (agente antimetabólito com propriedades antiproliferativas), por exemplo, foi associado a taxas de recidiva tão baixas quanto 3,8%,¹⁷ porém com efeitos colaterais locais como dor e ulceração. O imiquimode, embora com resultados variáveis, apresentou alta frequência de eventos adversos cutâneos (eritema, crostas e prurido em até 89% dos casos), o que pode restringir sua aplicabilidade clínica.

Quanto a oxigenioterapia hiperbárica, os dados de Xie et al.⁴¹ sugerem que a associação desta terapia à cirurgia ou RT pode ser eficaz na redução da recidiva de queloides, oferecendo uma alternativa ou complemento às terapias tradicionais. Relataram taxa de recidiva de 7,4% no grupo que utilizou a combinação de cirurgia ou RT com oxigenioterapia e taxa de 24% do grupo controle. Entretanto, esses resultados precisam ser interpretados com cautela devido à limitação na quantidade de estudos e ao seguimento variável. Novos estudos, preferencialmente randomizados e com análises de longo prazo, seriam valiosos para confirmar e consolidar essa abordagem.

A avaliação dos eventos adversos relacionados às terapias adjuvantes à cirurgia para tratamento de queloides apresentou um perfil de segurança variável entre as diferentes intervenções, o que representa um fator crucial na escolha clínica. As RS incluídas nesta overview apontam que, embora a maioria dos eventos sejam leves a moderados, algumas complicações podem comprometer a adesão ao tratamento e influenciar negativamente os resultados estéticos e funcionais. Por exemplo o imiquimode tópico no pós-operatório de quelóide mostrou-se limitado pela alta taxa de reações cutâneas adversas. Apesar do potencial antifibrótico, a baixa tolerabilidade restringe sua aplicabilidade clínica rotineira, especialmente em regiões anatômicas sensíveis.^{30,48}

Importante salientar que revisões que avaliaram combinações de terapias adjuvantes (ex.: RT + CILs ou terapia compressiva + CIL) sugerem um potencial benefício, com taxas de recidiva inferiores às observadas com monoterapia.^{18,30} No

entanto, essas evidências são derivadas de estudos heterogêneos e com amostras limitadas, carecendo de validação em ECR robustos.

Apesar dessas limitações, a evidência disponível sugere que a combinação de cirurgia com RT e/ou CIL permanece como o pilar do manejo adjuvante de queloides. A escolha do adjuvante ideal deve ser individualizada, considerando características do queloide (localização, tamanho), fatores do paciente (fototipo, comorbidades) e recursos disponíveis.

Há necessidade de ECR multicêntricos, com protocolos padronizados e seguimento prolongado, para elucidar o papel das combinações terapêuticas e identificar subgrupos de pacientes que mais se beneficiam dessas abordagens. Além disso, a avaliação de qualidade de vida e de desfechos centrados no paciente deve ser incorporada a futuros estudos.

5. CONCLUSÕES

Esta *overview* demonstrou que a utilização de terapias adjuvantes, principalmente a RT e CIL pós cirurgia promove uma redução nas taxas de recidiva quando comparada à cirurgia isolada, entretanto a certeza desses achados é substancialmente limitada pela baixa qualidade metodológica e alto risco de viés da maioria das RS incluídas. A predominância de estudos observacionais, falta de comparação direta entre diferentes adjuvantes, variações nos protocolos terapêuticos e seguimentos de duração inconsistente, comprometem a qualidade da evidência disponível e aponta para a necessidade futura de ECRs com maior rigor metodológico e menor risco de viés.

Apenas com base em dados de alta qualidade será possível identificar intervenções capazes de aprimorar de forma consistente os desfechos clínicos e dos pacientes acometidos por queloides, condição marcada por alta taxa de recidiva e impacto significativo na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sangha MS, Deroide F, Meys R. Wound healing, scarring and management. *Clin Exp Dermatol*. 2024 Mar;49(4):325–36.
2. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:103–14.
3. Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL, Meves A. Keloids: a review of therapeutic management. *Int J Dermatol*. 2021;60(6):661–71.
4. Kim EY, Hussain A, Khachemoune A. Evidence-based management of keloids and hypertrophic scars in dermatology. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(6):1487-95.
5. Elsaie ML. Update on management of keloid and hypertrophic scars: a systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(9):2729-38.
6. Oliveira GV, Metsavaht LD, Kadunc BV, Jedwab SKK, Bressan MS, Stolf HO, et al. Treatment of keloids and hypertrophic scars: position statement of the Brazilian expert group GREMCIQ. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):2128-42.
7. Davis SA, Feldman SR, McMichael AJ. Management of keloids in the United States, 1990-2009: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey. *Dermatol Surg*. 2013;39(7):988-94.
8. Delaleu J, Charvet E, Petit A. Keloid disease: review with clinical atlas. Part I: definitions, history, epidemiology, clinics and diagnosis. *Ann Dermatol Venereol*. 2023;150(1):3-15.
9. Liu Y, Xiong X, Cao N, Zhao Y. Diagnosis and treatment of keloid: method summary and effect evaluation. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:3775–83.
10. Kim HJ, Kim YH. Comprehensive insights into keloid pathogenesis and advanced therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8776. doi:10.3390/ijms25168776.
11. Zawadiuk LRR, Van Slyke AC, Bone J, Redfern B, Carr NJ, Arneja JS. What do we know about treating recalcitrant auricular keloids? A systematic review and meta-analysis. *Plast Surg (Oakv)*. 2022;30(1):49-58.
12. Bjerremann JR, Haerskjold A, Karmisholt KE. Excision and adjuvant treatment to prevent keloid recurrence: a systematic review of prospective, clinical,

- controlled trials. *J Plast Surg Hand Surg.* 2023;57(1–6):38–45.
13. Klotz T, Munn Z, Aromataris EC, Greenwood JE. Imiquimod to prevent keloid recurrence postexcision: a systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 2020;28(1):145-56.
 14. Miles OJ, Zhou J, Paleri S, Fua T, Ramakrishnan A. Chest keloids: effect of surgical excision and adjuvant radiotherapy on recurrence, a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2021;91(6):1104-9.
 15. Shin JY, Lee JW, Roh SG, Lee NH, Yang KM. A comparison of the effectiveness of triamcinolone and radiation therapy for ear keloids after surgical excision: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(6):1718-25.
 16. Ellis MM, Jones LR, Siddiqui F, Sunkara PR, Ozog DM. The efficacy of surgical excision plus adjuvant multimodal therapies in the treatment of keloids: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg.* 2020;46(8):1054-9.
 17. Shin JY, Kim JS. Could 5-fluorouracil or triamcinolone be an effective treatment option for keloid after surgical excision? A meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(5):1055-60.
 18. Siotos C, Uzosike AC, Hong H, Seal SM, Rosson GD, Cooney CM, et al. Keloid excision and adjuvant treatments: a network meta-analysis. *Ann Plast Surg.* 2019;83(2):154-62.
 19. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 6.5 [Internet]. 2024 [cited 2026 Mar 27]. Available from: www.cochrane.org/handbook
 20. Gates M, Gates A, Pieper D, Fernandes RM, Tricco AC, Moher D, et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. *BMJ.* 2022;378:e070849.
 21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
 22. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225-34.

23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
24. Anderson JB, Foglio A, Harrant AB, Huang CA, Hultman CS, Mathes DW, et al. Scoping review of therapeutic strategies for keloids and hypertrophic scars. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9(3):e3469.
25. Walsh LA, Wu E, Pontes D, Kwan KR, Poondru S, Miller CH, et al. Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances. *Syst Rev*. 2023;12(1):45.
26. Lawera NG, Madzia J, Casey LC, Guyton RL, Woodyard de Brito KC, Kinzer A, et al. Keloid intralesional excision reduces recurrence: a meta-analytic study of the available literature on 608 keloids. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024;12(3):e5652.
27. King A, Guirguis M, Satkunanathan S, Saad M, Bose R. Intralesional 5-fluorouracil for keloids: a systematic review. *J Cutan Med Surg*. 2024;28(4):381-6.
28. Shin JY, Yun SK, Roh SG. Efficacy of two representative topical agents to prevent keloid recurrence after surgical excision. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(2):401.e1–401.e6.
29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
30. Huang Y, Ren S, Yang Q. Efficacy and safety of excision combination therapies for earlobe keloids: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48(15):2757-70.
31. Wang R, Danielsen PL, Ågren MS, Duke J, Wood F, Zeng XX, et al. Corticosteroid injection alone or combined with surgical excision of keloids versus other therapies including ionising radiotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Burn J*. 2021;2(2):41-54.
32. Cardenas D, Cinclair T, Dogaroiu A, Hinson C, Sink M, Bruce B, et al. Wound coverage, adjuvant treatments, and surgical outcomes for major keloid scars: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Surg J Open Forum*.

- 2024;7(1):ojae129.
33. Liu AH, Sun XL, Liu DZ, Xu F, Feng SJ, Zhang SY, et al. Epidemiological and clinical features of hypertrophic scar and keloid in Chinese college students: a university-based cross-sectional survey. *Heliyon*. 2023;9(4):e15345.
 34. Ran X, Guo X, Liu Y, Zhu S, Li S, Chen Z, et al. Effectiveness of core excision technique for keloids: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2025;155:801e-808e.
 35. Chandra AF, Kamayana J, Tunjung N, Rini IS. Comparative efficacy and recurrence of combination therapies in keloid management: a systematic review and network meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2025;13(8):e7048.
 36. Hsieh CL, Chi KY, Lin WY, Lee LTJ. Timing of adjuvant radiotherapy after keloid excision: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg*. 2021;47(11):1438–43.
 37. Kal HB, Veen RE. Biologically effective doses of postoperative radiotherapy in the prevention of keloids: dose-effect relationship. *Strahlenther Onkol*. 2005;181(11):717-23.
 38. Van Leeuwen MCE, Stokmans SC, Bulstra AEJ, Meijer OWM, Heymans MW, Ket JCF, et al. Surgical excision with adjuvant irradiation for treatment of keloid scars: a systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(7):e440.
 39. Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, Dyachenko A, Luc M. Optimizing radiotherapy for keloids: a meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities. *Ann Plast Surg*. 2017;78(4):403–11.
 40. Hwang NH, Chang JH, Lee NK, Yang KS. Effect of the biologically effective dose of electron beam radiation therapy on recurrence rate after keloid excision: a meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2022;173:146-53.
 41. Xie R, Zhong A, Wu J, Cen Y, Chen J. Could hyperbaric oxygen be an effective therapy option for pathological scars? A systematic review and meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg*. 2023;57(1-6):330-5.
 42. Fu S, Duan L, Zhong Y, Zeng Y. Comparison of surgical excision followed by adjuvant radiotherapy and laser combined with steroids for the treatment of keloids: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*.

- 2024;21(3):e14967.
43. Peng Q, Lu Y, Huang R, Chen R. Should we do postoperative radiotherapy after keloid excision as soon as possible? A systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2025;49(16):4671-82. doi:10.1007/s00266-025-04869-x.
 44. Seth I, Gibson D, Marcaccini G, Pentangelo P, Xie Y, Lim B, et al. Post-excisional radiotherapy for keloid treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2026;113:459-531.
 45. Zhang Y, Wu M, Liu D, Panayi AC, Xu X, Luo L, et al. Recurrence and complications of peri-operative steroid injection of keloids: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2024;48(15):2927-40.
 46. Tahir SM, Ihebom D, Simman R. Compression therapy for keloid scars: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024;12(6):e5864.
 47. D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G, Baroni A. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. *Dermatology.* 2002;204(1):60-2.
 48. Hatamipour E, Mehrabi S, Hatamipour M, Ghafarian Shirazi HR. Effects of combined intralesional 5-fluorouracil and topical silicone in prevention of keloids: a double blind randomized clinical trial study. *Acta Med Iran.* 2011;49(3):127–30.
 49. Davison SP, Mess S, Kauffman LC, Al-Attar A. Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(1):247-52.
 50. Perry R, Whitmarsh A, Leach V, Davies P. A comparison of two assessment tools used in overviews of systematic reviews: ROBIS versus AMSTAR-2. *Syst Rev.* 2021;10(1):273.
 51. Grosman S, Scott IA. Quality of observational studies of clinical interventions: a meta-epidemiological review. *BMC Med Res Methodol.* 2022;22(1):313.
 52. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

ANEXOS

ANEXO I. ESTRATÉGIA DE BUSCA COMPLETA

PUBMED – 17/1/2026

Novos 58

Search number	Query	Results
1	"Keloid"[Mesh] or keloid or keloids	7.489
2	Queloides or (Chéloïde)	45
3	cheloid OR (cheloidal scar) OR (keloid scar) OR (keloidal cicatrices) OR (keloidal cicatrix) OR (keloidal scar) OR (keloidal scarring) OR keloid	7.530
4	((("Keloid"[Mesh] or keloid or keloids) OR (Queloides or (Chéloïde))) OR (cheloid OR (cheloidal scar) OR (keloid scar) OR (keloidal cicatrices) OR (keloidal cicatrix) OR (keloidal scar) OR (keloidal scarring) OR keloid)	7.534
5	("Systematic Review"[Publication Type:NoExp] OR "Systematic Reviews as Topic"[mesh:noexp] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[jour] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[jour] OR "scoping"[TI] OR "systematic"[TI] OR (((("comprehensive analysis" [TIAB:~1] OR "comprehensive review" [TIAB:~1] OR "comprehensively reviewed" [TIAB:~1] OR "literature search" [TIAB:~1] OR "literature searches" [TIAB:~1] OR "scoping search" [TIAB:~1] OR "scoping searches" [TIAB:~1]) NOT "narrative review"[TI]) OR "pooled study" [TIAB:~1] OR "systematic search" [TIAB:~1] OR "systematic searches" [TIAB:~1] OR "systematically searched" [TIAB:~1] AND (databases[TIAB] OR "cinahl" [TIAB] OR "cochrane" [TIAB] OR "embase" [TIAB] OR "psycinfo" [TIAB] OR "pubmed" [TIAB] OR "medline" [TIAB] OR "scopus" [TIAB] OR "web science" [TIAB:~1] OR "bibliographic review" [TIAB:~1] OR "bibliographic reviews" [TIAB:~1] OR "literature review" [TIAB:~1] OR "literature reviews" [TIAB:~1] OR ((("electronic database" [TIAB:~1] OR "electronic databases" [TIAB:~1] OR "databases searched" [TIAB:~3]) AND (eligibility [TIAB] OR excluded [TIAB] OR exclusion [TIAB] OR included [TIAB] OR inclusion [TIAB])) OR ("comparative effectiveness" [TIAB:~1] AND "effectiveness review" [TIAB:~2]) OR ("critical interpretive" [TIAB:~1] AND ("interpretive review" [TIAB:~0] OR "interpretive synthesis" [TIAB:~0])) OR ("diagnostic test" [TIAB:~0] AND ("accuracy review" [TIAB] OR "accuracy reviews" [TIAB] OR "accuracy studies" [TIAB] OR "accuracy study" [TIAB]) AND (meta-analysis [TIAB] OR scoping [TIAB] OR systematic [TIAB])) OR ("evidence assessment" [TIAB] AND GRADE [TIAB]) OR ("evidence gap" [TIAB:~2] AND "gap map" [TIAB:~0]) OR "evidence mapping" [TIAB] OR "evidence review" [TIAB] OR "exploratory review" [TIAB] OR "framework synthesis" [TIAB] OR "mapping review" [TIAB:~1] OR "meta epidemiological" [TIAB] OR "meta ethnographic" [TIAB:~0] OR metaethnographic [TIAB] OR "meta ethnography" [TIAB:~0] OR metaethnography [TIAB] OR "meta interpretation" [TIAB:~1] OR "meta narrative" [TIAB:~1] OR "meta review" [TIAB:~1] OR "meta study" [TIAB:~1] OR "meta synthesis" [TIAB:~0] OR metasynthesis [TIAB] OR "meta summary" [TIAB:~1] OR "meta theory" [TIAB:~1] OR "methodological review" [TIAB:~1] OR "methodology review" [TIAB:~1] OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods review" [TIAB:~1]) OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods synthesis" [TIAB:~1]) OR "narrative synthesis" [TIAB:~1] OR "overview reviews" [TIAB:~4] OR ("PRISMA"	607.765

	[TIAB] AND (guideline [TIAB] OR guidelines [TIAB] OR preferred [TIAB] OR reporting [TIAB] OR requirements [TIAB])) OR "PRISMA-P" [TIAB:~0] OR "prognostic review" [TIAB:~1] OR "psychometric review" [TIAB:~1] OR ("qualitative evidence" [TIAB:~0] AND "evidence synthesis" [TIAB:~0]) OR ("qualitative research" [TIAB:~0] AND "research synthesis" [TIAB:~0]) OR ("rapid evidence" [TIAB:~0] AND "evidence assessment" [TIAB:~0]) OR "rapid realist" [TIAB:~0] OR "rapid review" [TIAB:~1] OR "rapid reviews" [TIAB:~1] OR "realist review" [TIAB:~1] OR ("review economic" [TIAB:~1] AND ("economic evaluation" [TIAB:~1] OR "economic evaluations" [TIAB:~1])) OR "review reviews" [TIAB:~1] OR "realist syntheses" [TIAB:~1] OR "realist synthesis" [TIAB:~1] OR "scoping review" [TIAB:~2] OR "scoping reviews" [TIAB:~2] OR "scoping studies" [TIAB:~2] OR "scoping study" [TIAB:~2] OR "systematic evidence map" [TIAB] OR "systematic mapping" [TIAB:~2] OR "systematic literature" [TIAB:~1] OR "systematic Medline" [TIAB:~2] OR "systematic PubMed" [TIAB:~2] OR "systematic review" [TIAB:~2] OR "systematic reviews" [TIAB:~2] OR "systematical review" [TIAB:~1] OR "systematical reviews" [TIAB:~2] OR "systematically identified" [TIAB:~1] OR "systematically review" [TIAB:~1] OR "systematically reviewed" [TIAB:~1] OR "systematized review" [TIAB:~1] OR "umbrella review" [TIAB:~2] OR "umbrella reviews" [TIAB:~2])	
6	((("Keloid"[Mesh] or keloid or keloids) OR (Queloides or (Chéloïde))) OR (cheloid OR (cheloidal scar) OR (keloid scar) OR (keloidal cicatrices) OR (keloidal cicatrix) OR (keloidal scar) OR (keloidal scarring) OR keloid)) AND ((("Systematic Review"[Publication Type:NoExp] OR "Systematic Reviews as Topic"[mesh:noexp] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[jour] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[jour] OR "scoping"[TI] OR "systematic"[TI] OR (((("comprehensive analysis" [TIAB:~1] OR "comprehensive review" [TIAB:~1] OR "comprehensively reviewed" [TIAB:~1] OR "literature search" [TIAB:~1] OR "literature searches" [TIAB:~1] OR "scoping search" [TIAB:~1] OR "scoping searches" [TIAB:~1]) NOT "narrative review"[TI]) OR "pooled study" [TIAB:~1] OR "systematic search" [TIAB:~1] OR "systematic searches" [TIAB:~1] OR "systematically searched" [TIAB:~1] AND (databases[TIAB] OR "cinahl" [TIAB] OR "cochrane" [TIAB] OR "embase" [TIAB] OR "psycinfo" [TIAB] OR "pubmed" [TIAB] OR "medline" [TIAB] OR "scopus" [TIAB] OR "web science" [TIAB:~1] OR "bibliographic review" [TIAB:~1] OR "bibliographic reviews" [TIAB:~1] OR "literature review" [TIAB:~1] OR "literature reviews" [TIAB:~1] OR ((("electronic database" [TIAB:~1] OR "electronic databases" [TIAB:~1] OR "databases searched" [TIAB:~3]) AND (eligibility [TIAB] OR excluded [TIAB] OR exclusion [TIAB] OR included [TIAB] OR inclusion [TIAB])) OR ("comparative effectiveness" [TIAB:~1] AND "effectiveness review" [TIAB:~2]) OR ("critical interpretive" [TIAB:~1] AND ("interpretive review" [TIAB:~0] OR "interpretive synthesis" [TIAB:~0])) OR ("diagnostic test" [TIAB:~0] AND ("accuracy review" [TIAB] OR "accuracy reviews" [TIAB] OR "accuracy studies" [TIAB] OR "accuracy study" [TIAB]) AND (meta-analysis [TIAB] OR scoping [TIAB] OR systematic [TIAB])) OR ("evidence assessment" [TIAB] AND GRADE [TIAB]) OR ("evidence gap" [TIAB:~2] AND "gap map" [TIAB:~0]) OR "evidence mapping" [TIAB] OR "evidence review" [TIAB] OR "exploratory review" [TIAB] OR "framework synthesis" [TIAB] OR "mapping review" [TIAB:~1] OR "meta epidemiological" [TIAB] OR "meta ethnographic" [TIAB:~0] OR metaethnographic [TIAB] OR "meta ethnography" [TIAB:~0] OR metaethnography [TIAB] OR "meta interpretation" [TIAB:~1] OR "meta narrative" [TIAB:~1] OR "meta review" [TIAB:~1] OR "meta study" [TIAB:~1] OR "meta synthesis" [TIAB:~0] OR metasynthesis [TIAB] OR "meta summary" [TIAB:~1] OR "meta theory" [TIAB:~1] OR "methodological review" [TIAB:~1] OR "methodology review" [TIAB:~1] OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods review" [TIAB:~1]) OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods synthesis" [TIAB:~1]) OR "narrative	239

	synthesis" [TIAB:~1] OR "overview reviews" [TIAB:~4] OR ("PRISMA" [TIAB] AND (guideline [TIAB] OR guidelines [TIAB] OR preferred [TIAB] OR reporting [TIAB] OR requirements [TIAB])) OR "PRISMA-P" [TIAB:~0] OR "prognostic review" [TIAB:~1] OR "psychometric review" [TIAB:~1] OR ("qualitative evidence" [TIAB:~0] AND "evidence synthesis" [TIAB:~0]) OR ("qualitative research" [TIAB:~0] AND "research synthesis" [TIAB:~0]) OR ("rapid evidence" [TIAB:~0] AND "evidence assessment" [TIAB:~0]) OR "rapid realist" [TIAB:~0] OR "rapid review" [TIAB:~1] OR "rapid reviews" [TIAB:~1] OR "realist review" [TIAB:~1] OR ("review economic" [TIAB:~1] AND ("economic evaluation" [TIAB:~1] OR "economic evaluations" [TIAB:~1])) OR "review reviews" [TIAB:~1] OR "realist syntheses" [TIAB:~1] OR "realist synthesis" [TIAB:~1] OR "scoping review" [TIAB:~2] OR "scoping reviews" [TIAB:~2] OR "scoping studies" [TIAB:~2] OR "scoping study" [TIAB:~2] OR "systematic evidence map" [TIAB] OR "systematic mapping" [TIAB:~2] OR "systematic literature" [TIAB:~1] OR "systematic Medline" [TIAB:~2] OR "systematic PubMed" [TIAB:~2] OR "systematic review" [TIAB:~2] OR "systematic reviews" [TIAB:~2] OR "systematical review" [TIAB:~1] OR "systematical reviews" [TIAB:~2] OR "systematically identified" [TIAB:~1] OR "systematically review" [TIAB:~1] OR "systematically reviewed" [TIAB:~1] OR "systematized review" [TIAB:~1] OR "umbrella review" [TIAB:~2] OR "umbrella reviews" [TIAB:~2]))	
--	--	--

EMBASE – 17/01/2026

Novos 77

No.	Query	Results
#1	'keloid'/exp	9.876
#2	'cheloid' OR 'cheloidal scar' OR 'keloid scar' OR 'keloidal cicatrices' OR 'keloidal cicatrix' OR 'keloidal scar' OR 'keloidal scarring' OR 'keloid'	10.888
#3	#1 OR #2	10.888
#4	'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR ((('comprehensive':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic database':ti,ab,kw OR 'electronic databases':ti,ab,kw OR (databases NEAR/3 searched)) AND (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw OR exclusion:ti,ab,kw OR included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw)) OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR 'prisma':ab OR ('preferred':ti,ab,kw AND reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid	912.451

	literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt	
#5	#3 AND #4	430
#6	#3 AND #4 AND [embase]/lim	388

COCHRANE – 17/01/2026

Novos 2

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Keloid] explode all trees	254
#2	Queloides OR (Chéloïde) OR cheloid OR (cheloidal scar) OR (keloid scar) OR (keloidal cicatrices) OR (keloidal cicatrix) OR (keloidal scar) OR (keloidal scarring) OR keloid	710
#3	#1 OR #2	710
#3.1	Cochrane reviews	31
#3.2	Cochrane protocols	6
#3.3	Trials	668
#3.4	Clinical Answers	5

SCOPUS – 17/01/2026

Novos 71

ID	Search	Hits
#1	ALL (keloid OR keloids OR cheloid OR cheloidal AND scar OR keloid AND scar OR keloidal AND cicatrices OR keloidal AND cicatrix OR keloidal AND scar OR keloidal AND scarring OR keloid)	5.660
#2	TITLE-ABS-KEY (systematic review OR review , systematic)	826.476
#3	(ALL (keloid OR keloids OR cheloid OR cheloidal AND scar OR keloid AND scar OR keloidal AND cicatrices OR keloidal AND cicatrix OR keloidal AND scar OR keloidal AND scarring OR keloid)) AND (TITLE-ABS-KEY (systematic review OR review , systematic))	271

LILACS - 27/09/2024

Novos 0

ID	Search	Hits
#1	((Keloid or keloid or keloids) OR (Queloides or (Chéloïde))) OR (cheloid OR (cheloidal scar) OR (keloid scar) OR (keloidal cicatrices) OR (keloidal cicatrix) OR (keloidal scar) OR (keloidal scarring) OR keloid)	7.943
#2	(Revisão Sistemática OR Revisión Sistemática OR Systematic Review OR Umbrella Review OR Revisão Guarda-Chuva OR Revisión Paraguas OR Revue systématique)	328.312
#3	#1 AND #2	118
#4	#3 AND LILACS	2

ISSG Search Filters Resource - Systematic Reviews (google.com)

17/01/2026 – somente os novos			
Base de dados	No. artigos identificados	No. Artigos Duplicados	No. artigos incluídos no gerenciador de referências
1. Pubmed	58	0	58
2. EMBASE	77	30	41
3. Cochrane	2	0	2
4. SCOPUS	71	50	21
5. Biblioteca Virtual de saúde	0	0	0
Total de artigos incluídos após verificação automática de artigos duplicados durante a importação para o software			739

ANEXO II. ROBIS

ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews

Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?

YES/NO/UNCLEAR

Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	Y/PY/PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/PY/PN/N/NI
1.4 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	Y/PY/PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	Y/PY/PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y/PY/PN/N/NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	Y/PY/PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/PY/PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	
LOW/HIGH/UNCLEAR	
Rationale for concern:	

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y/PY/PN/N/NI
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	Y/PY/PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	Y/PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS	
Describe synthesis methods:	
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/PY/PN/N/NI
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/PY/PN/N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/PY/PN/N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding the synthesis and findings	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria		
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies		
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies		
4. Concerns regarding the synthesis and findings		

RISK OF BIAS IN THE REVIEW	
Describe whether conclusions were supported by the evidence:	
A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	Y/PY/PN/N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	Y/PY/PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	Y/PY/PN/N/NI
Risk of bias in the review	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for risk:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

ANEXO III. AMSTAR-2

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes: ☐ Population ☐ Intervention ☐ Comparator group ☐ Outcome	Optional (recommended) ☐ Timeframe for follow-up	☐ Yes ☐ No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: ☐ review question(s) ☐ a search strategy ☐ inclusion/exclusion criteria ☐ a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity ☐ justification for any deviations from the protocol	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following: ☐ Explanation for including only RCTs ☐ OR Explanation for including only NRSI ☐ OR Explanation for including both RCTs and NRSI		☐ Yes ☐ No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): ☐ searched at least 2 databases (relevant to research question) ☐ provided key word and/or search strategy ☐ justified publication restrictions (e.g. language)	For Yes, should also have (all the following): ☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies ☐ searched trial/study registries ☐ included/consulted content experts in the field ☐ where relevant, searched for grey literature ☐ conducted search within 24 months of completion of the review	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		☐ Yes ☐ No
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies ☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		☐ Yes ☐ No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes: ☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	For Yes, must also have: ☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following): ☐ described populations ☐ described interventions ☐ described comparators ☐ described outcomes ☐ described research designs	For Yes, should also have ALL the following: ☐ described population in detail ☐ described intervention in detail (including doses where relevant) ☐ described comparator in detail (including doses where relevant) ☐ described study's setting ☐ timeframe for follow-up	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs For Partial Yes, must have assessed RoB from ☐ unconcealed allocation, and ☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	For Yes, must also have assessed RoB from: ☐ allocation sequence that was not truly random, and ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only NRSI
NRSI For Partial Yes, must have assessed RoB: ☐ from confounding, and ☐ from selection bias	For Yes, must also have assessed RoB: ☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, and ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		☐ Yes in ☐ No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?		
RCTs For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. ☐ AND investigated the causes of any heterogeneity		☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted
For NRSI For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present ☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available ☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review		☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	
For Yes: ☐ included only low risk of bias RCTs ☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	
For Yes: ☐ included only low risk of bias RCTs ☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ Yes ☐ No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	
For Yes: ☐ There was no significant heterogeneity in the results ☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☐ Yes ☐ No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	
For Yes: ☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	
For Yes: ☐ The authors reported no competing interests OR ☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	☐ Yes ☐ No

ANEXO IV. CEP



Botucatu, 22 de JULHO de 2025

Ao

Conselho do Programa de Pós-graduação em PESQUISA CLÍNICA
Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Prezados Senhores,

Declaramos que a (X) dissertação de mestrado / () tese de doutorado intitulada **“Eficácia das terapias adjuvantes na redução de recidivas de queiloide pós-cirurgia: visão geral das revisões sistemáticas (overview of reviews)”** de autoria do(a) discente VITÓRIA MARIAH GIRIBONI se enquadra na Deliberação 351/2020 da Congregação da Faculdade de Medicina, Unesp com base na Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que não deve ser registrada nem avaliada pelo sistema CEP/CONEP, por se tratar de:

- () Pesquisa de opinião pública com participantes não identificados;
- () Pesquisa que utiliza informações de acesso público, nos termos da Lei nº 12.527;
- () Pesquisa que utiliza informações de domínio público;
- () Pesquisa censitária;
- () Pesquisa com bancos de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual;
- (X) Pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos de revisão para literatura científica;
- () Pesquisa que objetiva o aprofundamento teórico de situações que emergem espontânea e contingencialmente na prática profissional, desde que não revelem dados que possam identificar o sujeito.

Atenciosamente,

Documento assinado digitalmente
LUCIANA PATRICIA FERNANDES ABBADE
Data: 05/08/2025 11:47:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Nome/assinatura do(a) orientador(a)

Documento assinado digitalmente
VITÓRIA MARIAH GIRIBONI
Data: 22/07/2025 20:13:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Nome/assinatura do(a) discente

ANEXO V

Avaliação dos 24 estudos pela ferramenta AMSTAR-2

Autor; Ano	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	Confiança geral
Kal, HB; 2005	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	N/A	N/A	Não	Não	N/A	Não	Criticamente baixa
van Leeuwen, MCE; 2015	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Parcial	Não	Não	N/A	N/A	Não	Não	N/A	Sim	Criticamente baixa
Shin, JY (Could 5-Fluorouracil...)	Não	Parcial	Não	Não	Não	Não	Não	Parcial	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Criticamente baixa
Shin, JY; 2016 (A Comparison of	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Shin, JY; 2017	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Criticamente baixa
Mankowski, P; 2017	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Klotz, T; 2019	Sim	Parcial	Não	Não	Não	Não	Não	Parcial	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Criticamente baixa
Siotos, C; 2019	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Parcial	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Ellis, MM; 2020	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Criticamente baixa
Miles, OJ; 2020	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Hsieh, C; 2021	Sim	Sim	Não	Parcial	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Criticamente baixa
Wang, R; 2021	Sim	Não	Não	Parcial	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Criticamente baixa
Hwang, N; 2022	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Parcial	Parcial	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Bjerremund, JR; 2023	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	N/A	N/A	Sim	Sim	N/A	Não	Criticamente baixa
Xie, R; 2023	Sim	Não	Não	Parcial	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Criticamente baixa
Fu, S; 2024	Sim	Não	Sim	Parcial	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Huang, Y; 2024	Sim	Sim	Não	Parcial	Sim	Sim	Não	Parcial	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Ran, X; 2024	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Parcial	Sim	Não	N/A	N/A	Sim	Sim	N/A	Sim	Criticamente baixa
Tahir, SM; 2024	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Zhang, Y; 2024	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Cardenas, D; 2024	Sim	Parcial	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Parcial	Não	N/A	N/A	Não	Não	N/A	Sim	Criticamente baixa
Peng, Q; 2025	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Parcial	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Chandra, AF; 2025	Sim	Parcial	Sim	Parcial	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixa
Seth, I; 2026	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Parcial	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Criticamente baixa

Sim: O critério foi totalmente atendido; **Parcial:** O critério foi parcialmente atendido; **Não:** O critério não foi atendido; **N/A:** Não se aplica (não houve meta-análise).

Colunas com asteriscos (2, 4, 7, 9, 11, 13, 15): Domínios Críticos.

Os 16 Itens do AMSTAR-2:

1. **Pergunta PICO:** A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão incluíram os componentes PICO (População, Intervenção, Comparador, Desfecho)?
2. **Protocolo (Crítico):** O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos *antes* da realização da revisão (ex: registro no PROSPERO) e justifica quaisquer desvios?
3. **Desenho dos Estudos:** Os autores explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?
4. **Estratégia de Busca (Crítico):** Os autores usaram uma estratégia de busca abrangente na literatura? (Mínimo de 2 bases de dados + busca de literatura cinzenta/listas de referências, etc.)
5. **Seleção em Duplicata:** A seleção dos estudos foi realizada em duplicata (por dois revisores independentes)?
6. **Extração em Duplicata:** A extração dos dados foi realizada em duplicata (por dois revisores independentes)?
7. **Lista de Excluídos (Crítico):** Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos *com as respectivas justificativas*?
8. **Descrição dos Estudos:** Os autores descreveram as características detalhadas dos estudos incluídos (ex: população, intervenção)?
9. **Risco de Viés (Crítico):** Os autores usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) dos estudos individuais?
10. **Fontes de Financiamento:** Os autores relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?
11. **Métodos Estatísticos (Crítico):** Se houve meta-análise, os autores usaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?
12. **Impacto do Risco de Viés:** Se houve meta-análise, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais nos resultados da meta-análise (ex: análise de sensibilidade)?
13. **Discussão do Viés (Crítico):** Os autores consideraram o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?
14. **Heterogeneidade:** Os autores forneceram uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados?
15. **Viés de Publicação (Crítico):** Os autores realizaram uma investigação adequada de viés de publicação (ex: Funnel Plot) e discutiram seu provável impacto?
16. **Conflito de Interesses:** Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento para a própria revisão?

Esquema de Classificação (para a última coluna):

- **Alta:** Nenhuma falha crítica e no máximo uma falha não-crítica.
- **Interpretação:** Esta revisão sistemática seguiu todos os passos rigorosos da ciência. O risco de que os autores tenham deixado passar algo importante ou enviesado os resultados é mínimo.
- **Moderada:** Mais de uma falha não-crítica, mas *nenhuma* falha crítica.
- **Interpretação:** A revisão é boa e provavelmente correta, mas tem pequenas falhas (ex: não buscou literatura cinzenta ou não explicou bem o financiamento). Essas falhas podem introduzir um viés pequeno, mas provavelmente não mudam o resultado final.
- **Baixa:** Uma falha crítica (com ou sem falhas não-críticas).
- **Interpretação:** Houve um erro grave no processo (falha crítica). Pode ser que eles não tenham avaliado se os estudos originais eram ruins (risco de viés) ou não fizeram uma busca completa. Os resultados podem não fornecer uma representação precisa e abrangente dos estudos disponíveis. Existe risco real de que a conclusão esteja enviesada.
- **Criticamente Baixa:** Mais de uma falha crítica.
- **Interpretação:** revisão tem falhas metodológicas múltiplas e graves. O estudo serve apenas para saber o que foi publicado sobre o tema, mas a síntese dos dados (meta-análise ou conclusão) é perigosa e não deve embasar condutas.

Classificação	Interpretação Prática
Alta	Padrão Ouro. A conclusão reflete fielmente a literatura existente.
Moderada	Confiável. As conclusões são provavelmente precisas, apesar de pequenas falhas.
Baixa	Ceticismo. As falhas podem ter alterado ou exagerado os resultados. Requer cautela.
Criticamente Baixa	Não Confiável. Alto risco de viés. Não deve ser usada para tomada de decisão isolada.