

FABRIZIO RICARDO CEVALLOS REBELO

**AVALIAÇÃO DE INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS
EM PACIENTES COM CICATRIZES
HIPERTRÓFICAS E QUELOIDES: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

**Dissertação apresentada à
Universidade Federal de São Paulo,
para a obtenção de Título de Mestre
em Ciências.**

São Paulo

2021

FABRIZIO RICARDO CEVALLOS REBELO

**AVALIAÇÃO DE INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS
EM PACIENTES COM CICATRIZES
HIPERTRÓFICAS E QUELOIDES: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Miguel Sabino Neto

COORIENTADOR: Dr. Felipe Contoli Isoldi

São Paulo

2021



**PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO
EM CIRURGIA
TRANSLACIONAL**



Coordenação: Prof. Dr. Alfredo Gragnani Filho
ORIENTADOR: PROF. DR. MIGUEL SABINO NETO
COORIENTADOR: DR. FELIPE CONTOLI ISOLDI

Cevallos Rebelo, Fabrizio Ricardo
Avaliação de Intervenções Terapêuticas em pacientes com Cicatrizes Hipertróficas e Queloides. Revisão Sistemática / Fabrizio Ricardo Cevallos Rebelo – São Paulo, 2021.
XVII,272f.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-graduação em Cirurgia Translacional.

Evaluation of Therapeutic Interventions in Patients with Hypertrophic Scars and Keloids. Systematic Review

1. Cicatriz Hipertrófica 2. Queloides 3. Cicatrização 4. Tratamento 5. Terapia combinada 6. Revisão Sistemática.

DEDICATÓRIA

À minha querida esposa **Priscilla**, por sempre estar ao meu lado e pelo seu apoio incondicional.

Aos meus queridos filhos, **Felipe** e **Lucas**, por serem fonte de minha inspiração e exemplos de simplicidade, responsabilidade, parceria e amizade.

A meus pais **José Francisco** e **Marlene**, por terem semeado em mim o instinto de responsabilidade e honestidade, que delineiam a minha vida.

AGRADECIMENTOS

À **PROFA. DRA. LYDIA MASAKO FERREIRA**, Professora Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), pela dedicação e comprometimento com o meio acadêmico.

Ao **PROF. DR. MIGUEL SABINO NETO**, Professor Associado Livre Docente e Chefe da Disciplina de Cirurgia Plástica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), pela confiança, parceria e apoio incondicional para o desenvolvimento desta dissertação.

Ao **PROF. DR. ALFREDO GRAGNANI FILHO**, Professor Associado Livre Docente da Disciplina de Cirurgia Plástica do Departamento de Cirurgia da UNIFESP, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da UNIFESP, pelo empenho e dedicação ao serviço de ensino.

Ao **PROF. DR. FÁBIO XERFAN NAHAS**, Professor Adjunto Livre Docente da Disciplina de Cirurgia Plástica do Departamento de Cirurgia da UNIFESP, pelo comprometimento profissional e capacidade de gestão dos discentes

Ao **DR. FELIPE CONTOLI ISOLDI**, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo, colaborador do Setor de Cicatrizes Patológicas da Disciplina de Cirurgia Plástica da UNIFESP, pelo seu valioso auxílio na elaboração desta revisão sistemática.

À **PROFA. CARMEN VERÔNICA MENDES ABDALA**, Mestre em Ciências da Informação e Documentação pela Universidade Federal de São Paulo, gerente de Serviços e Fontes de Informação do Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde BIREME, pelo seu apoio no desenvolvimento desta dissertação.

À **PROFA. JULIANA LUZ PASSOS ARGENTON**, Mestre em Estatística pelo Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – pela sua valiosa colaboração nas análises estatísticas e meta-análises.

Ao **GRUPO DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA** do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da Unifesp, pelo acolhimento, sugestões, críticas e ensinamentos.

A todos os **PROFESSORES** do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da UNIFESP, por serem exemplos de inspiração para

os discentes e futuros pesquisadores, sempre dispostos a colaborar com o engrandecimento da nossa profissão.

À SANDRA DA SILVA, MARTA REJANE DOS REIS, SILVANA APARECIDA COSTA DE ASSIS e VANESSA COIMBRA, secretárias da Disciplina de Cirurgia Plástica do Departamento de Cirurgia da UNIFESP, e do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da UNIFESP, pela atenção, pela prestatividade e carinho.

A todos os colegas do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da UNIFESP, que juntos embarcamos numa jornada cheia de desafios, sacrifícios, tristezas e alegrias com um objetivo em comum: o aperfeiçoamento e imersão na pesquisa e vida acadêmica.

SUMÁRIO

DEDICATORIA.....	V
AGRADECIMENTOS.....	VI
LISTA DE TABELAS.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XIII
RESUMO.....	XVI
<i>ABSTRACT</i>	XVII
1. INTRODUÇÃO.....	2
2. OBJETIVO.....	7
3. LITERATURA.....	9
4. MÉTODO.....	17
5. RESULTADOS.....	36
6. DISCUSSÃO.....	93
7. CONCLUSÃO.....	109
8. REFERÊNCIAS.....	111
FONTES CONSULTADAS.....	140
NORMAS ADOTADAS.....	142
APÊNDICES.....	145
ANEXOS.....	153

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de cicatrizes no cálculo amostral e final do tratamento.....	45
Tabela 2 - Estimação da Altura por metanálise.....	59
Tabela 3 - Estimação do Eritema por metanálise.....	62
Tabela 4 - Estimação da Pigmentação por metanálise.....	65
Tabela 5 - Estimação da Flexibilidade por metanálise.....	68
Tabela 6 - Estimação da Vascularização por metanálise.....	71
Tabela 7 - Estimação da Dor por metanálise.....	74
Tabela 8 - Estimação do Prurido por metanálise.....	75
Tabela 9 - Estimação da VSS por metanálise.....	76
Tabela 10 - Estudos incluídos na meta-regressão para comparar tratamentos ajustados à idade e à idade média.....	80
Tabela 11a -Análise GRADE para Intervenções com Triancinolona Desfechos primários.....	88
Tabela 11b -Análise GRADE para Intervenções com Triancinolona Desfechos secundários.....	89
Tabela 12 - Análise GRADE para Intervenções com 5-Fluorouracilo + Triancinolona.....	90
Tabela 13 – Análise GRADE para Intervenções com Verapamilo.....	91
Tabela 14 – Análise GRADE para Intervenções com <i>Laser</i>	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de coleta de dados..	38
Figura 2 - Risco de viés em porcentagens	47
Figura 3 - Resumo do risco de viés.....	48
Figura 4 - <i>Forest plot</i> para desfecho Altura com intervenções de 5-FU + TAC, TAC e Verapamil.....	60
Figura 5 - <i>Forest plot</i> para desfecho Altura com intervenções de 5-FU + TAC, TAC e Verapamil sem <i>outlier</i>	61
Figura 6 - <i>Forest plot</i> para desfecho Eritema com intervenções de 5-FU + TAC e TAC.....	63
Figura 7 - <i>Forest plot</i> para desfecho Eritema com intervenções de 5-FU + TAC e TAC sem <i>outlier</i>	64
Figura 8 - <i>Forest plot</i> para desfecho Pigmentação com intervenções de verapamilo e TAC.....	65
Figura 9 - <i>Forest plot</i> para desfecho Pigmentação com intervenções de verapamilo e TAC sem <i>outlier</i>	67
Figura 10 - <i>Forest plot</i> para desfecho Flexibilidade com intervenções verapamil e TAC.....	69
Figura 11 - <i>Forest plot</i> para desfecho Flexibilidade com intervenções verapamil e TAC sem <i>outlier</i>	70

Figura 12 - <i>Forest plot</i> para desfecho Vascularização com intervenções verapamil e TAC.....	72
Figura 13 - <i>Forest plot</i> para desfecho Vascularização com intervenções verapamil e TAC sem <i>outlier</i>	73
Figura 14 - <i>Forest plot</i> para desfecho Dor com intervenção TAC	74
Figura 15 - <i>Forest plot</i> para desfecho Prurido com intervenção TAC.....	75
Figura 16 - <i>Forest plot</i> para desfecho VSS com intervenções de <i>laser</i> e TAC	77
Figura 17 - Gráfico de funil para desfecho Altura com intervenções de 5-FU, TAC e Verapamil.....	81
Figura 18 - Gráfico de funil para desfecho Eritema com intervenções de 5-FU + TAC, e TAC.....	82
Figura 19 - Gráfico de funil para desfecho Pigmentação com Intervenções de TAC e Verapamil.....	83
Figura 20 - Gráfico de funil para desfecho Flexibilidade com intervenções de TAC e Verapamil.....	84
Figura 21 - Gráfico de funil para desfecho Vascularização com intervenções de TAC e Verapamil.....	85
Figura 22 - Gráfico de funil para desfecho VSS com intervenções de TAC e Verapamil.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS

ACP	<i>American College of Physicians</i>
bFGB	Fator básico de crescimento
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CO₂	Dióxido de carbono
CTGF	Fator de crescimento de tecido conectivo
df	Grau de Liberdade
DM	Diferença de médias
DOI	Digital Object Identifier
EB	Ednario Barbosa
EMBASE	Excerpta Médica Database
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (Latim); em Português: e outros
FC	Fabrizio Cevallos
FU	Fluorouracil
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
I²	Teste de heterogeneidade
IC	Intervalo de confiança
IL	Intralesional

IL-3	Interleucina 3
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
ISI	Institute for Scientific Information
ITT	Intenção de tratar
Laser Nd YAG	<i>Laser de Neodímio ítrio-alumínio-granada</i>
Laser PDL	<i>Pulsed Dye laser</i>
Laser YAG	<i>Laser fracionado ablativo ítrio-alumínio-granada</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
p	Valor de p (probabilidade de significância)
PICO	Problema, intervenção, comparação, desfecho
POSAS	Patient and Observer Scar Assessment Scale
PP	Por protocolo
PRISMA	"Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses"
PRISMA-P	"Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Protocols"
Prof.	Professor
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
X²	Teste qui-quadrado
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>

REML	<i>Restricted Maximum Likelihood Method</i>
TAC	Acetonida de triancinolona
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador beta
Unifesp	Universidade Federal de São Paulo
URL	<i>Uniform Resource Locator</i>
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
VSS	<i>Vancouver Scar Scale</i>
VS.	<i>Versus</i>

RESUMO

Introdução: O tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides vem representando um desafio para a medicina, há décadas, já que até o momento não se tem chegado a um tratamento considerado “Gold standard” pela variedade de terapias. **Objetivo:** O propósito do estudo foi avaliar as diferentes intervenções terapêuticas únicas ou associadas para o tratamento das cicatrizes hipertróficas e queloides, a partir de uma revisão sistemática. **Método:** Foram realizadas buscas no PubMed, Web of Science, Scopus, EMBASE, Biblioteca Cochrane e Lilacs, de janeiro de 1992 a abril 2020 de ensaios clínicos randomizados de tratamentos de cicatrizes hipertróficas e queloides, sem restrição de idade, sexo ou raça, ou limitação de idioma, que avaliaram seus efeitos em relação à altura, eritema, flexibilidade, pigmentação e Escala de Vancouver. A revisão seguiu as recomendações do protocolo PRISMA, as ferramentas da colaboração Cochrane para risco de viés e o protocolo GRADE. Diferenças médias (MDs), odds ratios (ORs) foram calculados com um intervalo de confiança (IC) de 95% e realizada a metanálise. **Resultados:** Foram selecionados 23 estudos de 796, com um total de 1342 cicatrizes. Doze estudos incluíram cicatrizes queloideanas e hipertróficas enquanto apenas 11 cicatrizes queloideanas. As intervenções analisadas foram o uso de Triancinolona, Triancinolona + 5-Fluorouracil, Verapamilo e *Laser*. Não houve diferença estatisticamente significativa da efetividade em nenhuma das intervenções em relação às outras terapias.

Conclusão: Esta revisão demonstrou não haver nenhuma terapia mais efetiva que outra, seja de forma individual ou associada.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of hypertrophic scars and keloids has been a challenge for medicine for decades, given that until now one has not yet found a treatment considered “Gold standard” due to the variety of therapies.

Objective: The aim of the study was to analyze the different therapeutic interventions, whether single or associated, for the treatment of hypertrophic scars and keloids, from a systematic review. **Method:** PubMed, Web of Science, Scopus, EMBASE, Cochrane Library and Lilacs were searched, from January 1992 to April 2020, for randomized clinical trials of hypertrophic and keloid scar treatments, without restrictions of age, sex, race, or language limitation, which evaluated their effects with regard to height, erythema, flexibility, pigmentation, and Vancouver Scale. The review followed the recommendations of the PRISMA protocol, the tool to assess the risk of bias of the Cochrane was used, and the GRADE protocol. Mean differences (MDs), odds ratios (ORs) were calculated with 95% confidence intervals (CI), and a meta-analysis was performed. **Results:** Twenty-three studies were selected from 796, with a total of 1342 scars. Twelve studies included keloid and hypertrophic scars, while 11 only keloid scars. The analyzed interventions were the ones with use of Triamcinolone, Triamcinolone + 5-Fluorouracil, Verapamil and *Laser*. There was no statistically significant difference in the effectiveness of any of the interventions in comparison to other therapies. **Conclusions:** This review

demonstrated that there is no therapy more effective than another, be it individual or in association.

INTRODUÇÃO

1. Introdução

A cicatriz é considerada o estado final e definitivo da reparação do tecido de uma ferida, podendo ser decorrente de um ferimento, uma cirurgia ou outro tipo de lesão.

A partir do momento em que surge alguma alteração nesse processo, depara-se com cicatrizes que podem ser atróficas, hipertróficas ou queloides (VERHAEGEN *et al.*, 2009).

Tanto as cicatrizes hipertróficas quanto os queloides são mais prevalentes na 2^o e 3^o décadas da vida, acometendo tanto homens ou mulheres, e ambas têm um fator hereditário com características autossômicas dominantes (URIOSTE, ARNDT, DOVER 1999; BAYAT *et al.*, 2003; BAYAT *et al.*, 2005).

As cicatrizes hipertróficas podem localizar-se em qualquer região do corpo, estando associadas sempre à trauma ou intervenção cirúrgica, e apesar de crescer acima do nível da pele, nunca ultrapassam os limites laterais da própria cicatriz, além de poder apresentar remissão espontânea (LEE *et al.*, 2004).

Queloides provêm do crescimento descontrolado e irregular do tecido cicatricial, em qualquer região do corpo ROBLES & BERG (2007) e sua causa ainda não está completamente elucidada (BOCK *et al.*, 2005; GAO *et al.*, 2006; SALEM *et al.*, 2009).

Queloides só se manifestam em humanos HOCHMAN *et al.*, (2015), LIMANDJAJA *et al.*, (2020), principalmente, em indivíduos de raça negra

(Afro Americano descendentes), OLUWASANMI (1974); KRAEVA, HO, JAGDEO (2017), fototipos cutâneos IV a VI de Fitzpatrick, com uma prevalência de até 15 vezes maior que na raça branca NIESSEN *et al.*, (1999) e na raça amarela.

Frequentemente essas cicatrizes costumam evoluir com queixas álgicas, prurido, limitação funcional ou estética LEE *et al.*, (2004), trazendo comprometimento do ponto de vista psicológico do paciente (ROBLES & BERG, 2007; FURTADO *et al.*, 2012).

Queloides localizam-se, sobretudo, na região do tórax, lóbulo das orelhas, dorsal e dos ombros (BRODY, PENG, LANDEL, 1981; NIESSEN, SPAUWEN, SCHALKWIJK, 1999; ROBLES & BERG 2007).

Em razão da alta recidiva das lesões, após tratamento cirúrgico, variando de 45% até 93% LAWRENCE (1991), ZIELINSKI (2012), os procedimentos não cirúrgicos têm ganhado espaço na terapêutica (MUSTOE *et al.*, 2002; WONG *et al.*, 2016).

Entre estes, não cirúrgicos, temos o uso de *laser*, aplicações tópicas, oclusivos compressivos, radiação, crioterapia, infiltrações intralesionais (IL), etc. (POOCHAREON & BERMAN, 2003; LEVENTAL, FURR, REITER, 2006

A respeito da utilização de *laser*, seja ablativo ou não, tem-se: *Laser* de Erbium YAG; *laser* fracionado de CO₂; Nd YAG; *laser* de diodo pulsado (STERN & LUCENTE, 1989; KRAEVA, HO, JAGDEO 2017).

Referente aos tratamentos tópicos existem: aplicação de corticoides (betametasona, mometasona, etc); retinoides (isotretinoína) VIEIRA *et al.* (2010); imiquimod (Aldara®, Ixium®, Modik®, Imoxy®) ou tacrolimo (Protopic®, Tarfic®); e flavonoides e associações como heparina; cepalin,

alantoína, cebola e etc. (Contractubex®, Cicatricure®) (JACKSON & SHELTON 1999; BERMAN & KAUFMAN 2002; EROL *et al.*, 2008; BERMAN *et al.*, 2009; CHO *et al.*, 2010).

Em relação aos tratamentos oclusivos compressivos, encontram-se: Corticoides tópicos fludroxicortida (Drenison®); e fitas de silicone (Mepiform®, Mepitel®, Mepilex®, Cica-Care®, Skingel®, etc.) (PERKINS, DAVEY, WALLIS 1983; GOLD 1994; FULTON 1995).

Quanto à radioterapia (braquiterapia ou betaterapia) MUSTOE *et al.*, (2002), pode ser monoterapia ou associada (BOTWOOD, LEWASNSKI, LOWDELL, 1999; RAGOOWANSI *et al.*, 2003).

A crioterapia pode ser tópica ou intralesional (LAYTON, YIP, CUNLIFFE 1994; HAR-SHAI, AMAR, SABO 2003; VAN LEEUWEN *et al.*, 2015).

Em relação aos medicamentos intralesionais (IL) CARROL *et al.*, (2002) estão: Interferon (Avotermin®); antagonistas do cálcio (Verapamil®) (BOGGIO *et al.*, 2014); quimioterápicos anti metabólitos (Fluorouracil®, FU®, 5-FU®, Flusan®); antineoplásicos como o tamoxifeno (Nolvadex®) SOARES-LOPES *et al.*, (2017); imunomoduladores ou imunoreguladores como sulfato de bleomicina (Tevableo®, Blenoxane®, Bu Bonar®) JONES *et al.*, (2015); corticoides, como betametasona e acetona de triancinolona (TAC), (Kenalog®, Theracort®) (WU *et al.*, 2006).

O interferon apresenta efeito antifibrótico, atuando na modulação do colágeno, principalmente o alpha 2b em estudos *in vitro* (WONG, CHIU, YIP 1994; TREDGET *et al.*, 1997; CONEJO-MIR, CORBI, LINARES 1998; DAVISON *et al.*, 2006; LEDON *et al.*, 2013).

Antagonistas dos canais de cálcio são comumente utilizados, para o tratamento de arritmias cardíacas ou hipertensão, além disso, seu efeito também está demonstrado no incremento da síntese de pró-colagenase, na matriz extracelular, que leva a um aumento na degradação do colágeno (DOONG 1996; BOGGIO *et al.*, 2011).

Drogas antineoplásicas com efeito antimetabólito, como o 5 Fluorouracil (5-FU), são capazes de bloquear a síntese do colágeno por diminuição da atividade dos fibroblastos e têm sido utilizadas para o tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides (FITZPATRICK 1999; WENDLING *et al.*, 2003).

Antibióticos glicopeptídeos como a bleomicina apresentam atividade antimicrobiana, anticarcinogênica e antiviral, possuindo também efeito no tratamento de queloides em suas aplicações IL (NAIENI, NAJAFIAN, AHMADPOUR, 2006; PAYAPVIPAPONG *et al.*, 2015).

Corticosteróides, entre eles o acetato de triancinolona (TAC) IL, revelam sua efetividade ao aumentarem a produção do fator básico de crescimento dos fibroblastos (bFGF), os quais também atuam, em outros fatores de crescimento, como: Interleucina 3 (IL-3); fator de crescimento de tecido conectivo (CTGF) ISHIHARA *et al.*, (2000); ORIENTE *et al.*, (2000); inibição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) SALEM *et al.*, (2009); inibição do fator transformador de crescimento beta (TGF- β) CARROL *et al.*, (2002); e inibição do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) (PELTONEN *et al.*, 1991; YOUNAI *et al.*, 1994; GHAHARY *et al.*, 1995; WANG *et al.*, 1999; YOSHIMOTO *et al.*, 1999; FUJIWARA *et al.*, 2005).

Devido às inúmeras opções terapêuticas disponíveis, não existe um consenso quanto ao melhor tratamento ou droga a serem utilizados, seja de forma individual ou associada.

Sendo assim, surge a necessidade de avaliar os diversos estudos clínicos e pesquisas existentes na literatura médica, para, a partir de uma revisão sistemática, documentar e determinar qual terapêutica se mostra mais efetiva no tratamento das cicatrizes hipertróficas e queloides.

OBJETIVO

2. Objetivo

Identificar a melhor terapêutica, individual ou associada, no tratamento das cicatrizes hipertróficas e queloides a partir de uma revisão sistemática.

LITERATURA

3. Literatura

ALIBERT (1806) foi o primeiro médico a definir as cicatrizes queiloideanas como “Cancroid”. Contudo, com o passar dos anos e visando a não confundir as lesões com o câncer, passou, em 1816, a chamá-las de *Cheloide* e, finalmente, em 1817 de *keloide* (em inglês).

ALIBERT (1833), após tratamentos malsucedidos pelas constantes recidivas pós-cirúrgicas, observou que esse tipo de abordagem não era a melhor opção a seguir. Assim, começou a utilizar agentes tópicos, como: extrato de cicuta; cânfora; enxofre; acetato de chumbo; extrato de ópio. Percebendo uma melhora temporária das lesões fez uso também de medicação oral, como: pílulas de cicuta; água mineral e solução de mercúrio.

DIEBERG (1852), em sua dissertação de doutorado, preconizou o tratamento cirúrgico das cicatrizes, seguido de cauterização das feridas e, posteriormente, aplicação de pressão. Fez isso acompanhando a mesma linha de outros cirurgiões, como RAYER (1835), que desenvolveram uma série de métodos para aplicar pressão por longos períodos de tempo nas cicatrizes, levando a melhores resultados em longo prazo.

GOLDMAN (1901) reconheceu os benefícios de usar enxertos imediatamente após a exérese de queloides, sem esperar a formação de tecido de granulação para evitar recidivas.

MARTIN (1902), LEMERLE (1916), FILIPS (1939) e ALLEN (1941) preconizaram, durante as primeiras décadas do século 20, o amplo uso de curativos compressivos como tratamento dos queloides.

NASON (1942), na sua revisão da literatura, apresentou a grande quantidade de opções terapêuticas utilizadas na época. O autor definiu como melhor opção de tratamento a associação de diversas técnicas, para os queloides, entre elas: tensão no local da ferida; aplicação de compressão no local; cirurgia e radiação.

MAGUIRE (1965) apresentou o caso de uma menina de nove anos, com múltiplos queloides recidivados após cirurgia, que foi tratada com acetona de triancinolona (TAC) IL, com uma boa atrofia das lesões e sem recidivas.

PIERCE (1974) utilizou a crioterapia com nitrogênio líquido, em uma série de 20 casos em um período de dois anos, como forma única de tratamento de queloides. Ele fez uso da crioterapia, principalmente nas cicatrizes de pequeno diâmetro, com melhora na elasticidade e maciez, mas principalmente na diminuição do seu tamanho.

BERMAN & DUNCAN (1989) expuseram o primeiro caso de paciente tratado com seis sessões de Interferon alpha-2b (em concentrações 1,5 milhões de UI), após aplicação de laser, com remissão inicial do queleide, mas que posteriormente recidivaria.

CONEJO-MIR, CORBI, LINARES (1998), numa série de 30 pacientes com queloides no lóbulo da orelha e região do tórax, associaram o uso do *laser* pulsado de dióxido de carbono com posterior aplicação de Interferon alpha-2b (em concentrações de 3 milhões), em múltiplas sessões, num total de 27 milhões. Obtiveram um resultado com 66 % dos pacientes sem recidiva num período de três anos de seguimento.

FITZPATRICK (1999) apresentou sua experiência com mais de 1000 pacientes, durante um período de nove anos, tratados com 5-Fluorouracilo (5-FU) IL, (em concentrações de 50 mg/ ml), três vezes por semana, num período de até seis meses, com diminuição progressiva da dose até 1 (uma) vez por semana, com resultados eficazes e seguros. Entretanto, ao associar a TAC IL, obteve melhor controle, tanto das cicatrizes quanto da dor e, quando associado ao *laser* pulsado de CO₂, teve melhores resultados quanto ao eritema e textura das cicatrizes.

MUSTOE *et al.*, (2002) apresentaram o resumo do painel internacional de especialistas, com as recomendações baseadas em evidências, para a prevenção e tratamento de queloides. Concluíram que os únicos tratamentos com evidências suficientes, para serem recomendadas, eram os com o uso de placas de silicone e infiltrações intralesionais de corticoides.

3.1 Revisões Sistemáticas

HOCHMAN *et al.*, (2008) propuseram analisar as concentrações e frequência de administração de TAC, numa revisão sistemática, com 61 estudos clínicos controlados e randomizados. Foi então, constatando que nenhum dos estudos analisou a concentração ou frequência das administrações, limitando-se apenas a avaliar a efetividade ou não dos tratamentos. Concluíram que estudos específicos eram uma necessidade, tendo em vista que a maioria das pesquisas foram realizadas utilizando concentrações de TAC de forma empírica.

De LAS ALAS, SIRIPUNVARAPON, DOFITAS (2012) realizaram uma revisão sistemática, que incluiu oito estudos clínicos randomizados com cicatrizes hipertróficas e queloides, com 218 pacientes. Compararam o efeito do *laser* pulsado (PDL), TAC e controle segundo a escala de VSS, na qual observaram que houve uma diminuição no escore da escala no uso do *laser*, se comparado ao grupo controle e no grupo da TAC, mas, ao avaliar os resultados de maneira independente, foram inconsistentes.

O`BRIEN & JONES DJ (2013) realizaram uma revisão sistemática incluindo 20 estudos, com 873 pacientes, comparando o uso de fitas de silicone em relação a outros tipos de tratamentos, para a prevenção e tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides, concluindo que a baixa qualidade dos estudos clínicos comprometeram as evidências do efeito das fitas de silicone, no tratamento das cicatrizes, e que os resultados foram de baixa qualidade e suscetíveis ao viés.

LI *et al.*, (2016) realizaram uma metanálise com seis estudos comparando tratamentos com o uso de verapamilo *versus* não verapamilo para cicatrizes hipertróficas e queloides. Foram incluídos trabalhos clínicos randomizados, prospectivos, quase-randomizados, controlado etc. Não especificaram quais desfechos foram avaliados, para determinar a efetividade dos tratamentos, e só fizeram menção aos efeitos colaterais. Concluíram que não houve diferença entre os tratamentos com verapamilo e não verapamilo e, quando comparados com corticoides, o efeito foi semelhante, porém com menos efeitos colaterais.

WONG *et al.*, (2016), numa revisão sistemática, avaliaram a efetividade da TAC em comparação com outras intervenções (silicone, crioterapia, 5-FU, verapamilo), em oito estudos clínicos randomizados e clínicos controlados, só para cicatrizes queloidianas, utilizando desfechos primários e secundários semelhantes à nossa revisão. Concluíram que o uso do 5-FU foi superior ao uso da TAC em relação à diminuição da altura das cicatrizes. Os efeitos colaterais não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com TAC, Verapamilo ou 5-FU. Em relação à vascularização e flexibilidade, a TAC teve melhor resposta e eficácia mais rápida quando comparada com o verapamilo.

REN *et al.* (2017) realizaram uma revisão sistemática, comparando o uso de triancinolona como monoterapia *versus* triancinolona associada a 5-fluorouracilo, em que incluíram quatro estudos clínicos randomizados com um total de 256 pacientes. Concluíram que a associação dos dois medicamentos oferecia melhor segurança para a prevenção e tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides, porém era necessário obter estudos

clínicos de alta qualidade e amostras maiores para avaliar efeitos colaterais dos tratamentos.

ZHANG *et al.* (2018) publicaram uma revisão sistemática do uso de triancinolona comparada com outras terapias para o tratamento de queloides. Neste trabalho, incluíram 10 estudos clínicos randomizados, com um total de 567 participantes. Foram avaliadas intervenções com TAC *versus* placebo; TAC *versus* TAC + 5FU; TAC *versus* verapamilo; cirurgia + TAC *versus* Cirurgia + verapamilo; cirurgia + placa de silicone + 5-FU *versus* cirurgia + placa de silicone. Os autores concluíram que não houve diferenças entre a eficácia da triancinolona e os outros tratamentos e recomendaram a realização de estudos, em maior escala, para validar o risco identificado na metanálise.

WANG *et al.*, (2020) realizaram uma revisão sistemática com seis estudos clínicos randomizados de tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides, comparando o uso de TAC e verapamilo e, como desfechos, a escala de VSS e efeitos adversos. Concluíram que não houve diferença significativa entres os tratamentos com TAC e verapamilo, para os desfechos altura, flexibilidade, pigmentação e vascularização, sendo que a TAC apresentou uma resposta rápida, no início do tratamento, porém os mesmos efeitos foram alcançados pelo verapamilo, no final do tratamento, e com menos efeitos colaterais.

BAO *et al.*, (2020) realizaram uma revisão sistemática com 22 estudos na língua inglesa, comparando diferentes terapêuticas para cicatrizes hipertróficas e queloides, incluindo estudos clínicos randomizados,

utilizando a metodologia bayesiana, analisando como desfechos a escala do POSAS, escala de VSS e efeitos adversos. Eles concluíram que o uso de TAC foi semelhante aos outros tratamentos individuais como verapamilo, 5-FU, bleomicina ou PDL, sendo superior ao uso de silicone e inferior em relação ao tratamento por *laser* YAG e que o grau de heterogeneidade foi significativo. Concluíram, também, que o uso de terapias associadas foi superior à monoterapia com TAC.

MÉTODO

4. Método

4.1 Tipo de estudo

O presente trabalho é um estudo secundário e se tratou de uma revisão sistemática, de estudos clínicos randomizados que investigaram intervenções cirúrgicas ou não, únicas ou múltiplas, para o tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides.

Foi utilizado o protocolo PRISMA-P (Principais Itens analisados para Relatar Revisões sistemáticas e Metanálises (MOHER *et al.*, 2015) para a padronização do fluxograma (Anexos Quadro I).

A presente pesquisa foi previamente submetida à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, aprovado sob o número 9803230419 (Apêndice 1).

O protocolo também foi registrado na plataforma internacional de registros prospectivos de revisões sistemáticas PROSPERO, (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) com o número CRD42019117677 (Apêndice 2).

4.1 Local do estudo

A revisão foi desenvolvida em centro único, no Laboratório de Efetividade das Intervenções Terapêuticas e Diagnósticas em Cirurgia

Baseada em Evidências e na Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP).

4.2 Conflito de interesses

O autor do projeto de pesquisa, candidato à obtenção do título de Mestre, declara não ter conflitos de interesse, assim como todos os participantes do projeto.

4.3 Amostra

4.3.1 Tipos de estudos

Foram incluídos para a análise somente estudos com ensaios clínicos randomizados.

4.3.2 Critérios de inclusão

No projeto foram incluídos estudos com ensaios clínicos randomizados, realizados sem restrição de ano de publicação, distinção de gênero, sem diferenciação de raça ou idade, em pacientes portadores de cicatriz ou cicatrizes hipertróficas ou queloides em qualquer região do corpo e sem restrição de língua.

4.3.3 Critérios de não inclusão

Não foram incluídos os estudos clínicos simples, estudos clínicos controlados ou estudos clínicos prospectivos não randomizados, estudos experimentais e *in vitro*.

Estudos que avaliaram outros tipos de cicatrizes ou apenas cicatrizes hipertróficas.

Estudos com pacientes que realizaram qualquer tratamento clínico ou cirúrgico prévio nas cicatrizes ao menos seis meses antes de sua inclusão no estudo.

Estudos que incluíram pacientes com cicatrizes hipertróficas ou queloides, decorrentes de queimaduras ou sequelas de acne, mulheres gestantes ou em fase de amamentação.

Estudos com falta ou dados insuficientes para metanálise.

4.3.4 Tipos de Intervenções

Foram incluídos na revisão todos os tipos de intervenções para o tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides, cirúrgicos ou não.

4.4 Desfechos

4.4.1 Desfechos Primários

Foram considerados como desfechos primários:

- 1) Redução da altura das cicatrizes;
- 2) Controle do eritema;
- 3) Melhora na flexibilidade;
- 4) Melhora na pigmentação.

4.4.2 Desfechos Secundários

Foram considerados como desfechos secundários:

- 1) Melhora na vascularização;
- 2) Diminuição da dor;
- 3) Diminuição do prurido;
- 4) Melhora na avaliação da escala de cicatrização de Vancouver (VSS).

A escala de Vancouver é uma escala desenvolvida para a avaliação de cicatrizes, na qual são analisados quatro critérios: vascularização, pigmentação, elasticidade e altura, com uma pontuação máxima de 13 pontos (SULLIVAN *et al.*, 1990) (Anexos Quadro II).

4.5 Estratégia de Busca

4.5.1 Buscas eletrônicas

Foram realizadas as pesquisas nas principais bases de dados eletrônicas da literatura médica:

4.5.1.1 PubMed (Med Line)

Descritores utilizados:

("Cicatrix, Hypertrophic/SU" OR "Cicatrix, Hypertrophic/TH" OR "Cicatrix, Hypertrophic/DT" OR ("Hypertrophic Cicatrices" OR "Hypertrophic Cicatrix" OR "Hypertrophic Scar" OR "Hypertrophic Scars" OR Keloid OR keloids OR "Hypertrophic keloid" OR "Hypertrophic keloids")) AND (Treatment OR therapy OR surgery OR surgical OR "occlusive treatment" OR "topical treatment" OR "clinical treatment" OR "surgical treatment")

4.5.1.2 Biblioteca Cochrane (Colaboração Cochrane)

Descritores utilizados:

(Keloid or keloids) (acne and keloid) (randomized controlled trials)

#1 MeSH descriptor: keloid

#2 MeSH descriptor: hypertrophic scar

#3 MeSH descriptor: treatment

#4 MeSH descriptor: randomized controlled trial

4.5.1.3 Web of Science (ISI) / Lilacs (BVS)

Descritores utilizados:

((("Hypertrophic Cicatrices" OR "Hypertrophic Cicatrix" OR "Hypertrophic Scar" OR "Hypertrophic Scars" OR Keloid OR keloids OR queloide OR queloides OR "cicatriz hipertrofica" OR "escaras hipertroficas" "Hypertrophic keloid" OR "Hypertrophic keloids" OR "queloide hipertrofica") AND (Treatment OR therapy OR tratamento OR terapia OR surgery OR surgical OR cirurgia OR "occlusive treatment" OR "topical treatment" OR "clinical treatment" OR "surgical treatment" OR "tratamento cirurgico" OR "tratamiento quirurgico")) OR (MH:"Cicatrix, Hypertrophic/SU" OR MH:"Cicatrix, Hypertrophic/TH" OR MH:"Cicatrix, Hypertrophic/DT")) AND ((PT:"Ensaio Clinico Controlado Aleatorio" OR PT:"Ensaio Clinico Controlado" OR PT:"Estudo Multicentrico" OR MH:"Ensaio Clínico Controlados Aleatórios como Assunto" OR MH:"Ensaio Clínico Controlados como Assunto" OR MH:"Estudos Multicêntricos como Assunto" OR MH:"Distribuição Aleatória" OR MH:"Metodo Duplo-Cego" OR MH:"Metodo Simples-Cego") or ((tw:ensaio* or tw:ensayo* or tw:trial*) and (tw:azar or tw:acaso or tw:placebo or tw:control* or tw:aleat* or tw:random* or tw:enmascarado* or tw:simple ciego or ((tw:simple* or tw:single or tw:duplo* or tw:doble* or tw:double*) and (tw:cego or tw:ciego or tw:blind or tw:mask))) and tw:clinic*)) and not (MH:animais OR MH:coelhos OR MH:ratos OR MH:camundongos OR MH:primatas OR MH:caes OR MH:gatos OR MH:suinos OR MH:"tecnicas in vitro")) AND NOT DB:"MEDLINE"

4.5.1.4 EMBASE

Descritores utilizados:

('cicatrix, hypertrophic/su' OR 'cicatrix, hypertrophic/th' OR 'cicatrix, hypertrophic/dt' OR 'hypertrophic cicatrices' OR 'hypertrophic cicatrix' OR 'hypertrophic scar' OR 'hypertrophic scars' OR keloid OR keloids OR 'hypertrophic keloid' OR 'hypertrophic keloids') AND (treatment OR therapy OR surgery OR surgical OR 'occlusive treatment' OR 'topical treatment' OR 'clinical treatment' OR 'surgical treatment') AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim

4.5.1.5 Scopus

Descritores utilizados:

“Hypertrophic and Keloid Scars Treatments and Controlled Clinical Trials”

4.5.1.6 Google Academic

Descritores utilizados:

“Hypertrophic scar and keloid and treatment and Randomized controlled trials or clinical trials or controlled clinical trials”

4.5.2 Buscas em outras fontes de dados

Foram incluídos na pesquisa as buscas na NIHR (*National Institute for Health Research*) na plataforma PROSPERO para o registro de revisões sistemáticas (<https://www.crd.york.ac.uk>); no Clinical Trials Registry Platform Search portal da plataforma WHO (*World Health Organization International Clinical Trial Registry Platform*) (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-plataform>).

Artigos não indexados, assim como monografias e referências de artigos, também, foram avaliados, a partir de bancos de monografias de cursos de pós-graduação, revistas de sociedades científicas e anuários de congressos.

4.6 Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores (FC e EM) de forma independente, sem cegamento, para o posterior confronto dos dados. Em caso de eventuais divergências, a intervenção de um terceiro pesquisador (MS) foi realizada.

4.7 Formulário para coleta de dados

Foi utilizado um formulário de coleta de dados que foi desenvolvido especificamente para o presente estudo, no qual foram coletadas as informações de cada trabalho relevantes para o estudo (Apêndice 3).

Os dados do formulário foram:

- 1) Título do estudo;
- 2) Autor ou autores;
- 3) Identificação de trabalho (ID, ou DOI ou URL);
- 4) Ano de publicação;
- 5) Origem do estudo (país);
- 6) Instituição proponente (Hospital ou Universidade);
- 7) Período do estudo;
- 8) Tipo de intervenção principal;
- 9) Tipo de intervenção controle;
- 10) Critérios de inclusão;
- 11) Critérios de exclusão;
- 12) Faixa Etária;
- 13) Sexo;
- 14) Etnia;
- 15) Local anatômico;
- 16) Número de Lesões (amostra);
- 17) Duração do tratamento;
- 18) Ferramentas de avaliação das cicatrizes (quando aplicáveis);

- 19) Cegamento;
- 20) Desfechos Primários;
- 21) Desfechos Secundários;
- 22) Teste estatístico aplicado;
- 23) Observações.

4.8 Metodologia de análise de dados

4.8.1 Qualidade Metodológica

Após a obtenção dos dados dos trabalhos selecionados, foi realizada a análise da Qualidade Metodológica, seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane, para a avaliação do risco de viés, HIGGINS *et al.*, (2011), na qual foram avaliados seis critérios de risco de viés:

- 1) Geração da sequência de randomização em que se avalia o risco de viés de seleção.
- 2) Sigilo de alocação (ocultação), em que se avalia o risco de viés de seleção.
- 3) Cegamento dos participantes e profissionais, em que se avalia o viés de performance.
- 4) Cegamento dos avaliadores dos desfechos, em que se avalia o viés de detecção.
- 5) Relato incompleto e seletivo dos resultados, em que se avalia o viés de atrito e de relato.

6) Outras fontes de vieses.

A partir da avaliação desses critérios, os estudos incluídos foram considerados com baixo risco, alto risco e risco moderado ou incerto de viés.

Os detalhes do suporte, para o julgamento de cada domínio e os critérios, para o autor se embasar nessa classificação, encontram-se descritos nos Anexos (Quadros III, IV, V, VI, VII, VIII e IX).

4.8.2 Viés de publicação

Seguindo as recomendações da colaboração Cochrane, a busca de trabalhos foi restrita a estudos clínicos randomizados para elevar o nível de evidências e minimizar o risco de vieses. As pesquisas foram realizadas na maior quantidade de bases de dados, para ser o mais abrangente possível, assim como não foram utilizadas restrições quanto ao idioma ou ano de publicação.

Numa revisão sistemática, existe o risco de se incluir estudos que não sejam representativos em relação à totalidade de estudos existentes, e isso pode acontecer com trabalhos que, ao apresentarem resultados favoráveis (desfechos positivos), terão maior possibilidade de publicação, se comparados com estudos em que seus resultados sejam desfavoráveis (*lag-time bias*). Como consequência ao realizar a metanálise, pode-se superestimar o efeito real das intervenções, motivo pelo qual, é fundamental analisar o risco de viés de publicação.

Foi utilizada a ferramenta gráfica do *funnel plot*, EGGER *et al.*, (1997a), que permitiu visualizar as assimetrias nos estudos incluídos na presente revisão, e poderiam inferir no viés de publicação. Quando possível, foi aplicado também o teste estatístico de EGGER *et al.*, (1997b) para auxiliar na identificação de viés.

4.8.3 Análise Quantitativa

4.8.3.1 Metanálise

Foi utilizado o método inferencial clássico de metanálise, para a análise quantitativa, utilizando o programa de computador *R Core Team*TM (versão 4.0.3), desenvolvido pela *R Foundation for Statistical Computing*, e *RevMan* (Review Manager 5.3), desenvolvido pela colaboração Cochrane para a elaboração de Protocolos de Revisões Sistemáticas.

4.8.3.2 Unidade de Análise

A unidade de randomização para os estudos incluídos foi a cicatriz de forma individual e não por paciente.

4.8.3.3 Análise das perdas amostrais

Foi planejado realizar a análise de intenção de tratar (ITT) SHAH (2011), em todos os estudos incluídos, que apresentaram perdas amostrais ou

exclusões, com o intuito de se poder realizar a inclusão de todos os participantes selecionados para os estudos, preservando a distribuição aleatória, minimizar erros sistemáticos e evitar, assim, viés de confusão.

No caso de impossibilidade de se obter as informações de ITT, para a metanálise, os dados foram descritos em tabelas e foi realizada a análise por protocolo (PP), CASTRO *et al.*, (2019), na qual se consideraram apenas os pacientes que efetivamente completaram o tratamento.

4.8.3.4 Mensuração do efeito das intervenções

Os dados contínuos foram calculados como média e desvio padrão. Nos casos em que dois ou mais estudos tiveram seus dados derivados do mesmo instrumento de avaliação validado e com as mesmas unidades de medida, os dados foram agrupados como diferenças de média (DM).

Para estimar as médias, foram usados os modelos aleatórios pelo método de Máxima Verossimilhança Restrita (ou *Restricted Maximum Likelihood Method* – REML).

O nível de significância adotado foi de 5% e intervalo de confiança (IC) de 95%.

4.8.3.5 Avaliação da heterogeneidade

O cálculo da heterogeneidade dos estudos foi efetuado para conferir se as diferenças encontradas nos resultados poderiam ser justificadas ou não

pelo acaso. Para tal, foi utilizado o teste de qui-quadrado (Q teste) e o teste de inconsistência (I^2), os quais descrevem a porcentagem da variabilidade das estimativas do efeito pela heterogeneidade, no lugar do erro ao acaso (HIGGINS, 2002).

$$I^2 = [(Q-df) / Q] \times 100\%$$

Na fórmula descrita, Q representa o valor de qui-quadrado e df ou grau de liberdade.

A magnitude da heterogeneidade pode variar de 0 a 100%, sendo que I^2 entre 0 e 40% pode não ser importante; entre 30 e 60% pode representar moderada; entre 50% e 90% representa significativa e entre 75% e 100% considerável (DEEKS, HIGGINS, ALTMAN 2011).

4.8.3.6 Avaliação de presença de *outlier*

Numa análise estatística, os *outliers* são dados que se diferenciam drasticamente de todos os outros dados analisados, sendo considerados como pontos fora da curva normal já que eles fogem do padrão.

Pelo fato de um *outlier* representar um valor que foge da normalidade, ele pode (e provavelmente irá) causar anomalias nos resultados obtidos por meio de algoritmos e sistemas de análise (MOTULSKY 2014).

Para verificar a presença de *outlier*, foram usados os resíduos estudentizados externamente para cada desfecho de cada intervenção.

A retirada desses estudos idealmente deve ser guiada por uma justificativa de cunho clínico ou metodológico, como, por exemplo, ter

avaliado uma população com características diferentes dos demais estudos ou ter utilizado diferentes critérios de avaliação para o desfecho de interesse.

4.8.3.7 Análise de sensibilidade

Após a retirada de eventuais estudos que se comportaram como *outlier*, pode-se realizar as análises de sensibilidade, para avaliar a influência de cada um deles na metanálise e reforçar a robustez da presente revisão. Esse processo pode ser aplicado não somente a estudos que se comportaram como *outlier* e, sim, para cada um ou vários dos estudos incluídos na revisão, para poder avaliar sua possível influência na metanálise.

4.8.3.8 Avaliação de subgrupos

A análise de subgrupos foi realizada para se justificar a heterogeneidade pela presença de **variáveis categóricas**, como tipo de intervenção, tipo de cicatriz hipertrófica ou quelóide.

4.8.3.9 Representação gráfica dos resultados

Os resultados serão representados pelo *forest plot* que é um gráfico que possibilita a visualização das medidas estimadas e seus intervalos de

confiança e pelo *Funnel plot* para visualizar o grau de assimetria nos trabalhos e identificar possíveis riscos de viés de publicação.

Cada estudo é plotado no gráfico e sua representação tem dois elementos, uma caixa que representa a estimativa de cada estudo e uma linha horizontal, que representa o intervalo de confiança dessa estimativa. O tamanho da caixa indica o tamanho amostral de cada estudo. Linhas horizontais pequenas indicam melhores precisões dos resultados do artigo. Um estudo com caixa grande e linha pequena tem maior impacto no tamanho do efeito estimado pela metanálise.

4.8.3.10 Meta-regressão

Meta-regressão é também conhecida como análise de regressão linear, diferentemente da análise de subgrupos, o objetivo é explicar a heterogeneidade, a partir de **variáveis contínuas** como a idade, sexo ou tempo de seguimento do estudo.

Em virtude do considerável número de estudos incluídos no estudo (23), foi avaliada a possibilidade de realizar a meta-regressão dos subgrupos (THOMPSON 2002).

4.8.3.11 Mensuração da qualidade das evidências

Foi realizada a avaliação dos estudos incluídos pelo GRADE (*Grading of recommendations of assessment, development and evaluation*) GUYATT

et al., (2011) para a avaliação e mensuração da qualidade de evidência e da força das possíveis recomendações.

A qualidade de evidência avaliada pelo GRADE é classificada em quatro níveis, sendo alta, moderada, baixa e muito baixa BROZEK *et al.*, (2009) Anexos (Quadro X).

Todos os estudos clínicos randomizados, por serem considerados padrão ouro (*gold standard*) COOK *et al.*, (2014), sempre iniciam sua avaliação como alta, e os estudos observacionais como baixa (BALSHEM *et al.*, 2011) Anexos (Quadro XI).

Os critérios de avaliação do GRADE, para elevar ou diminuir o nível de evidência, envolvem cinco parâmetros:

- 1) Risco de Viés, (limitações metodológicas);
- 2) Inconsistência;
- 3) Evidência Indireta;
- 4) Imprecisão e
- 5) Viés de Publicação.

Todos os critérios avaliados pelo GRADE, na presente revisão sistemática, levaram em consideração todos os trabalhos como um só, analisando cada desfecho de forma individual, com o número de estudos

incluídos, número total de participantes e suas referências. Anexos (Quadro XII).

RESULTADOS

5. Resultados

5.1 Resultado das buscas nas bases de dados

Após a aplicação dos roteiros de buscas nas diferentes bases de dados identificou-se no período entre janeiro de 1992 e abril de 2020, um total de 796 estudos, sendo que 331 foram provenientes do Pub Med (MEDLINE), sete da BVS (LILACS), 228 do EMBASE, 28 da Colaboração Cochrane, 108 do SCOPUS 77 da WEB OF SCIENCE, seis Revisões Sistemáticas e 11 Registros no PROSPERO e sem resultados para artigos não indexados e teses não publicadas.

Após análise individual por parte de dois pesquisadores (FC e EB), foram confrontados os dados, sendo que 172 trabalhos foram duplicados.

Dos 624 trabalhos, foram eliminadas 566 por não se adequarem aos objetivos desta revisão.

Dos 58 trabalhos restantes, após análise completa, 35 foram eliminados por não preencherem os critérios de inclusão.

Finalmente foram selecionados 23 trabalhos com texto completo, para a elegibilidade de avaliação da sua qualidade, e 21 para serem submetidos à análise quantitativa (metanálise). (Figura 1)

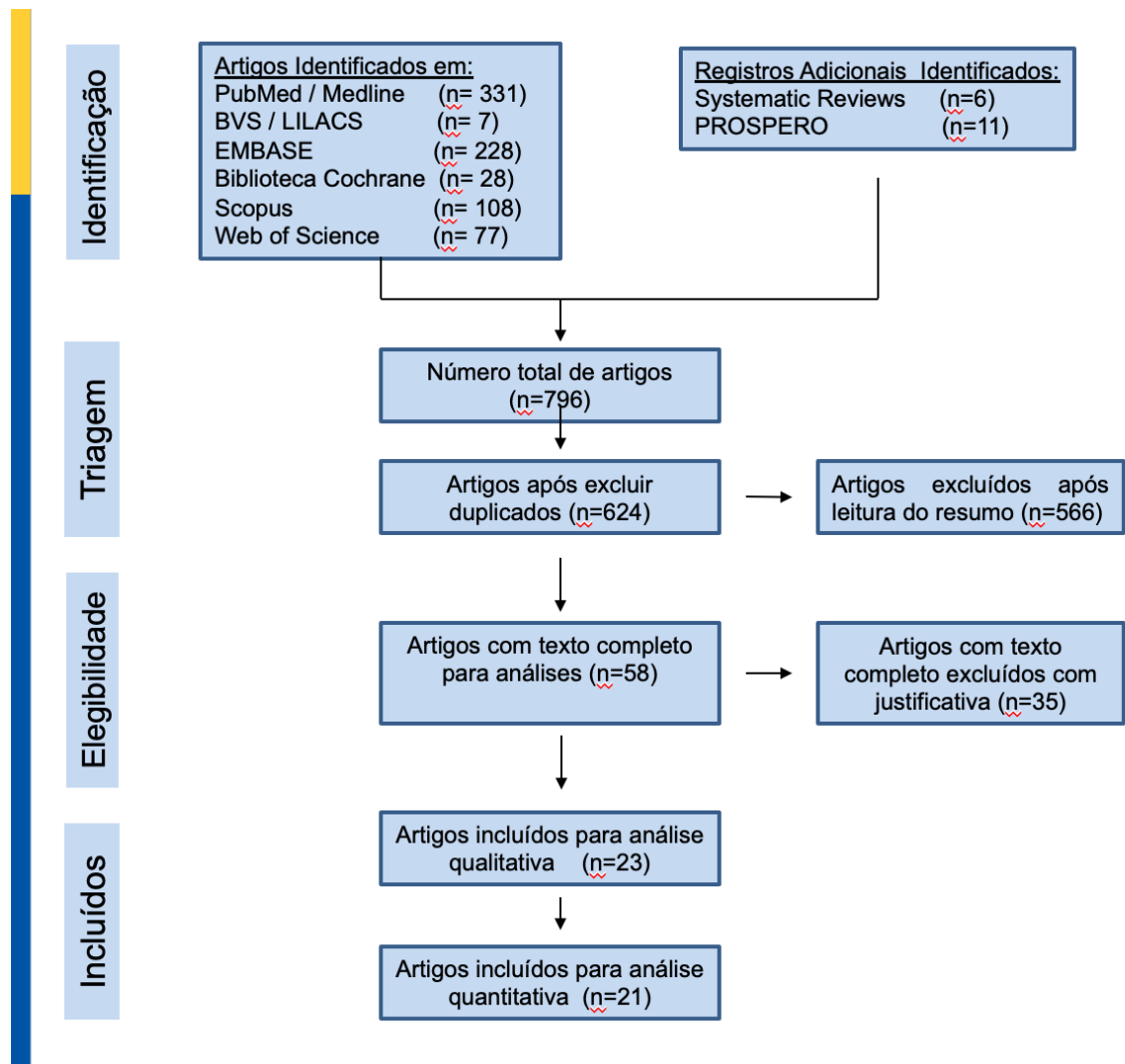


Figura 1. Fluxograma do estudo segundo recomendações PRISMA.

5.2 Estudos incluídos

Os 23 estudos incluídos contemplam o período de 1996 a 2020, sendo 22 em idioma Inglês e um em Espanhol. Desse total, 10 foram encontrados nas bases de dados no PubMed, EMBASE e Scopus, quatro no EMBASE e Scopus, um no EMBASE e PubMed, quatro no PubMed, três no EMBASE e um no Scopus.

Os trabalhos incluídos foram:

ABEDINI *et al.* (2018) realizaram um estudo clínico randomizado, no serviço de dermatologia da universidade de Teerã, com 32 pacientes, sendo 27 mulheres e 23 homens com idades entre 18 e 62 anos. Compararam o uso de Triancinolona (TAC) IL *versus* Verapamilo IL em cicatrizes hipertróficas e queloides.

AHUJA *et al.* (2013) efetuaram um estudo clínico randomizado, no serviço de cirurgia plástica do hospital Lok Nayak na Índia, com 40 pacientes, com idades entre 15 e 60 anos, sem especificar o sexo, em cicatrizes hipertróficas e queloides. Foi comparado o uso de TAC IL *versus* Verapamilo IL.

AL-MOHAMADY *et al.* (2016) fizeram um estudo clínico randomizado, no hospital universitário Al-Azhar no Egito, com 20 pacientes, sendo 11 mulheres e nove homens, numa faixa etária de 5 a 35 anos, com cicatrizes hipertróficas e queloides, em que foi comparado o uso de *Laser* PDL *versus Laser* Nd YAG.

ASSILIAN *et al.* (2006), em um estudo clínico randomizado, desenvolvido na universidade de ciências médicas no Irã, com 60 pacientes, sendo 36 mulheres e 24 homens, com uma faixa etária de 5 a 70 anos, com cicatrizes hipertróficas e queloides, compararam os tratamentos entre TAC IL, TAC IL + 5-Fluorouracilo (5-FU) IL, e TAC IL + 5-FU IL + *Laser* PDL.

AZZAM *et al.* (2015), em um estudo clínico randomizado realizado no hospital universitário Kasr El-Aini no Egito, com 19 pacientes, com idade média de 31,4 anos com cicatrizes hipertróficas e queloides comparando o uso de *Laser* de CO₂ e grupo controle.

DAROUGHEH *et al.* (2009) realizaram um estudo clínico randomizado, realizado no hospital universitário St Zahra no Irã, com 40 pacientes, com idades entre 5 e 70 anos com 62% de pacientes femininos, com cicatrizes hipertróficas e queloides, comparando o uso da TAC IL e TAC IL + 5-FU IL.

ESPINOZA *et al.* (2011), em um estudo clínico randomizado, realizado no centro dermatológico Dr Ladislao de la Pascua, no México, com 40 pacientes com idades entre 18 e 45 anos, com 18 mulheres e 22 homens, em cicatrizes queiloideanas, compararam o uso de bleomicina IL vs. dexametasona IL.

HEWEDY *et al.* (2020) efetuaram um estudo clínico randomizado, no hospital universitário de Tanta no Egito, com 40 pacientes com idades entre 13 e 58 anos, com 20 mulheres e 20 homens, em cicatrizes queiloideanas, comparando o uso da TAC IL + plasma *versus* TAC IL.

KHALID *et al.* (2018) concretizaram um estudo clínico randomizado, realizado no centro de cirurgia reconstrutiva e queimados Jinnah, no Paquistão, com 108 pacientes sem especificar idades ou sexo dos pacientes, em cicatrizes hipertróficas e queloides, comparando o uso da TAC IL *versus* TAC + 5-FU IL.

KHAN *et al.* (2014) desenvolveram um estudo clínico randomizado, no serviço de cirurgia plástica da universidade King Edward, no Paquistão,

com 150 pacientes com idade média entre 28,96 e 29,93 anos, com 85 mulheres e 65 homens, em cicatrizes hipertróficas e queloides, comparando o uso da TAC IL *versus* TAC IL + 5-FU IL.

KHAN *et al.* (2019) fizeram um estudo clínico randomizado, no departamento de dermatologia do hospital Peshawar, no Paquistão, com 164 pacientes com idades entre 20 e 60 anos, com 85 mulheres e 65 homens, em cicatrizes queiloideanas, comparando o uso de TAC IL *versus* bleomicina IL.

MOURAD *et al.* (2015) elaboraram um estudo clínico randomizado, no hospital universitário de Tanta no Egito, com 50 pacientes com idades entre 3 e 70 anos, com 24 mulheres e 26 homens, em cicatrizes queiloideanas, comparando o uso crioterapia spray *versus* crioterapia IL.

NAIENI *et al.* (2006) efetuaram um estudo clínico randomizado, na universidade de ciências médicas no Irã, com 45 pacientes com idades entre 15 e 30 anos, com 31 mulheres e 14 homens, em cicatrizes hipertróficas e queiloideanas, comparando o uso de tatuagem de bleomicina *versus* crioterapia + TAC IL.

PHILLIPS *et al.* (1996) realizaram um estudo clínico randomizado, realizado na escola de medicina da universidade de Boston, USA, com 20 pacientes com idade média de 33,3 anos, com 11 mulheres e nove homens, com cicatrizes hipertróficas e queloides, comparando o uso de curativo oclusivo de hidrocolóide *versus* hidratante.

PRUKSAPONG *et al.* (2017) fizeram um estudo clínico randomizado, na divisão de cirurgia plástica do hospital Phramonglutklao na Tailândia, com 25 pacientes com idades entre 18 e 49 anos, com 10 mulheres e 15

homens, em cicatrizes queiloideanas, comparando excisão + toxina botulínica IL *versus* excisão + TAC IL.

SAKI *et al.* (2019) realizaram um estudo clínico randomizado, no departamento de dermatologia do hospital Faghihi no Irã, com 15 pacientes com idade média de 31,53 anos, com 14 mulheres e 1 homem, em cicatrizes queiloideanas, comparando TAC IL *versus* verapamil IL.

SALEEM *et al.* (2017), em um estudo clínico randomizado, realizaram, no departamento de dermatologia do hospital Mayo no Paquistão, com 100 pacientes com idades entre 20 e 45 anos, com 43 mulheres e 57 homens, em cicatrizes queiloideanas, comparando 5-FU IL + TAC IL *versus* TAC IL.

SHAARAWY *et al.* (2015) elaboraram um estudo clínico randomizado, no departamento de dermatologia da universidade do Cairo no Egito, com 24 pacientes com idades entre 10 e 53 anos, com 24 mulheres, em cicatrizes queiloideanas, comparando TAC IL *versus* toxina botulínica IL.

SHANTHI *et al.* (2008) fizeram um estudo clínico randomizado, no departamento de cirurgia plástica do hospital Cristão Vellore na Índia, com 54 pacientes com idade média de 26 anos, com 27 mulheres e 27 homens, com cicatrizes hipertróficas e queiloideanas, comparando verapamil IL *versus* TAC IL.

SRIVASTAVA *et al.* (2017) analisaram, em um estudo clínico randomizado, desenvolvido no departamento de cirurgia plástica e dermatologia do hospital Sawai Man Singh na Índia, 60 pacientes com idades entre 18 e 56 anos, com 34 mulheres e 26 homens, com cicatrizes

queloideanas, comparando TAC IL *versus* 5-FU IL, TAC IL + 5-FU *versus* TAC IL, e TAC IL + 5-FU IL *versus* 5-FU IL.

SRIVASTAVA *et al.* (2018) avaliaram, em um estudo clínico randomizado, realizado no departamento de cirurgia plástica do hospital Sawai Man Singh na Índia, 60 pacientes com idades entre 12 e 48 anos, com 31 mulheres e 29 homens, com cicatrizes queiloideanas, comparando *Laser* de CO2 *versus* TAC IL, TAC IL *versus* verapamil IL, e *Laser* CO2 *versus* verapamil IL.

WANG *et al.* (2018) realizaram um estudo clínico randomizado, no departamento de ortopedia do hospital Kaohsiung Chang Gung em Taiwan, com 39 pacientes com idades entre 18 e 58 anos, sem especificar o sexo, em queloides, comparando ondas de choque *versus* TAC IL.

ZAMANIAN *et al.* (2017) fizeram um estudo clínico randomizado, na universidade de ciências médicas em Teerã, no Irã, com 50 pacientes com idade média entre 34,44 e 31,28 anos, sem informações do sexo, em cicatrizes hipertróficas e queloides, comparando TAC IL *versus* verapamil IL.

5.3 Origem

Os estudos incluídos nesta revisão foram desenvolvidos, em três continentes, dezesseis deles na Ásia, dois na América do Norte e cinco na África. Entre os estudos, a maioria deles foi realizada no Irã (seis), Egito (cinco), Índia e Paquistão (quatro), México, USA, Tailândia e Taiwan um estudo cada.

5.4 Idade e gênero

A idade média dos sujeitos incluídos nos estudos da presente revisão, variou entre 19,2 e 36 anos, com uma média de 28 anos. A porcentagem de indivíduos do sexo feminino variou entre 40% e 93%, com uma média de 55%.

5.5 Tamanho da amostra

Nos 23 estudos incluídos, o tamanho das amostras variou de 19 a 164, com um número total de pacientes concebido de 1.342, com 1.392 cicatrizes. Porém o número real de participantes (que concluíram os tratamentos) foi de 1.278, com um total de 1.303 cicatrizes, representando 93,60%, por perda de acompanhamento (Tabela 1).

Tabela 1. Número de cicatrizes no cálculo amostral e final do tratamento

Trabalho	Número de cicatrizes no início do estudo	Número de cicatrizes no final do estudo
Abedini (2018)	50	32
Ahuja (2013)	48	48
Assilian (2006)	69	60
Al-Mohamady (2016)	28	20
Azzam (2015)	30	19
Darougheh (2007)	47	40
Espinoza (2010)	46	40
Hewedy (2020)	40	40
Khalid (2018)	120	108
Khan (2014)	150	150
Khan (2019)	164	164
Shanthi (2008)	72	54
Mourad (2015)	50	50
Naieni 2006	45	45
Phillips (1996)	20	20
Pruksapong (2017)	50	50
Saki (2019)	30	30
Saleem (2017)	100	100
Shaarawy (2015)	24	24
Srivastava (2017)	60	60
Srivastava (2018)	60	60
Wang (2018)	39	39
Zamanian (2017)	50	50

5.6 Tipos de cicatrizes

Dos 23 trabalhos, 12 incluíram queloides e cicatrizes hipertróficas: PHILLIPS *et al.* (1996), ASSILIAN *et al.* (2006), NAIENI *et al.* (2006), SHANTHI *et al.* (2008), DAROUGHEH *et al.* (2009), AHUJA *et al.* (2013), KHAN *et al.* (2014), AZZAM *et al.* (2015), AL-MOHAMADY *et al.* (2016), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), KHALID *et al.* (2018).

Onze trabalhos incluíram só queloides: ESPINOZA *et al.* (2011), MOURAD *et al.* (2015), SHAARAWY *et al.* (2015), PRUKSAPONG *et al.* (2017), SALEEM *et al.* (2017), SRIVASTAVA *et al.* (2017), SRIVASTAVA *et al.* (2018), WANG *et al.* (2018), KHAN *et al.* (2019), SAKI *et al.* (2019), HEWEDY *et al.* (2020).

Nas análises estatísticas não houve individualização entre cicatrizes queiloideanas e hipertróficas.

5.7 Características dos estudos incluídos

No capítulo Anexos, (Quadros XIII a XXXV) observam-se as principais características de cada um dos estudos que foram incluídos na revisão sistemática.

5.8 Estudos excluídos

Ao todo foram excluídos 35 estudos, cujas justificativas estão contidas no capítulo Anexos, (Quadros XXXVI e XXXVII).

5.9 Análise da qualidade metodológica

Por se tratar de ensaios clínicos randomizados, todos os estudos incluídos iniciaram sua análise de qualidade metodológica como de alta qualidade.

Os julgamentos dos autores para cada um dos domínios, avaliados conforme as recomendações da colaboração Cochrane, foram apresentados a seguir (Figuras 2 e 3).

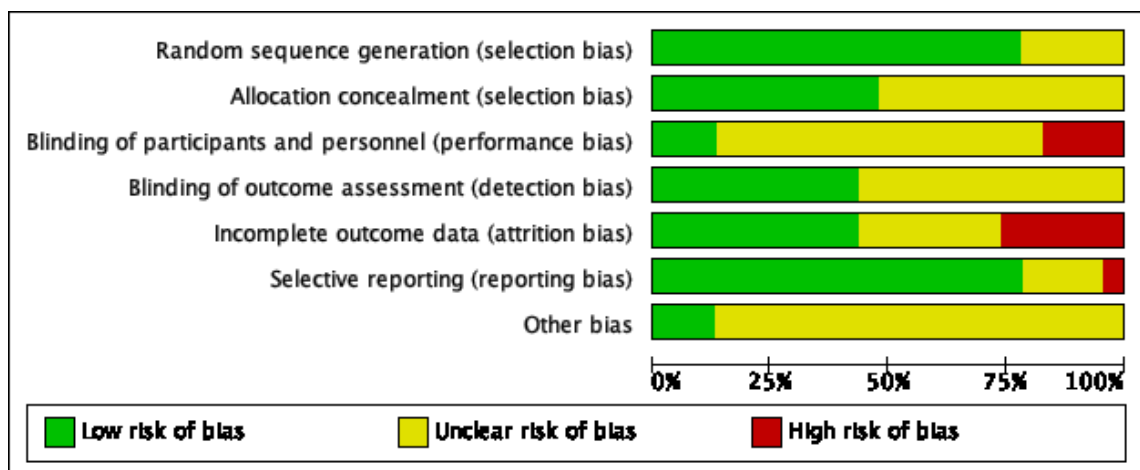


Figura 2. Risco de viés em porcentagens.



Figura 3. Resumo do risco de viés: análise de julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

5.9.1 Geração da sequência de randomização (viés de geração da sequência de randomização)

SHANTHI *et al.* (2008), DAROUGHEH *et al.* (2009), AHUJA *et al.* (2013), SHAARAWY *et al.* (2015), AL-MOHAMADY *et al.* (2016), SRIVASTAVA *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), KHALID *et al.* (2018), WANG *et al.* (2018), foram considerados de baixo risco de viés, já que descreveram o processo de randomização gerado por computador.

SALEEM *et al.* (2017) descreveram a randomização pelo método da loteria, considerado também como de baixo risco.

SRIVASTAVA *et al.* (2018), utilizaram o método *chit-in-box*, permitindo considerá-lo de baixo risco de viés.

AZZAM *et al.* (2015) realizaram a randomização, por meio de envelopes opacos lacrados com cartões com códigos, e foi classificado como risco baixo de viés.

KHAN *et al.* (2014) e SAKI *et al.* (2019) utilizaram o método de tabela de números aleatórios, também sendo considerados como de risco baixo de viés.

ZAMANIAN *et al.* (2017) utilizaram a randomização, a partir de números aleatórios, sendo também considerados como de risco baixo de viés.

PHILLIPS *et al.* (1996), ASSILIAN *et al.* (2006), MOURAD *et al.* (2015), PRUKSAPONG *et al.* (2017), KHAN *et al.* (2019) e HEWEDY *et al.* (2020), relataram que foi realizada a randomização, porém não descreveram como ela foi realizada, sendo assim, optou-se por considerá-los como risco incerto de viés.

NAIENI *et al.* (2006) e ESPINOZA *et al.* (2011), não forneceram informações sobre o processo de randomização, motivo pelo qual foram classificados como risco incerto ou moderado de viés.

5.9.2 Sigilo de alocação (viés de seleção)

SHANTHI *et al.* (2008), DAROUGHEH *et al.* (2009), AL-MOHAMADY *et al.* (2016), SRIVASTAVA *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018) e KHALID *et al.* (2018) realizaram a alocação mediante computador sendo considerados como de baixo risco de viés.

PHILLIPS *et al.* (1996), AHUJA *et al.* (2013) e ZAMANIAN *et al.* (2017) utilizaram números aleatórios sendo considerados como de baixo risco de viés.

SAKI *et al.* (2019) realizaram alocação por meio de lançamento de moeda e julgado como baixo risco de viés

WANG *et al.* (2018) utilizaram envelopes fechados para alocar os pacientes e, portanto, considerado com baixo risco de viés.

ASSILIAN *et al.* (2006), NAIENI *et al.* (2006), ESPINOZA *et al.* (2011), KHAN *et al.* (2014), AZZAM *et al.* (2015), MOURAD *et al.* (2015), PRUKSAPONG *et al.* (2017), KHAN *et al.* (2019), HEWEDY *et al.* (2020) e SRIVASTAVA *et al.* (2018) não descreveram o método de alocação. Por isso, foram considerados como risco incerto de viés.

SHAARAWY *et al.* (2015) e SALEEM *et al.* (2017) não relataram os protocolos de alocação sendo considerados como risco incerto de viés.

5.9.3 Cegamento dos participantes (viés de desempenho e detecção)

5.9.3.1 Cegamento dos avaliadores

PHILLIPS *et al.* (1996), AHUJA *et al.* (2013), SHAARAWY *et al.* (2015), AL-MOHAMADY *et al.* (2016), AZZAM *et al.* (2015), PRUKSAPONG *et al.* (2017) e ABEDINI *et al.* (2018) relataram o cegamento do avaliador, sendo considerados de baixo risco de viés.

NAIENI *et al.* (2006), SHANTHI *et al.* (2008), DAROUGHEH *et al.* (2009), ESPINOZA *et al.* (2011), KHAN *et al.* (2014), MOURAD *et al.* (2015), SRIVASTAVA *et al.* (2017), ZAMANIAN *et al.* (2017), KHALID *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018), WANG *et al.* (2018), KHAN *et al.* (2019), SAKI *et al.* (2019) e HEWEDY *et al.* (2020) não deram informações que permitissem uma avaliação de baixo ou alto risco de viés, permanecendo como risco incerto de viés.

SALEEM *et al.* (2017) não relataram se houve cegamento dos avaliadores e foi rebaixado para alto risco de viés.

5.9.3.2 Cegamento dos participantes

PRUKSAPONG *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018) cegaram todos os participantes, e mantiveram sua avaliação com baixo risco de viés.

AHUJA *et al.* (2013), apresentaram blindagem simples dos participantes, considerado com baixo risco de viés.

SHANTHI *et al.* (2008), NAIENI *et al.* (2006), DAROUGHEH *et al.* (2009), ESPINOZA *et al.* (2011), KHAN *et al.* (2014), SHAARAWY *et al.* (2015), AL-MOHAMADY *et al.* (2016), SRIVASTAVA *et al.* (2017), ZAMANIAN *et al.* (2017), KHALID *et al.* (2018), KHAN *et al.* (2019), SAKI *et al.* (2019), HEWEDY *et al.* (2020) não deram informações que permitissem uma avaliação de baixo ou alto risco de viés, permanecendo como incerto.

ASSILIAN *et al.* (2006) fizeram o cegamento dos avaliadores, porém não houve cegamento dos participantes, sendo considerado como risco alto de viés.

MOURAD *et al.* (2015), SALEEM *et al.* (2017) e SRIVASTAVA *et al.* (2018) não apresentaram informações se houve cegamento dos participantes, sendo considerado como risco incerto de viés.

PHILLIPS *et al.* (1996), AZZAM *et al.* (2015), WANG *et al.* (2018) não realizaram o cegamento dos participantes, sendo considerados como alto risco de viés.

5.9.4 Cegamento dos avaliadores dos resultados (viés de detecção)

PHILLIPS *et al.* (1996), AHUJA *et al.* (2013), AZZAM *et al.* (2015), SHAARAWY *et al.* (2015), AL-MOHAMADY *et al.* (2016), PRUKSAPONG *et al.* (2017), SRIVASTAVA *et al.* (2017), KHALID *et al.* (2018) e SRIVASTAVA *et al.* (2018) relataram que houve cegamento dos avaliadores dos resultados sendo considerados como baixo risco de viés.

ASSILIAN *et al.* (2006), NAIENI *et al.* (2006), SHANTHI *et al.* (2008), DAROUGHEH *et al.* (2009), ESPINOZA *et al.* (2011), KHAN *et al.*

(2014), MOURAD *et al.* (2015), SALEEM *et al.* (2017), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), WANG *et al.* (2018), KHAN *et al.* (2019), SAKI *et al.* (2019), HEWEDY *et al.* (2020) não forneceram informações, sendo considerados como risco incerto de viés.

5.9.5 Dados incompletos dos resultados (viés de atrito)

PHILLIPS *et al.* (1996), NAIENI *et al.* (2006), AHUJA *et al.* (2013), KHAN *et al.* (2014), MOURAD *et al.* (2015), PRUKSAPONG *et al.* (2017), SALEEM *et al.* (2017), SRIVASTAVA *et al.* (2017), ZAMANIAN *et al.* (2017), SRIVASTAVA *et al.* (2018), WANG *et al.* (2018), KHAN *et al.* (2019), SAKI *et al.* (2019) e HEWEDY *et al.* (2020) não relataram perdas de seguimento, sendo julgados como baixo risco de viés.

DAROUGHEH *et al.* (2009) obtiveram a perda de seguimento de sete pacientes (14,8%) com justificativa, sendo classificado como baixo risco de viés.

SHANTHI *et al.* (2008) tiveram uma perda de 18 pacientes (25%) com justificativa sendo classificado como baixo risco de viés.

ABEDINI *et al.* (2018), tiveram perda de seguimento de 18 pacientes (36%) sendo justificada a saída de três pacientes pela responsividade ao verapamil (diminuição da cicatriz) na 18ª semana de tratamento. Foram considerados como alto risco de viés.

AL-MOHAMADY *et al.* (2016) obtiveram a perda de oito pacientes (28,5%) sem justificar a saída. Foram considerados de alto risco de viés.

ASSILIAN *et al.* (2006) obtiveram a perda de nove pacientes (13%) sem justificar a saída. Ainda os resultados das análises estatísticas estavam incompletos, sendo classificados como alto risco de viés.

AZZAM *et al.* (2015) obtiveram a maior perda de seguimento entre os estudos incluídos, com 11 pacientes (63,3%), com justificativa das perdas.

ESPINOZA *et al.* (2011) e KHALID *et al.* (2018) obtiveram uma perda de seguimento de seis (13%) e 12 (10%) pacientes, respectivamente, que, apesar de ser pequena (menos de 20%) não foi justificada, sendo consideradas de alto risco de viés.

SHAARAWY *et al.* (2015) não justificaram do porquê só o sexo feminino foi incluído no estudo, sendo julgado como alto risco de viés.

5.9.6 Relato incompleto e seletivo dos resultados (viés de relato)

ASSILIAN *et al.* (2006), NAIENI *et al.* (2006), SHANTHI *et al.* (2008), DAROUGHEH *et al.* (2009), ESPINOZA *et al.* (2011), AHUJA *et al.* (2013), KHAN *et al.* (2014), AZZAM *et al.* (2015), MOURAD *et al.* (2015), SHAARAWY *et al.* (2015), PRUKSAPONG *et al.* (2017), SALEEM *et al.* (2017), SRIVASTAVA *et al.* (2017), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), KHALID *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018), WANG *et al.* (2018), KHAN *et al.* (2019) e SAKI *et al.* (2019) apresentaram todos os resultados esperados dos desfechos e foram considerados com baixo risco de viés.

PHILLIPS *et al.* (1996), AL-MOHAMADY *et al.* (2016) e HEWEDY *et al.* (2020) não informaram os critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos, sendo considerados como risco incerto para viés.

SHAARAWY *et al.* (2015), não apresentou informações dos critérios de inclusão e exclusão, sendo considerado como alto risco de viés.

5.9.7 Outros

Foram consideradas neste item, a inclusão de diferenças de linha de base, validade de medida de resultado, viés de publicação, desenho do estudo como análise de intenção de tratar (ITT), fidelidade e aderência e financiamentos.

SHAARAWY *et al.* (2015) não forneceram informações do motivo de só o sexo feminino ter sido incluído no estudo, assim como os critérios de inclusão, exclusão, etiologia e localização das lesões, sendo considerado de alto risco de viés de amostragem.

PHILLIPS *et al.* (1996), ESPINOZA *et al.* (2011), KHAN *et al.* (2014), MOURAD *et al.* (2015), SALEEM *et al.* (2017), ZAMANIAN *et al.* (2017), KHALID *et al.* (2018), WANG *et al.* (2018) e KHAN *et al.* (2019) não forneceram informações como idade, sexo, etiologia, localização, complicações das lesões sendo considerados como risco incerto de viés (viés de informação).

NAIENI *et al.* (2006) não forneceram as informações da frequência das sessões e desfechos secundários, sendo considerado como risco incerto de viés.

ZAMANIAN *et al.* (2017) não apresentaram informações do tempo de seguimento do tratamento, sendo considerado como risco incerto de viés.

As características de risco de viés de cada estudo encontram-se representadas no capítulo Anexos: (Quadros XXXVIII a LX).

5.10 Análise Quantitativa (metanálise)

De todos os 23 estudos incluídos na presente revisão sistemática, 21 foram incluídos na metanálise. MOURAD *et al.* (2015) realizaram dois estudos que avaliaram o uso de crioterapia spray *versus* crioterapia IL, e WANG *et al.* (2018) avaliaram ondas de choque extracorpóreas (ESWT) *versus* corticosteróide e não puderam ser incluídos. Isso se deu, pois foram os únicos que estudaram essas determinadas variáveis e/ou tratamentos, impossibilitando as suas inclusões.

5.10.1 Intervenções

5.10.1.1 Intervenções realizadas nos estudos incluídos

Os estudos incluídos apresentaram as seguintes comparações de tratamentos das cicatrizes:

- 5-FU + TAC *versus* 5-FU: SRIVASTAVA *et al.* (2017)
- 5-FU + TAC *versus* TAC: DAROUGHEH *et al.* (2009), KHALID *et al.* (2018), KHAN *et al.* (2014), SALEEM *et al.* (2017), SRIVASTAVA *et al.* (2017)

- 5-FU *versus* TAC: SRIVASTAVA *et al.* (2017)
- Bleomicina *versus* Dexametasona: ESPINOZA *et al.* (2011)
- Bleomicina *versus* TAC: KHAN *et al.* (2019)
- Toxina Botulínica *versus* Corticoterapia: SHAARAWY *et al.* (2015), PRUKSAPONG *et al.* (2017)
- Curativo oclusivo *versus* Creme: PHILLIPS *et al.* (1996)
- Crioterapia Spray *versus* Crioterapia Intralesional: MOURAD *et al.* (2015)
- Terapia por ondas de choque extracorpóreas *versus* Esteroide: WANG *et al.* (2018)
- Laser *versus* Controle (Untreated): AZZAM *et al.* (2015)
- Laser *versus* TAC: SRIVASTAVA *et al.* (2018)
- Laser de PDL *versus* laser Nd: YAG: AL-MOHAMADY *et al.* (2016)
- TAC + Plasma *versus* TAC: HEWEDY *et al.* (2020)
- Verapamil *versus* Laser: SRIVASTAVA *et al.* (2018)
- Verapamil *versus* TAC: ABEDINI *et al.* (2018), AHUJA *et al.* (2013), SHANTHI *et al.* (2008), SAKI *et al.* (2019), SRIVASTAVA *et al.* (2018), ZAMANIAN *et al.* (2017)

5.10.1.2 Intervenções analisadas na metanálise

Os tipos de intervenções que permitiram realizar a metanálise foram as seguintes:

- 5-FU + TAC: seis estudos com 212 cicatrizes
- TAC: 13 estudos com 352 cicatrizes
- Verapamilo: seis estudos com 128 cicatrizes
- Laser: três estudos com 90 cicatrizes

5.10.2 Efeito das intervenções

A seguir, apresenta-se o resultado das intervenções conforme o desfecho.

5.10.2.1 Desfechos primários

5.10.2.1.1 Altura

Para o tratamento com TAC IL, 13 estudos foram incluídos: ASSILIAN *et al.* (2006), DAROUGHEH *et al.* (2007), SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), KHAN *et al.* (2014), SRIVASTAVA *et al.* (2017a), SRIVASTAVA *et al.* (2017b), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), KHALID *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018), SAKI *et al.* (2019) e HEWEDY *et al.* (2020) com um total de 352 cicatrizes.

Para o tratamento de 5-FU + TAC IL, foram incluídos seis estudos: ASSILIAN *et al.* (2006), DAROUGHEH *et al.* (2007), KHAN *et al.* (2014), SRIVASTAVA *et al.* (2017a), SRIVASTAVA *et al.* (2017b) e KHALID *et al.* (2018) com um total de 212 cicatrizes.

Para o tratamento com Verapamil IL, seis estudos foram incluídos: SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2017), SAKI *et al.* (2019), com um total de 128 cicatrizes. Foram comparados os tratamentos 5-FU + TAC, TAC e Verapamil para se estimar a média da altura da cicatriz final (Tabela 2).

Tabela 2. Estimativa da Altura por metanálise

Análise	Tratamento	n Artigos	n sujeitos	Média (IC de 95%)	p-valor	I ²
Todos os estudos	5-FU ¹ + TAC ²	6	212	0,61 (0,23-0,99)	0,0008	99,9%
	TAC ²	13	352	0,60 (0,48-0,71)		
	Verapamil	6	128	1,41 (1,00-1,82)		
Sem outlier	5-FU ¹ + TAC ²	6	212	0,61 (0,23-0,99)	0,0987	99,9%
	TAC ²	13	352	0,60 (0,48-0,71)		
	Verapamil	5	113	1,09 (0,66-1,53)		

¹5-FU: 5-Fluorouracil; ²TAC: triancinolona; ³I²: Heterogeneidade

Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (p-valor = 0,0008), sendo que o tratamento com Verapamil apresentou maior média 1,41 (IC_{95%} = 1,00 - 1,82) que o tratamento com TAC com média 0,60 (IC_{95%} = 0,48 - 0,71), e o tratamento 5-FU + TAC não diferiu de nenhum dos outros dois, média 0,61 (IC_{95%} = 0,23 - 0,99) (Figura 4).

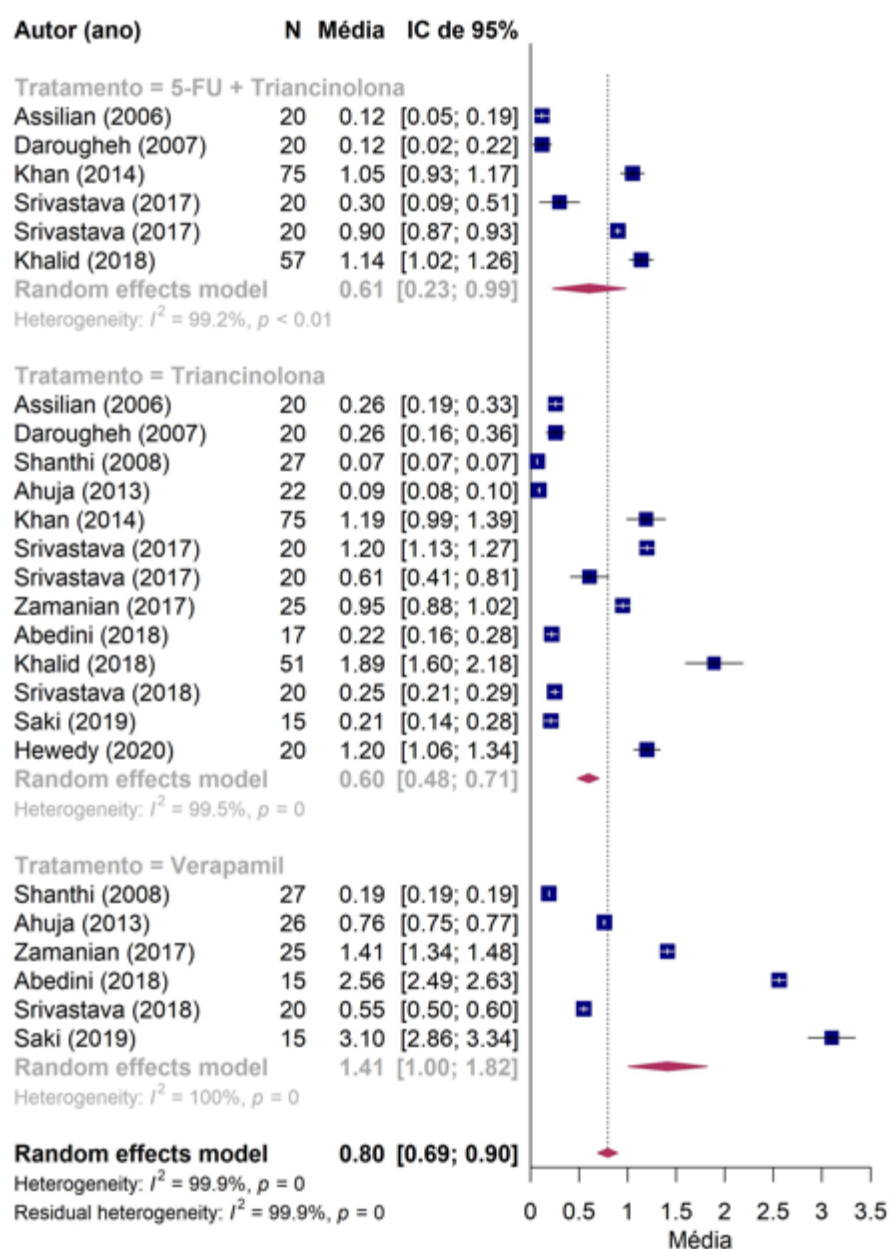


Figura 4. Forest plot para desfecho “Altura” com intervenções de 5-FU + TAC, TAC e Verapamilo.

Nessa análise o estudo SAKI *et al.* (2019), no tratamento com Verapamil, apresentou-se como *outlier*. Assim, uma nova estimativa da média da altura foi calculada sem esse estudo (Tabela 2) e, nesse caso, não

foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os três tratamentos (p-valor = 0,0987) (Figura 5).

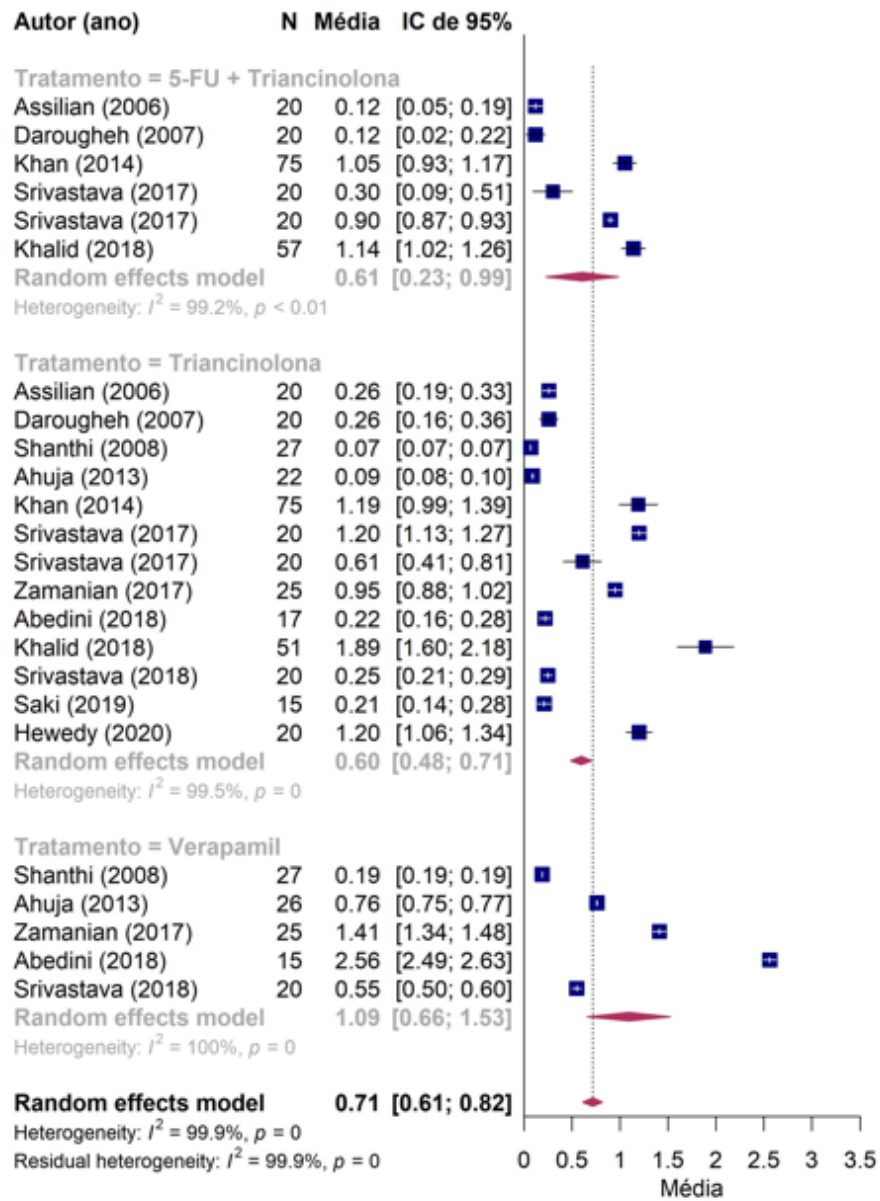


Figura 5. Forest plot para desfecho “Altura” com intervenções de 5-FU + TAC, TAC e Verapamilo sem outlier

5.10.2.1.2 Eritema

Foram considerados cinco estudos no total, o de ASSILIAN *et al.* (2006) e DAROUGHEH *et al.* (2007), para o tratamento de 5-FU + TAC IL, com um total de 40 cicatrizes; e três estudos ASSILIAN *et al.* (2006), DAROUGHEH *et al.* (2007) e ZAMANIAN *et al.* (2017), para o tratamento TAC IL, com um total de 65 cicatrizes (Tabela 3).

Tabela 3. Estimativa do “Eritema” por metanálise.

Análise	Tratamento	n Artigos	n sujeitos	Média (IC de 95%)	p-valor	I ²
Todos os estudos	5-FU ¹ + TAC ²	2	40	1,70 (1,62-1,78)	0,9302	97,1%
	TAC ²	3	65	1,68 (1,20-2,16)		
Sem outlier	5-FU ¹ + TAC ²	2	40	1,70 (1,62-1,78)	0,0006	74,4%
	TAC ²	2	40	1,90 (1,82-1,98)		

¹5-FU: 5-Fluorouracil; ²TAC: triancinolona; ³I²: Heterogeneidade

A média do eritema no tratamento 5-FU + TAC foi de 1,70 (IC_{95%}= 1,62 - 1,78) e do tratamento com TAC foi de 1,68 (IC_{95%} = 1,20 - 2,16) sem diferença estatisticamente significativa entre eles (p-valor = 0,9302) e heterogeneidade de 97,1% (Figura 6).

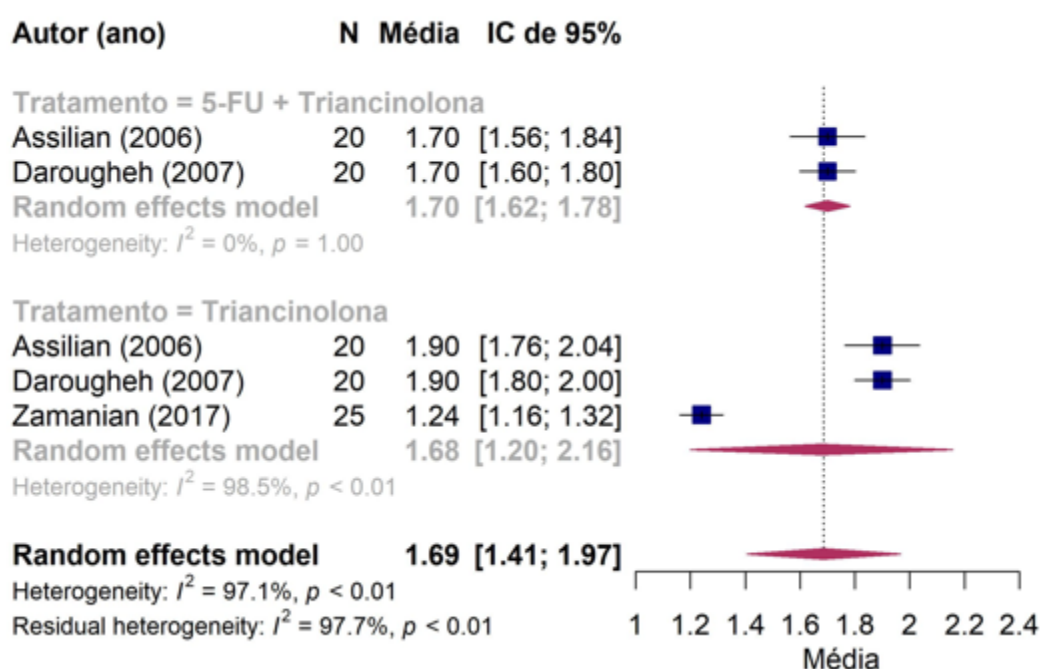


Figura 6. *Forest plot* para desfecho “Eritema” com intervenções de 5-FU + TAC e TAC.

Nessa análise, o estudo de ZAMANIAN *et al.* (2017) se apresentou como *outlier*. Assim, uma nova estimativa da média do eritema foi calculada sem esse estudo (Tabela 3). A média do tratamento 5-FU+ TAC foi de 1,70 ($IC_{95\%} = 1,62 - 1,78$) e do tratamento com TAC foi de 1,90 ($IC_{95\%} = 1,82 - 1,98$) com diferença estatisticamente significativa entre eles (p -valor = 0,0006) e heterogeneidade de 74,4% (Figura 7).

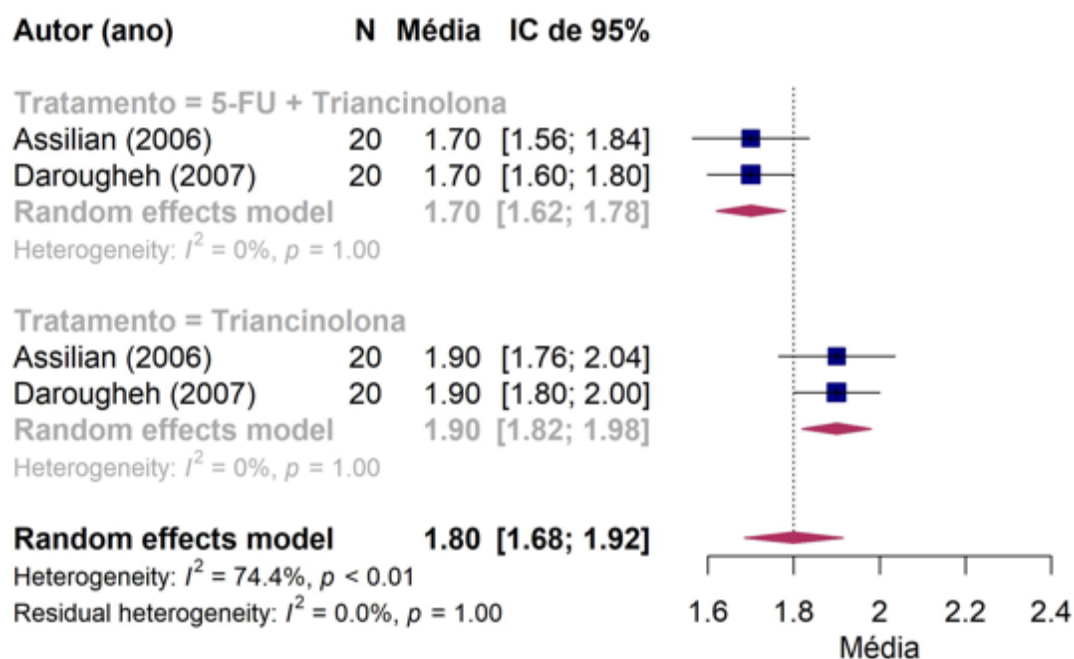


Figura 7. *Forest plot* para desfecho “Eritema” com intervenções de 5-FU + TAC e TAC sem *outlier*

5.10.2.1.3 Pigmentação

Para as intervenções com Verapamil IL foram incluídos seis estudos: SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018) e SAKI *et al.* (2019) com um total de 128 cicatrizes.

Para o tratamento com TAC IL sete estudos foram incluídos: SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), SRIVASTAVA *et al.* (2017), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018) e SAKI *et al.* (2019) com um total de 158 cicatrizes (Tabela 4).

Tabela 4. Estimativa da “Pigmentação” por metanálise.

Análise	Tratamento	n Artigos	n sujeitos	Média (IC de 95%)	p-valor	I ²
Todos os estudos	Verapamil	6	128	1,02 (0,24 -1,79)	0,8899	100%
	TAC ¹	8	158	0,96 (0,50-1,41)		
Sem outlier	Verapamil	5	113	0,69 (-0,05 -1,43)	0,5504	100%
	TAC ¹	8	158	0,96 (0,50-1,41)		

¹TAC: triancinolona; ²I²: Heterogeneidade

Considerando os artigos estudados, a média de pigmentação do tratamento com Verapamil foi de 1,02 (IC_{95%} = 0,24 – 1,79) e do tratamento com TAC foi de 0,96 (IC_{95%} = 0,50 – 1,41) sem diferença estatisticamente significativa entre eles (p-valor = 0,8899) e heterogeneidade de 100% (Figura 8).

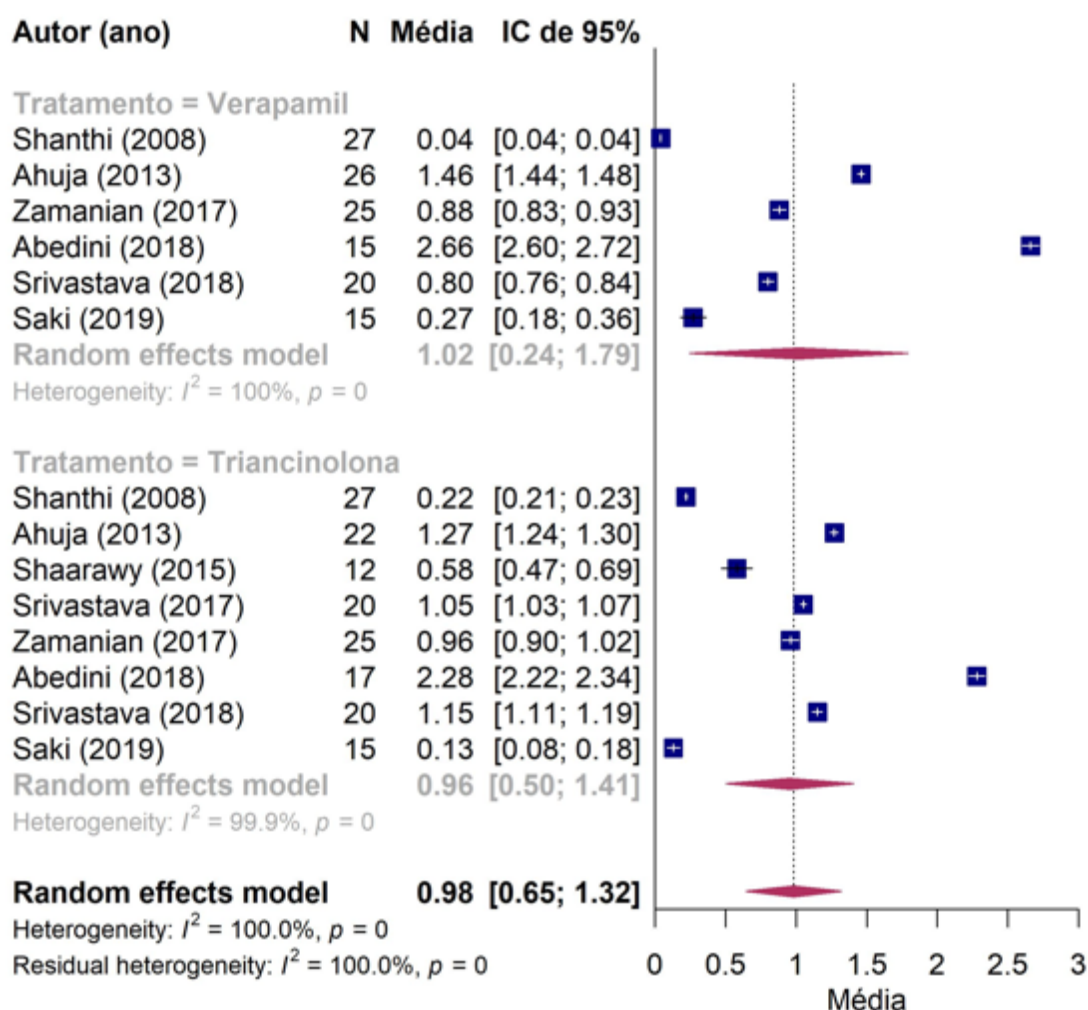


Figura 8. Forest plot para desfecho “Pigmentação” com intervenções de verapamil e TAC.

Nessa análise o estudo de ABEDINI *et al.* (2018), no tratamento com Verapamil, apresentou-se como *outlier*. Assim, uma nova estimativa da média da pigmentação foi calculada sem esse estudo (Tabela 4). A média do tratamento Verapamil foi de 0,69 ($IC_{95\%} = -0,05 - 1,43$) e do tratamento com TAC foi de 0,96 ($IC_{95\%} = 0,50 - 1,41$) sem diferença estatisticamente

significante entre eles (p-valor = 0,5504) e heterogeneidade de 100% (Figura 9).

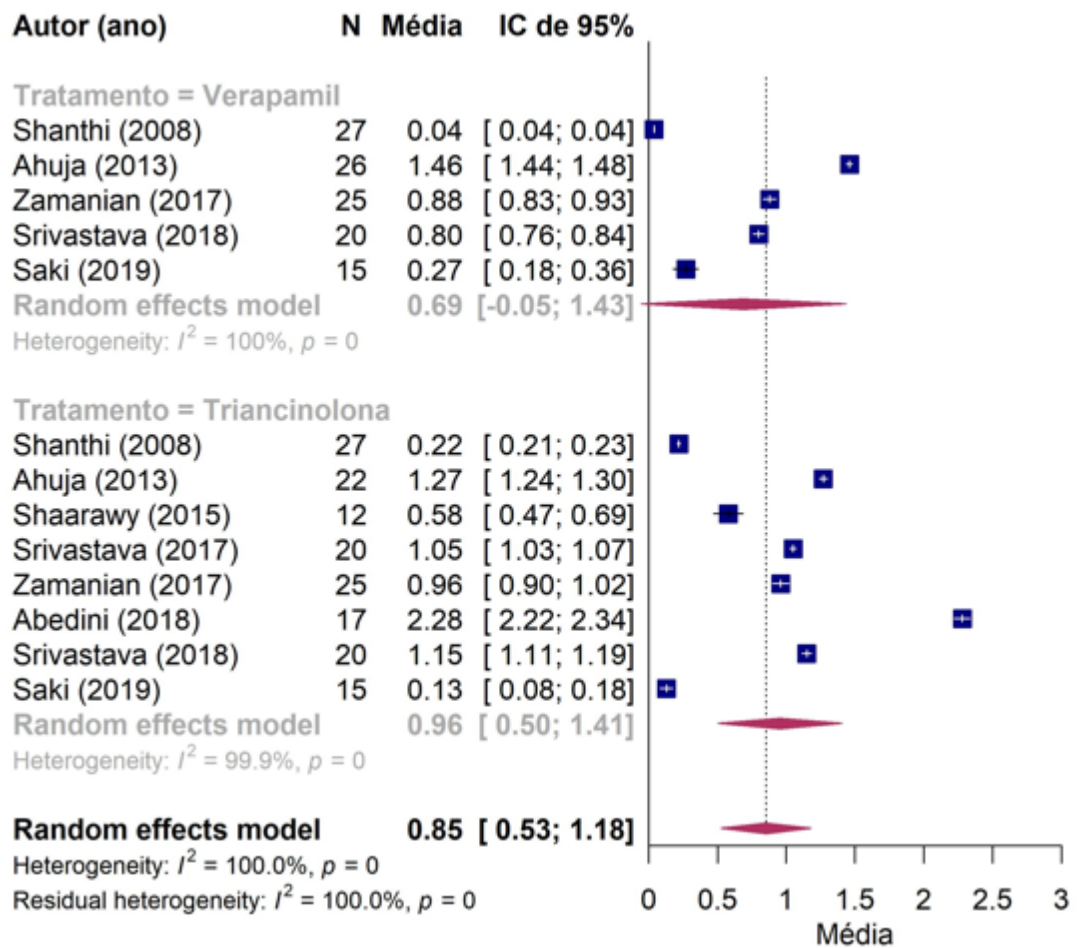


Figura 9. *Forest plot* para desfecho “Pigmentação” com intervenções de verapamilo e TAC sem *outlier*

5.10.2.1.4 Flexibilidade das cicatrizes

Para as intervenções com Verapamil IL foram incluídos seis estudos: SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018) e SAKI *et al.* (2019) com um total de 128 cicatrizes.

Para o tratamento com TAC IL, sete estudos foram incluídos: SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), SRIVASTAVA *et al.* (2017), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018) e SAKI *et al.* (2019) com um total de 146 cicatrizes (Tabela 5).

Tabela 5. Estimativa da “Flexibilidade” por metanálise.

Análise	Tratamento	n Artigos	n Sujeitos	Média (IC de 95%)	p-valor	I ²
Todos os estudos	Verapamil	6	128	1,50 (0,84 -2,16)	0,0019	100%
	TAC ¹	7	146	0,42 (0,22-0,61)		
Sem outlier	Verapamil	5	113	1,07 (0,43 -1,71)	0,0560	100%
	TAC ¹	7	146	0,42 (0,22-0,61)		

¹TAC: triancinolona; ²I²: Heterogeneidade

Considerando os estudos incluídos, a média de Flexibilidade do tratamento com Verapamil foi de 1,50 (IC 95% = 0,84 – 2,16) e do tratamento com TAC foi de 0,42 (IC_{95%} = 0,22 - 0,61) sem diferença estatisticamente

significante entre eles (p-valor = 0,0019) e heterogeneidade de 100% (Figura 10).

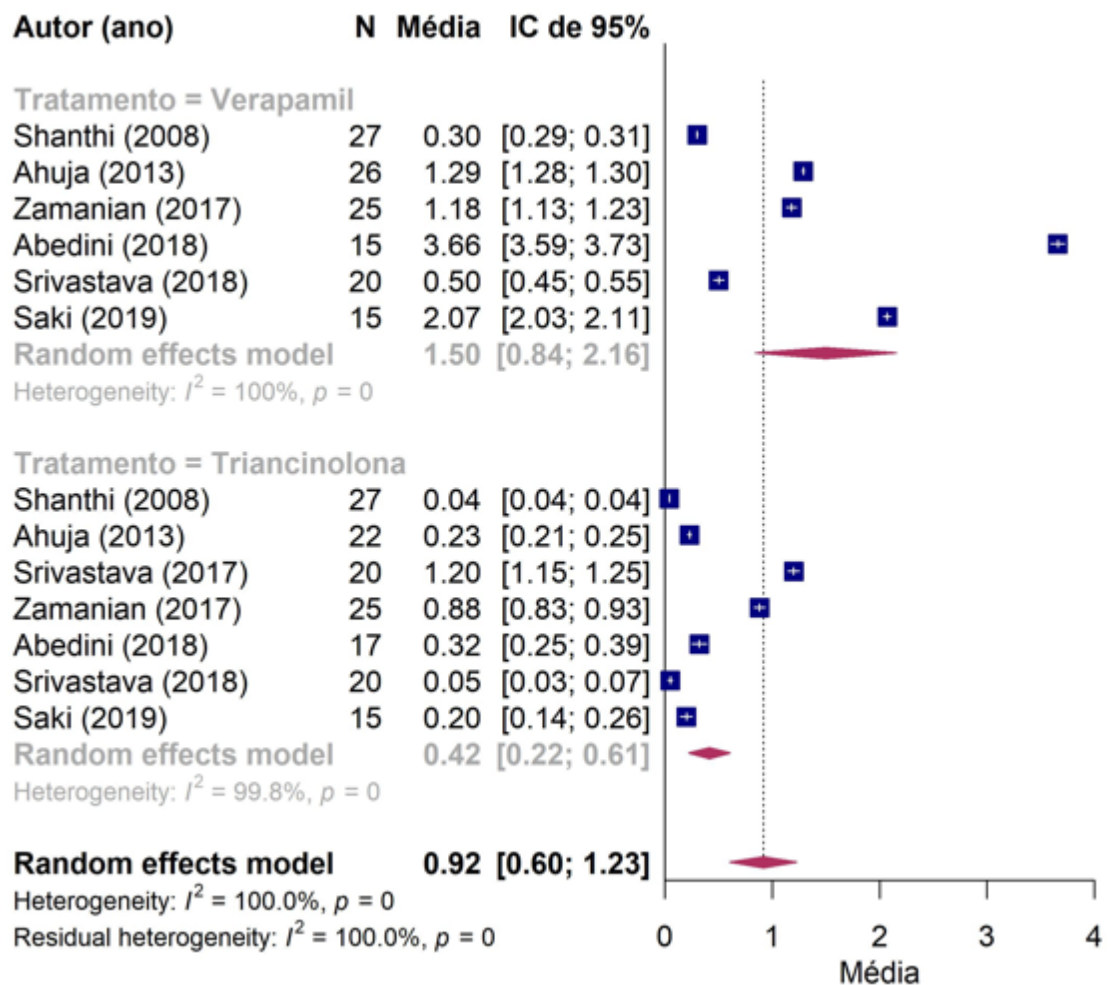


Figura 10. *Forest plot* para desfecho “Flexibilidade” com intervenções verapamil e TAC.

Nessa análise o estudo de ABEDINI *et al.* (2018), no tratamento com Verapamil, apresentou-se como *outlier*. Assim, uma nova estimativa da

média da pigmentação foi calculada sem esse estudo (Tabela 5). A média do tratamento Verapamil foi de 1,07 (IC_{95%} = 0,43 – 1,71) e do tratamento com TAC foi de 0,42 (IC_{95%} = 0,22 – 0,61) sem diferença estatisticamente significativa entre eles (p-valor = 0,0560) e heterogeneidade de 100% (Figura 11).

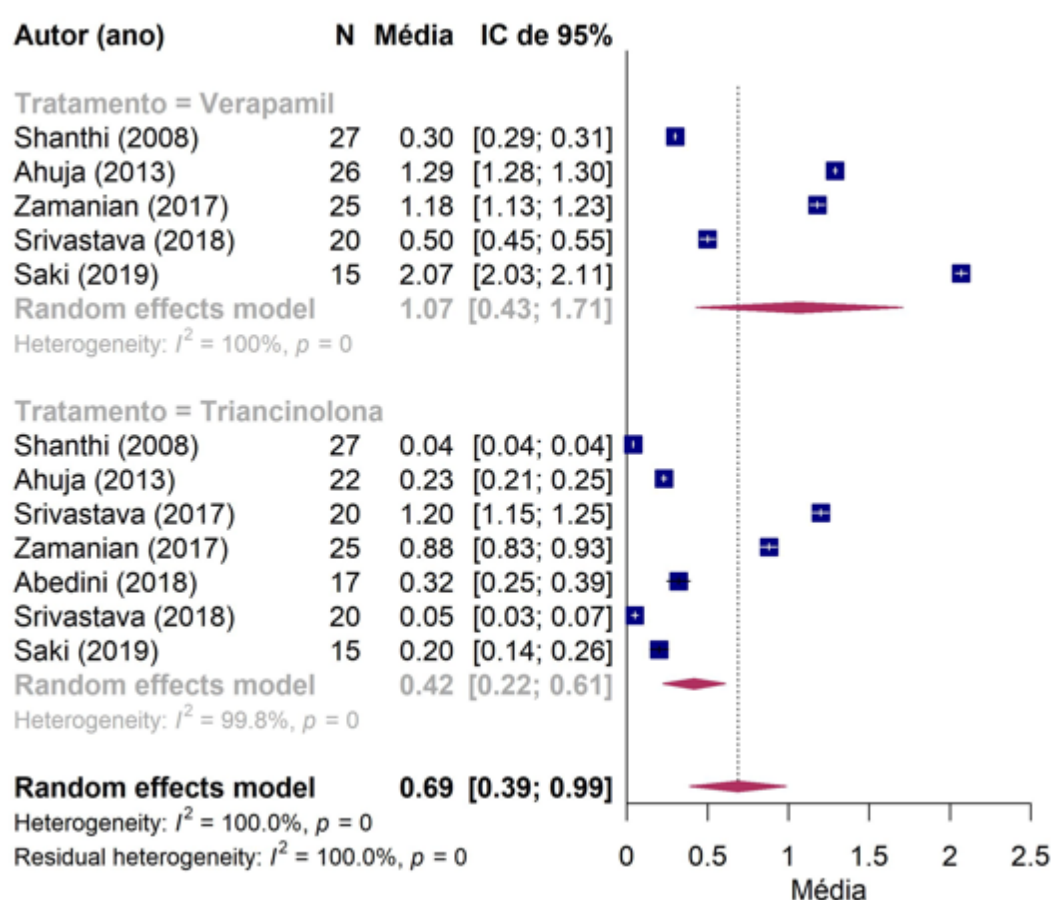


Figura 11. *Forest plot* para desfecho “Flexibilidade” com intervenções verapamil e TAC sem *outlier*.

5.10.2.2 Desfechos Secundários

5.10.2.2.1 Vascularização

Para as intervenções com Verapamil IL, foram incluídos cinco estudos: SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), ABEDINI *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018) e SAKI *et al.* (2019) com um total de 103 cicatrizes.

Para o tratamento com TAC IL, seis estudos foram incluídos: SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), SRIVASTAVA *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018) e SAKI *et al.* (2019) com um total de 121 cicatrizes (Tabela 6).

Tabela 6. Estimativa da “Vascularização” por metanálise.

Análise	Tratamento	n Artigos	n sujeitos	Média (IC de 95%)	p-valor	I ²
Todos os estudos	Verapamil	5	103	0,88 (0,53 -1,23)	0,0486	100%
	TAC ¹	6	121	0,51 (0,40-0,62)		
Sem outlier	Verapamil	4	88	0,54 (0,19 -0,88)	0,8965	100%
	TAC ¹	6	121	0,51 (0,40-0,62)		

¹TAC: Triancinolona; ²I²: Heterogeneidade

Considerando os estudos incluídos, a média da Vascularização do tratamento com Verapamil foi de 0,88 (IC_{95%} = 0,53 - 1,23) e do tratamento

com TAC foi de 0,51 (IC_{95%} = 0,40 - 0,62) com diferença estatisticamente significativa entre eles (p-valor = 0,0486) e heterogeneidade de 100% (Figura 12).

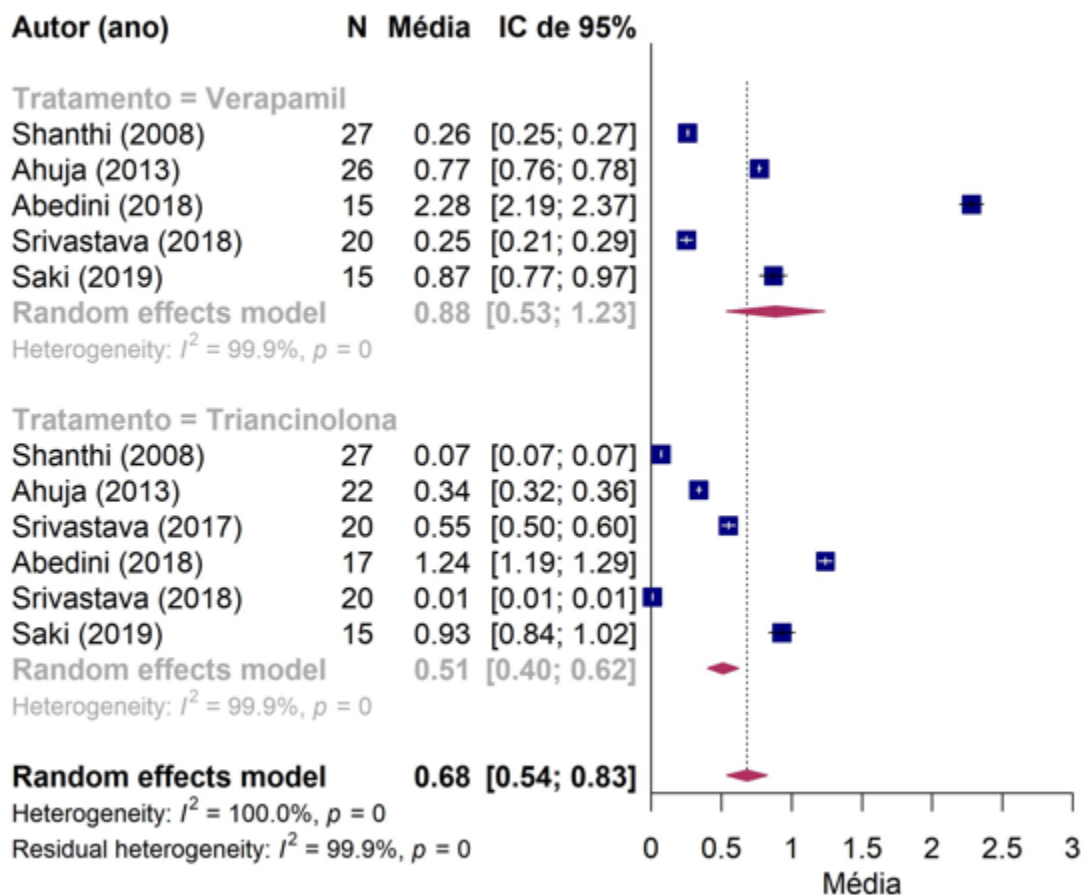


Figura 12. *Forest plot* para desfecho “Vascularização” com intervenções verapamil e TAC

Nessa análise, o estudo ABEDINI *et al.* (2018), no tratamento com Verapamil, apresentou-se como *outlier*. Assim, uma nova estimativa da

média da pigmentação foi calculada sem esse estudo (Tabela 6). A média do tratamento Verapamil foi de 0,54 (IC_{95%} = 0,19 - 0,88) e do tratamento com TAC foi de 0,51 (IC_{95%} = 0,40 - 0,62) sem diferença estatisticamente significativa entre eles (p-valor = 0,8965) e heterogeneidade de 100% (Figura 13).

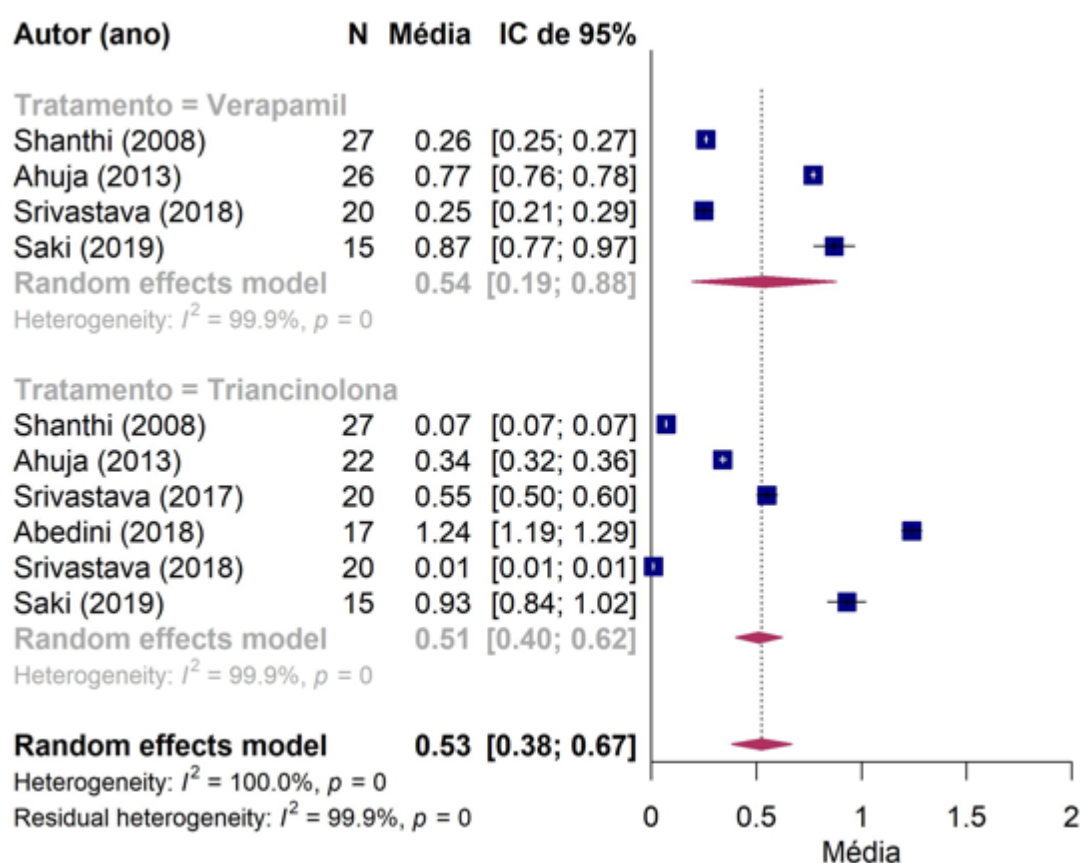


Figura 13. *Forest plot* para desfecho “Vascularização” com intervenções verapamil e TAC sem *outlier*.

5.10.2.2.2 Dor

As intervenções que avaliaram o desfecho “Dor” foram *Corticosteroide* IL (especificamente TAC) com três estudos SHAARAWY *et al.* (2015), SRIVASTAVA *et al.* (2017) e WANG *et al.* (2018) com um total de 49 cicatrizes (Tabela 7).

Tabela 7. Estimativa de “Dor” por metanálise.

Análise	Tratamento	n Artigos	n sujeitos	Média (IC de 95%)	p-valor	I ²
Todos os estudos	Corticosteroide	3	49	0,48 (-0,06-1,02)	0,0005	99,3%

I²: Heterogeneidade

Nos resultados da metanálise, para a média da dor, considerando o tratamento com corticosteroide, foi estimada em 0,48 (IC_{95%} = -0,06 - 1,02) e heterogeneidade de 99,3% (Figura 14).

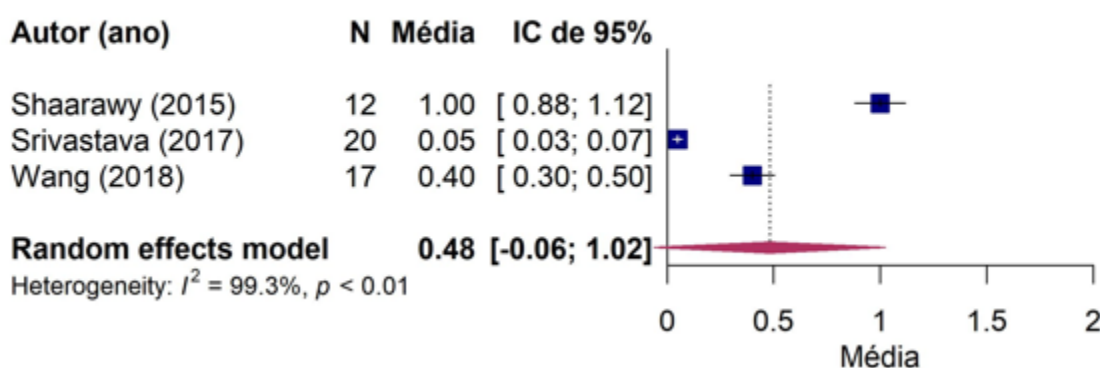


Figura 14. *Forest plot* para desfecho “Dor” com intervenção TAC.

5.10.2.2.3 Prurido

As intervenções que avaliaram o desfecho “Prurido” foram o uso de Corticosteroide IL (especificamente TAC) com dois estudos SHAARAWY *et al.* (2015) e SRIVASTAVA *et al.* (2017) com um total de 32 cicatrizes (Tabela 8).

Tabela 8. Estimativa do “Prurido” por metanálise.

Análise	Tratamento	n Artigos	n sujeitos	Média (IC de 95%)	p-valor	I ²
Todos os estudos	Corticosteroide	2	32	0,99 (0,87-1,12)	0,04	75,5%

I²: Heterogeneidade

Nos resultados da metanálise para a média do prurido, considerando o tratamento Corticosteroide, foi estimada em 0,99 (IC_{95%} = 0,87 - 1,12) e heterogeneidade de 75,5%% (Figura 15).

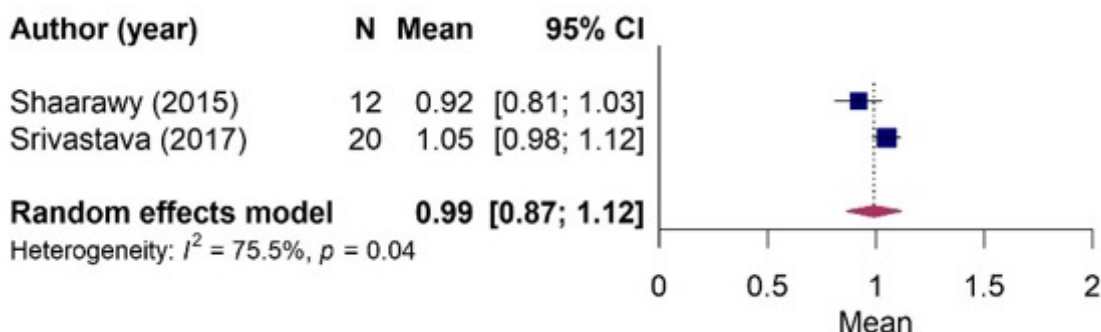


Figura 15. *Forest plot* para desfecho “Prurido” com intervenção TAC.

5.10.2.2.4 Escala de Vancouver (VSS)

Para as intervenções com *Laser*, foram incluídos dois estudos: AZZAM *et al.* (2015) e AL - MOHAMADY *et al.* (2016) com um total de 50 cicatrizes.

Para o tratamento com *TAC* IL, três estudos foram incluídos: SALEEM *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018) e HEWEDY *et al.* (2020) com um total de 87 cicatrizes (Tabela 9).

Tabela 9. Estimativa da “Escala de VSS” por metanálise.

Análise	Tratamento	n Artigos	n sujeitos	Média (IC de 95%)	p-valor	I ²
Todos os estudos	Laser	2	39	3,93 (0,84 -7,01)	0,8348	99,8%
	TAC ¹	3	87	3,56 (2,02-5,10)		

¹TAC: triancinolona; ²I²: Heterogeneidade

Considerando os artigos incluídos, a média da escala de Vancouver do tratamento com *Laser* foi de 3,93 (IC_{95%} = 0,84 - 7,01) e do tratamento com *TAC* foi de 3,56 (IC_{95%} = 2,02 - 5,10) sem diferença estatisticamente significativa entre eles (p-valor = 0,8348) e heterogeneidade de 99,8% (Figura 16).

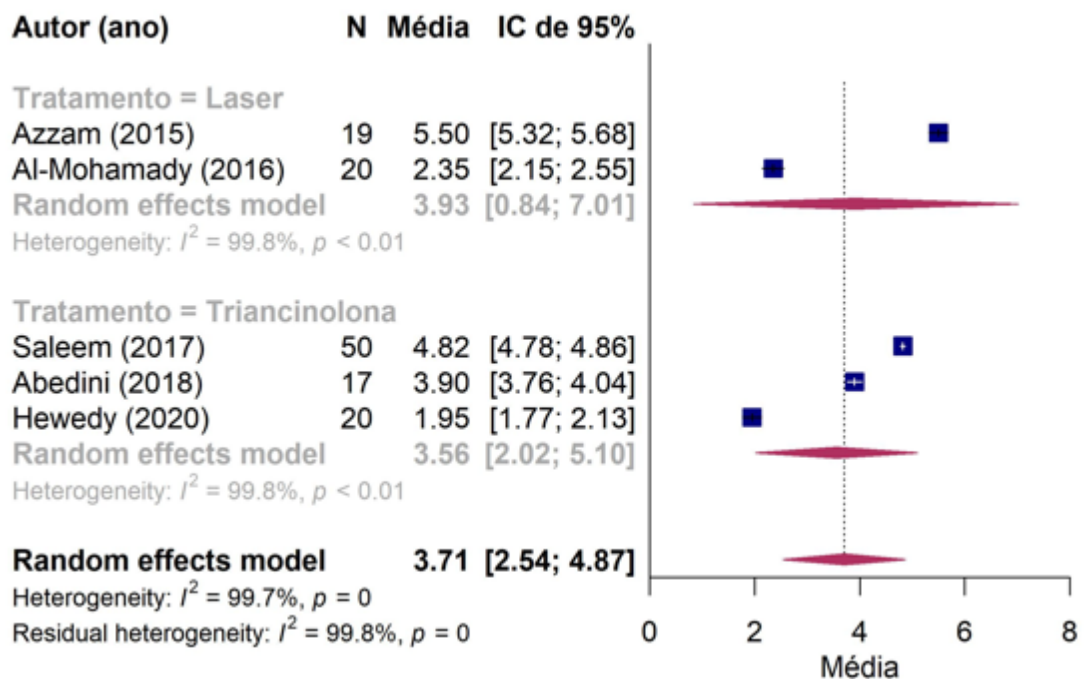


Figura 16: *Forest plot* para desfecho “VSS” com intervenções de *laser* e TAC.

5.10.3 Avaliação de subgrupos

Foram criados subgrupos, segundo o tipo de intervenção para que fosse possível realizar as meta-análises:

- 5-FU + TAC: seis estudos: ASSILIAN *et al.* (2006), DAROUGHEH *et al.* (2007), KHAN *et al.* (2014), SRIVASTAVA *et al.* (2017a), SRIVASTAVA *et al.* (2017b) e KHAKLID *et al.* (2018).
- TAC: 13 estudos: ASSILIAN *et al.* (2006), DAROUGHEH *et al.* (2007), SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), KHAN *et al.* (2014), SRIVASTAVA *et al.* (2017a), SRIVASTAVA *et al.* (2017b), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), KHALID *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018), SAKI *et al.* (2019) e HEWEDY *et al.* (2020).
- Verapamil: seis estudos: SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2017) e SAKI *et al.* (2019).
- *Laser*: três estudos: AZZAM *et al.* (2015) e AL - MOHAMADY *et al.* (2016), SRIVASTAVA *et al.* (2018).

5.10.4 Meta-regressão

Para o cálculo de meta-regressão, foram considerados a idade e o sexo, porém, a idade média e a porcentagem de pacientes do sexo feminino, por grupo, não foi apresentada em todos os estudos.

O desfecho altura é o que possui maior número de estudos com oito estudos (Tabela 10), na qual se resolveu analisar a influência do sexo e da idade na comparação entre os tratamentos por meta-regressão, porém, mesmo nessa variável, não foi possível usar a informação do sexo, pelo baixo número de estudos.

Nesse desfecho, ajustando-se para a idade média, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (p-valor = 0,7911) e a idade também não foi significativa (p-valor = 0,9274).

Tabela 10. Estudos incluídos na meta-regressão para comparar tratamentos, ajustados à idade e idade média.

Estudos	Tratamento	p-valor Idade média	p-valor Idade
Assilian (2006)	5-FU ¹ + TAC ²	p 0,7911	p 0,9274
Darougheh (2007)			
Khan (2014)			
Srivastava (2017)			
Assilian (2006)	TAC ²		
Darougheh (2007)			
Shanti (2008)			
Khan (2014)			
Srivastava (2017)			
Srivastava (2018)			
Hewedy (2020)			
Zamanian (2017)			
Shanti (2008)	Verapamil		
Srivastava (2017)			
Zamanian (2017)			

¹ 5-Flourouracil; ² Triancinolona

5.9.8 Viés de publicação

Após a análise para o risco de publicação dos estudos incluídos, foi possível observar a presença de uma assimetria importante na representação gráfica do funil para cada desfecho, incluindo os tipos de intervenções determinadas para tal desfecho como podemos observar nas (Figuras 17 a 22).

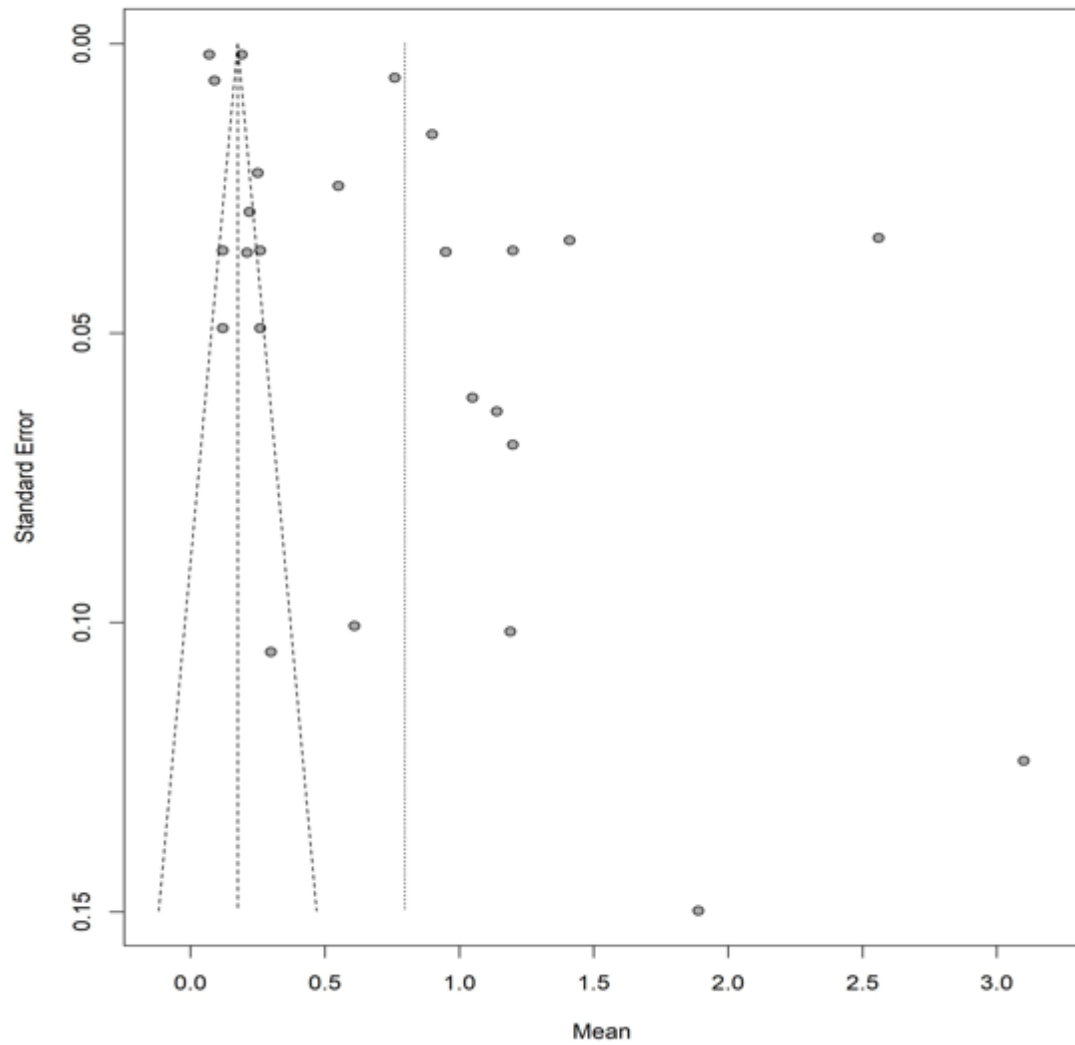


Figura 17 - Gráfico de funil para desfecho altura da cicatriz com intervenções de 5-FU, TAC e Verapamil.

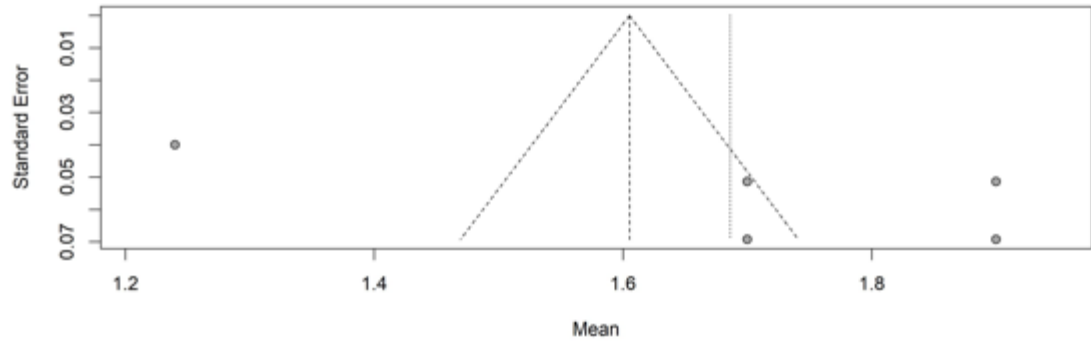


Figura 18- Gráfico de funil para desfecho eritema da cicatriz com intervenções de 5-FU + TAC e TAC.

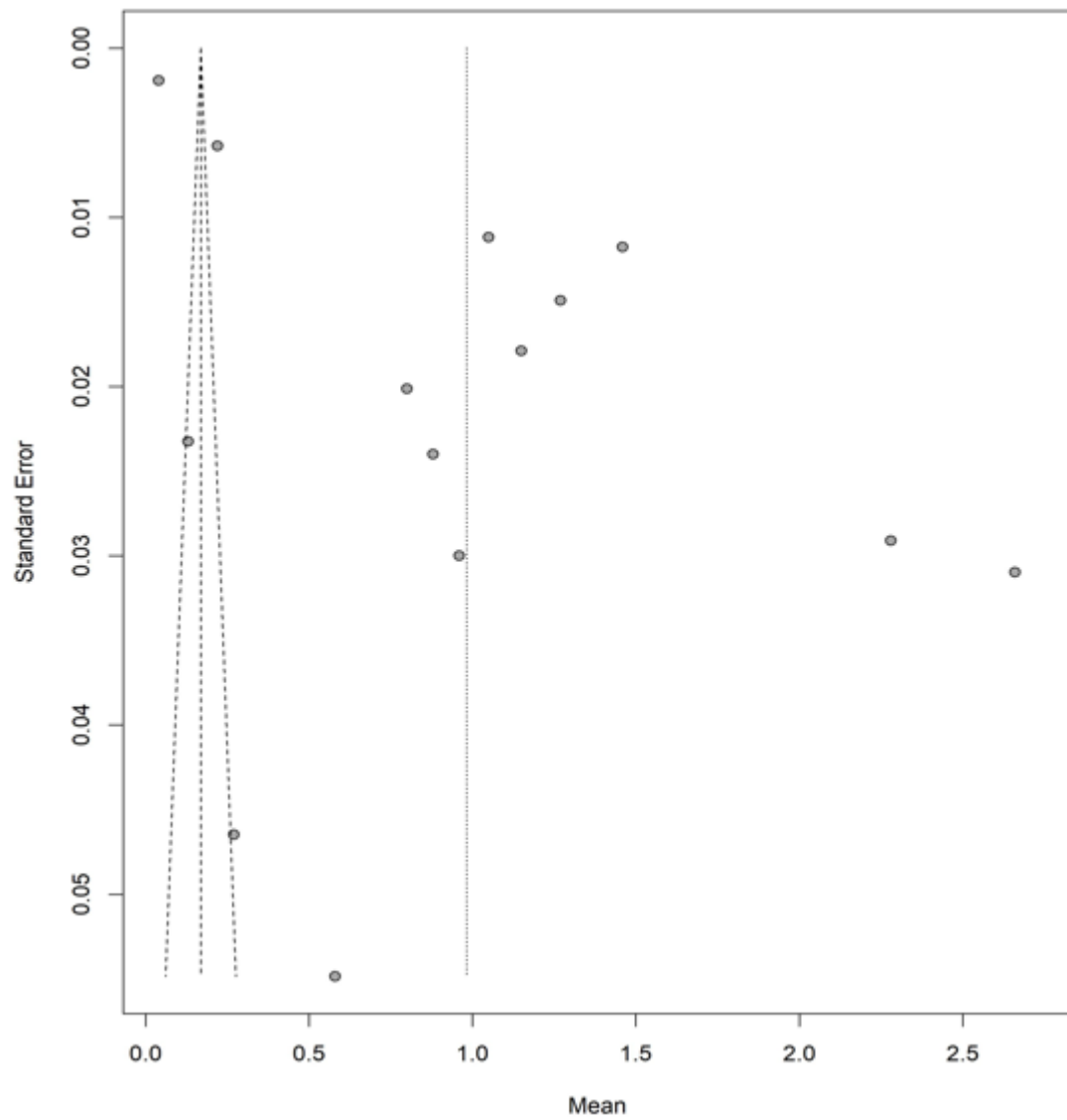


Figura 19 - Gráfico de funil para desfecho pigmentação da cicatriz com intervenções de TAC e Verapamil.

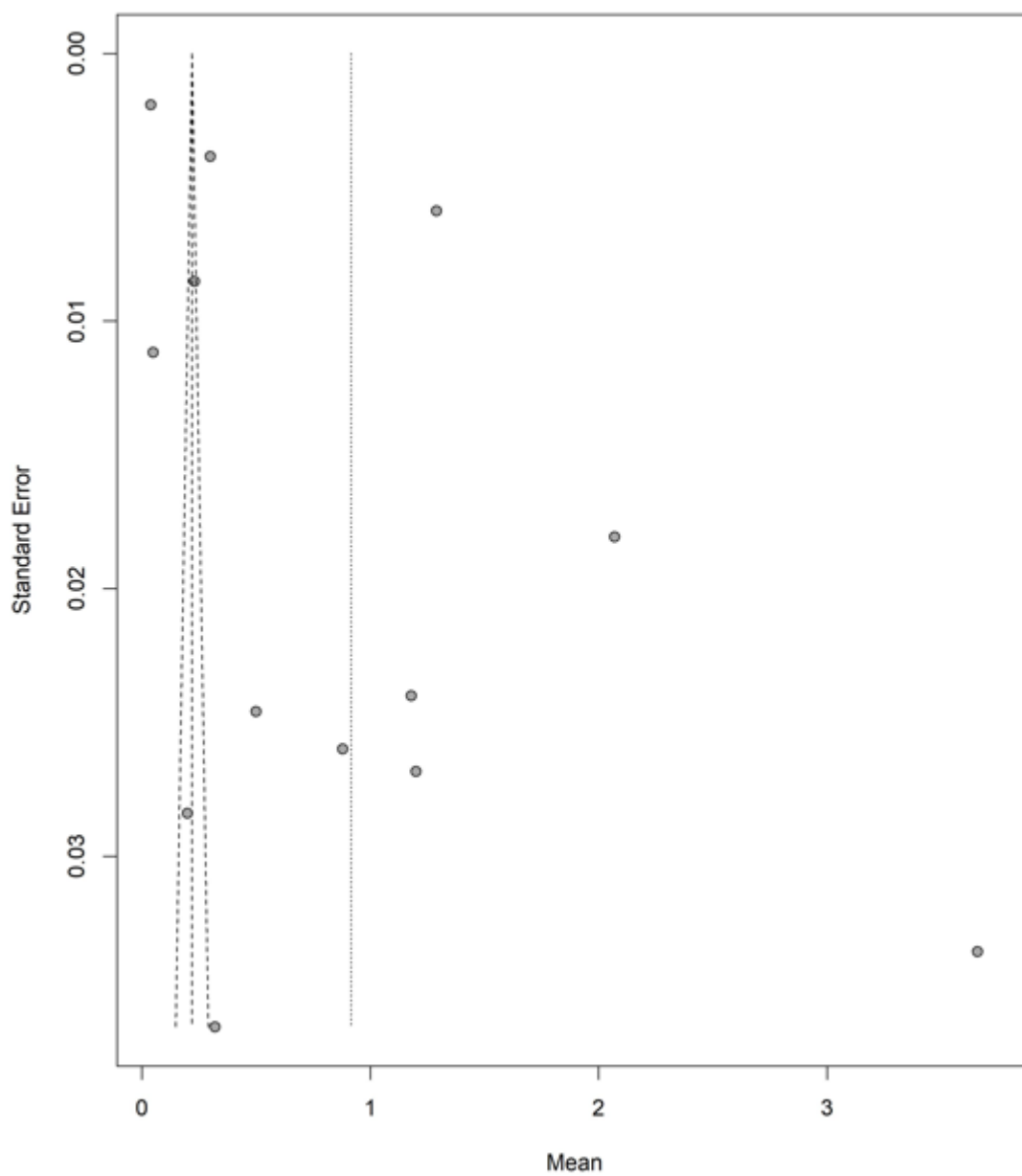


Figura 20 - Gráfico de funil para desfecho flexibilidade da cicatriz com intervenções de TAC e Verapamil.

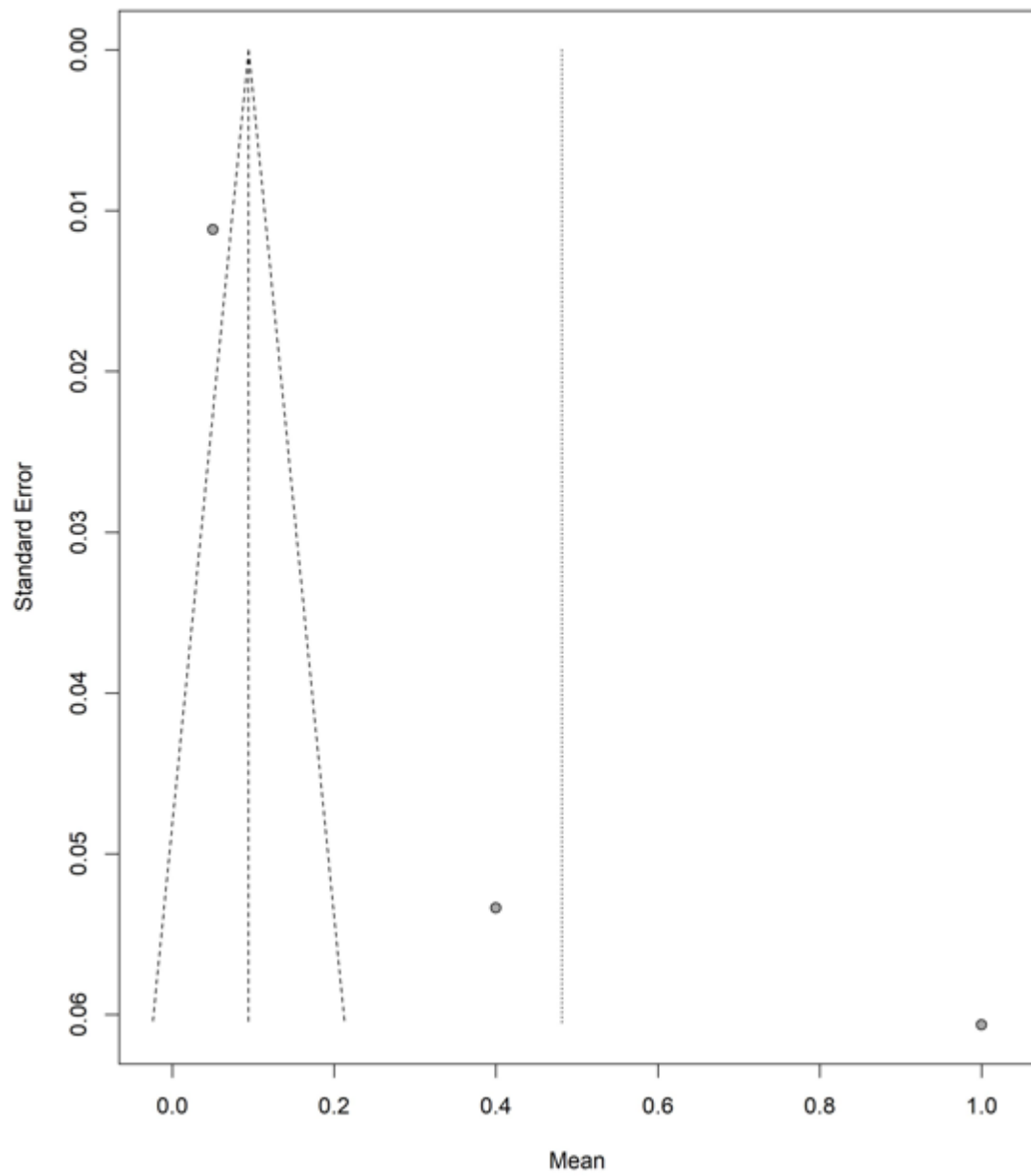


Figura 21 - Gráfico de funil para desfecho vascularização da cicatriz com intervenções de TAC e Verapamil.

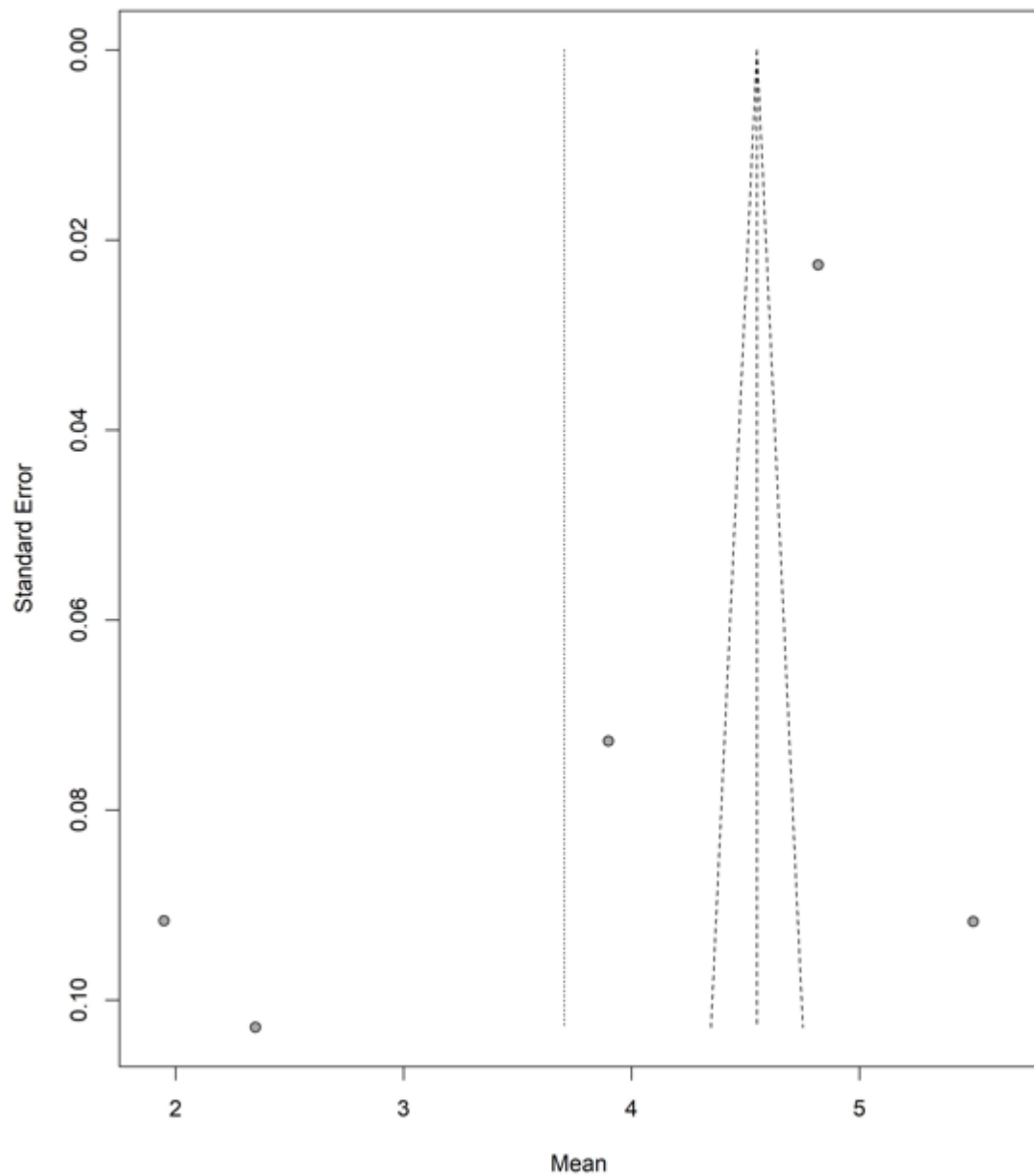


Figura 22 - Gráfico de funil para desfecho escala de VSS com intervenções de TAC e Verapamil

Para os desfechos dor e prurido não foi possível realizar a representação gráfica do funil pelo baixo número de estudos.

5.11 Avaliação GRADE

As análises seguindo o GRADE (*Grading of recommendations of assessment, development and evaluation*), representaram-se nas tabelas sumárias de resultados (Tabelas 11 a 14) onde se pode observar os desfechos para cada tipo de intervenção.

Tabela 11a - Análise GRADE para Intervenções com Triancinolona Desfechos Primários.

№ of studies	Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Triancinolona (TAG)	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
Hight scar decrease													
13	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^b	362	380	-	mean 0.6 SD higher (0.48 higher to 0.71 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL	
Erythema scar improvement													
3	randomised trials	not serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none ^a	65	65	-	mean 1.68 SD higher (1.2 higher to 2.16 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL	
Pigmentation scar improvement													
8	randomised trials	not serious ^c	very serious ^a	not serious	not serious	none ^a	158	188	-	mean 0.96 SD higher (0.5 higher to 1.41 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL	
Flexibility scar improvement													
7	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none ^a	146	148	-	mean 0.42 SD higher (0.22 higher to 0.61 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL	



CI: Intervalo de confiança. ^a Alta heterogeneidade. ^b Poucos estudos, metodologias diferentes.

Tabela 11b - Análise GRADE para Intervenções com Triancinolona Desfechos Secundários.

No of studies	Certainty assessment						No of patients		Effect		Certainty	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Triancinolona (TAC)	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Vascularity scar improvement												
6	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	121	123	-	mean 0.51 SD higher (0.4 higher to 0.62 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
Pain scar improvement												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	49	54	-	mean 0.48 SD higher (0.06 lower to 1.02 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
itching scar improvement												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	32	32	-	mean 0.99 SD higher (0.87 higher to 1.12 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
VSS improvement												
3	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	87	85	-	mean 3.56 SD higher (2.02 higher to 5.1 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL

CI: Intervalo de confiança. ^a Alta heterogeneidade. ^b Poucos estudos, metodologias diferentes.

Tabela 12 - Análise GRADE para Intervenções com 5-Fluorouracilo + Triancinolona

Certainty assessment										Importance		
No of patients		Effect		Certainty								
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5-Fluorouracilo + TAC	Control	Relative (95% CI)		Absolute (95% CI)	
High scar decrease												
6	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	212	206	.	mean 0.61 SD higher (0.23 higher to 0.99 higher)	 Moderate	CRITICAL
Erythema scar improvement												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	40	40	.	mean 1.7 SD higher (1.62 higher to 1.78 higher)	 Moderate	CRITICAL


CI: Intervalo de confiança. ^a Alta heterogeneidade.

Tabela 13 - Análise GRADE para Intervenções com Verapamilo

No. of studies	Certainty assessment						No. of patients		Effect		Certainty	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Verapamilo	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
High scar decrease												
6	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	128	126	-	mean 1.41 SD higher (1 higher to 1.82 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
Pigmentation scar improvement												
6	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	128	126	-	mean 1.02 SD higher (0.24 higher to 1.79 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
Flexibility scar improvement												
6	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	128	126	-	mean 1.5 SD higher (0.84 higher to 2.16 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
Vascularization scar improvement												
5	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	103	101	-	mean 0.88 SD higher (0.53 higher to 1.23 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT

CI: Intervalo de confiança. ^a Alta heterogeneidade (100%). ^b Alta heterogeneidade (99,9%).

Tabela 14 - Análise GRADE para Intervenções com Laser

		Certainty assessment					No. of patients		Effect		Certainty	Importance
		No. of studies	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Laser	Control	Relative (95% CI)		
Vancouver Scar Scale (VSS) improvement												
2	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	39	39	.	mean 3.93 SD higher (0.84 higher to 7.01 higher)	 Low	IMPORTANT

CI: Intervalo de confiança. VSS: Escala de Vancouver. ^a Não houve cegamentos apropriado dos participantes. ^b O grupo controle num dos estudos não recebeu tratamento, alta heterogeneidade.

DISCUSSÃO

6. Discussão

6.1 Resumo dos principais resultados

Há, na literatura, uma grande quantidade de estudos analisando os diferentes tipos de tratamentos para as cicatrizes hipertróficas e queloides, porém com uma qualidade metodológica bastante questionável envolvendo um grande risco de vieses.

Apesar de os estudos terem sido desenvolvidos em três continentes, a maioria deles foi elaborado na Ásia (16 trabalhos) com uma prevalência da etnia caucasiana.

Apenas sete trabalhos: NAIENI *et al.* (2006), AZZAM *et al.* (2015), SHAARAWY *et al.* (2015), AL-MOHAMADY *et al.* (2016), ZAMANIAN *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), e KHAN *et al.* (2019) utilizaram como critério de inclusão ou exclusão o tipo de pele do paciente, segundo a classificação Fitzpatrick.

Foram identificados 15 tipos diferentes de intervenções, sendo que muitas delas foram realizadas num único estudo, o que não permitiu realizar qualquer tipo de metanálise.

Poucos estudos compararam tratamentos semelhantes, motivo pelo qual foi analisada a intervenção principal *versus* tratamento secundário como controle, independente do tipo de tratamento realizado.

Outra dificuldade foi o tipo de critério para a avaliação dos desfechos como escalas previamente validadas ou implementadas pelos pesquisadores, seja para avaliar altura, algia, prurido etc.

Em relação ao tempo de seguimento dos estudos, somente um estudo acompanhou por 13 meses, dois trabalhos acompanharam por 12 meses, (considerado tempo mínimo para a remodelação das cicatrizes). Três estudos acompanharam por oito meses, três por sete meses. Sete estudos tiveram um seguimento de seis meses, cinco por três meses, e dois não informaram o tempo do seguimento

Os desfechos avaliados pelos trabalhos variaram muito em cada um deles, tendo um total de 18 tipos de desfechos, sendo que os mais frequentemente avaliados foram altura (incluindo espessura, elevação e volume) num total de 21 estudos; pigmentação foi avaliada em 12 trabalhos, vascularização em 11 trabalhos, prurido e coceira em cinco trabalhos e eritema em quatro estudos.

Elasticidade foi avaliada em 12 trabalhos, algia foi avaliada em seis trabalhos, escala de Vancouver (VSS) em cinco trabalhos, escala do POSAS em dois trabalhos e efetividade clínica, edema, endurecimento, vermelhidão, sensibilidade em um estudo cada.

Dois trabalhos realizaram comparações de vários tipos de intervenções no mesmo trabalho, que para efeito de análise foram considerados como trabalhos individuais para cada tipo de comparação da intervenção.

Apesar de alguns trabalhos apresentarem informações dos efeitos colaterais ou adversos das intervenções, não foram realizadas análises a esse respeito por falta de dados em todos eles.

6.2 Aplicabilidade da evidência

Embora os estudos incluídos fossem ensaios clínicos randomizados, houve uma disparidade de informações e critérios analisados, o que dificultou a realização das metanálises.

Conforme as diretrizes da colaboração Cochrane, para minimizar o viés de publicação, foi incluído o maior número de bases de dados possível, assim como registros de protocolos e trabalhos não publicados. Não houve restrição na busca de trabalhos nem por língua ou ano de publicação.

Ao comparar os resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática, deve-se ter muita cautela para evitar vieses de julgamento. Qualquer opinião emitida deve se restringir exclusivamente aos desfechos que foram comparados e, mesmo assim, sem garantia da homogeneidade dos resultados em razão do uso de metodologias diferentes.

Uma limitação importante encontrada na maioria dos trabalhos foi que não houve avaliação quanto a intenção de tratar (ITT), e os cálculos estatísticos dos diferentes estudos foram realizados com o número final de pacientes participantes, sendo obrigados a realizar os cálculos das metanálises *por protocolo* (PP).

Também não houve avaliação da estética das cicatrizes de forma individual, e apenas dois trabalhos, WANG *et al.* (2018) e KHAN *et al.* (2018), analisaram a percepção estética das cicatrizes do ponto de vista do paciente e observador utilizando a escala do POSAS.

Nenhum dos trabalhos incluídos analisou custos relacionados ao tipo de intervenção e não houve referência à qualidade de vida dos pacientes e tipo de tratamento.

6.3 Qualidade da evidência

A qualidade das evidências dos desfechos avaliados não foi um denominador comum para todos os trabalhos. Assim, foi necessário agrupar os estudos pelo tipo de intervenção e tipo de desfecho para deixar o mais uniforme possível a sua análise.

O número de participantes variou muito de estudo para estudo, (maior grupo de 164 participantes, e o menor de 19 participantes), sendo que a análise e interpretação dos resultados na maioria dos casos poderia estar comprometida pela falta de poder do teste dos estudos.

Em relação à perda de seguimento ou exclusões, 16 estudos não relataram perdas, sendo julgados com baixo risco de viés.

Importante considerar que há um potencial grande de viés, quando avaliada a unidade de análise, já que muitos trabalhos consideraram o paciente como unidade de análise e não especificamente a cicatriz. Outra

situação importante a se considerar é o fato de alguns trabalhos terem usado o próprio paciente, como grupo controle, seja na mesma cicatriz ou em outras na mesma região do corpo.

As análises de intervenções para o tratamento das cicatrizes hipertróficas e para os queloides devem ser realizadas de maneira separada, já que uma intervenção pode ter um efeito maior na cicatriz hipertrófica do que no queiloide situação que O'BRIEN & JONES DJ (2013) já sugeriram na sua revisão sistemática.

Não foi possível realizar a análise de todos os desfechos incluídos nesta revisão, já que nem todos estavam presentes nos 23 trabalhos.

6.4 Vieses potenciais ao processo de revisão

Apesar da presente revisão ter sido realizada o mais abrangente possível, sempre cabe a possibilidade de existirem estudos que eventualmente poderiam ter ficado de fora, ou por serem muito antigos, não estarem incluídos nas principais bases de literatura científica ou registrados seus respectivos protocolos.

Em todos os estudos incluídos nesta revisão, foi realizada a tentativa de contato com os autores, para sanar dúvidas a respeito da metodologia empregada ou resultados publicados, porém não tivemos resposta da maioria.

A despeito de esta revisão ter incluído só estudos clínicos randomizados, foi possível identificar muitas falhas metodológicas na totalidade dos estudos, visto que a falta de publicação de protocolo prévio foi o viés mais frequente e somente PRUKSAPONG *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018) e KHALID *et al.* (2018) relataram a publicação e registro de um protocolo pregresso.

Cegamento dos participantes, ausência de cegamento dos avaliadores dos desfechos foram as mais críticas, provocando como consequência, um julgamento dentre moderada e baixa qualidade nos estudos analisados.

Outra limitação foi o tipo de análise e variáveis categóricas utilizadas nos estudos, que não seguiram um padrão comum dificultando a metanálise.

6.5 Concordâncias e discordâncias com outros estudos e revisões

Na presente revisão, o tipo de intervenção mais amplamente avaliada foi o uso de TAC IL, porém não houve um consenso dos pesquisadores em relação à concentração utilizada e frequência da sua aplicação nas análises.

Sete estudos, SHANTHI *et al.* (2008), AHUJA *et al.* (2013), SALEEM *et al.* (2017), SRIVASTAVA *et al.* (2017), ABEDINI *et al.* (2018), SRIVASTAVA *et al.* (2018) e KHAN *et al.* (2019), utilizaram concentrações de 40 mg/ml de acetono de triancinolona IL com uma frequência de aplicação a cada três semanas (três, dos sete) e quatro semanas (dois estudos). O número de sessões no tratamento neste grupo também

variou entre três sessões (um estudo), seis sessões (dois estudos) e oito sessões (quatro estudos).

ZAMANIAN *et al.*, (2017), SAKI *et al.*, (2019), HEWEDY *et al.*, (2020) realizaram as intervenções utilizando TAC 20 mg/ml IL com uma frequência de administração a cada três semanas, num total de quatro sessões (dois trabalhos) e oito sessões em um único estudo.

ASSILIAN *et al.*, (2006), DAROUGHEH *et al.*, (2009), KHAN *et al.*, (2014), SHAARAWY *et al.*, (2015), KHALID *et al.*, (2018), WANG *et al.*, (2018) utilizaram TAC 10 mg/ml IL numa frequência de aplicação semanal (quatro trabalhos), a cada duas semanas (um estudo) e quatro semanas (um estudo), com um total de oito sessões (quatro trabalhos), três sessões (um trabalho) e seis sessões (um trabalho).

HOCHMAN *et al.*, (2008) na sua revisão sistemática, propôs analisar as concentrações e frequência de administração de TAC, em estudos clínicos randomizados, concluindo que nenhum dos estudos analisou a concentração ou frequência das administrações, limitando-se apenas a avaliar a efetividade ou não dos tratamentos.

ZHANG *et al.*, (2018) avaliaram 10 estudos clínicos randomizados só para cicatrizes queiloideanas e os efeitos das intervenções da TAC *versus* outras terapias. Concluíram que o Verapamilo apresentou um efeito potencialmente superior à TAC, seguido do 5-FU em relação à TAC. Importante ressaltar que o método utilizado nessa revisão foi o Bayesiano, que utiliza uma análise estatística diferente, assim como os critérios SUCRA para avaliar a robustez das metanálises.

WANG *et al.*, (2020) avaliaram seis estudos, clínicos randomizados de tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides, seguindo as orientações da Colaboração Cochrane, entre TAC e verapamilo e, como desfechos, a escala de VSS e efeitos adversos. Concluíram que não houve diferença significativa entres os tratamentos com TAC e verapamilo para os desfechos altura, flexibilidade, pigmentação e vascularização, sendo que a TAC apresentou uma resposta rápida, no início do tratamento, porém os mesmos efeitos foram alcançados pelo verapamilo, no final do tratamento, e com menos efeitos colaterais. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os tratamentos para o desfecho algia.

WONG *et al.*, (2016), na sua revisão sistemática, avaliaram a efetividade da TAC em comparação com outras intervenções (silicone, crioterapia, 5-FU, verapamilo), em oito ensaios clínicos randomizados e clínicos controlados, só para cicatrizes queloideanas, utilizando desfechos primários e secundários semelhantes à presente revisão e seguindo as orientações da colaboração Cochrane. Concluíram que o uso do 5-FU foi superior ao uso da TAC em relação à diminuição da altura das cicatrizes. Os efeitos colaterais não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com TAC, Verapamilo ou 5-FU. Quanto à vascularização e flexibilidade, a TAC teve melhor resposta e eficácia mais rápida quando comparada com o verapamilo.

No referente ao desfecho altura, os estudos incluídos nesta revisão demonstraram que o efeito da TAC foi inferior ao alcançado pelo verapamilo, e sem diferença estatisticamente significativa para o 5-FU. Para o desfecho do eritema, não houve diferença estatisticamente significativa

para as intervenções TAC e 5-FU + TAC. Importante analisar que nestes estudos foi incluído o trabalho de ZAMANIAN *et al.*, (2017) que se apresentou como *outlier* na análise de sensibilidade e, que ao ser retirado da metanálise, as intervenções apresentaram diferença estatisticamente significativa a favor da TAC. Isso mantém correlação com o encontrado na revisão de BAO *et al.*, (2020) e WANG *et al.*, (2020), que apresentaram diferenças nos seus resultados, a partir da inclusão ou não do trabalho de ZAMANIAN *et al.*, (2017); essas alterações foram justificadas pelos diferentes tipos de metanálise que foram realizadas (método bayesiano *versus* clássica) além de desfechos como escala de VSS *versus* escala SUCRA.

Enquanto aos desfechos pigmentação e flexibilidade, nesta revisão não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, no tratamento entre verapamilo e TAC, mesmo após a retirada do *outlier*.

Nas comparações entre o uso da TAC + 5-FU, duas revisões sistemáticas, REN *et al.*, (2017) e JIANG *et al.*, (2020), analisaram os efeitos da medicação como intervenção principal.

REN *et al.*, (2017) analisaram desfechos, como altura, eritema e escala do POSAS em quatro estudos incluídos, todos clínicos randomizados sem restrição de língua, seguindo as recomendações da colaboração Cochrane, e apresentaram problemas metodológicos na randomização, alocação, cegamento dos participantes e avaliadores, sendo que poderiam representar de alto risco de viés de seleção. O estudo não fez separação entre queloides e cicatrizes hipertróficas e concluiu que o uso de TAC + 5-FU resultou ser seguro e efetivo no tratamento das cicatrizes queloidianas e hipertróficas.

JIANG *et al.*, (2020) incluíram seis estudos clínicos randomizados, seguindo as recomendações da colaboração Cochrane e analisaram desfechos, como altura, eritema, escala do POSAS e complicações para cicatrizes hipertróficas e queloides. Só incluíram trabalhos em língua inglesa. Concluíram que a efetividade do tratamento com associação da TAC + 5-FU foi mais efetiva para o controle da altura, eritema e critérios da escala do POSAS, além de maior facilidade de administração da medicação e menores complicações.

Nesta revisão pudemos observar que após a análise de sensibilidade houve diferença estatisticamente significativa para o desfecho do eritema. Porém não foi possível realizar análises em relação à flexibilidade, pigmentação, vascularização, algia e escala do POSAS, usando TAC + 5-FU como intervenção por falta de dados.

Três revisões sistemáticas LI *et al.*, (2016); BAO *et al.*, (2020) e WANG *et al.*, (2020), analisaram o uso de verapamilo como intervenção.

LI *et al.*, (2016) realizaram uma metanálise de seis estudos comparando o uso de verapamilo *versus* não verapamilo no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides. Foram incluídos trabalhos só na língua chinesa e inglês e não houve restrição de inclusão quanto ao tipo de estudo: clínico randomizado, prospectivo, quase-randomizado, controlado etc. Não especificaram quais desfechos foram avaliados, para determinar a efetividade dos tratamentos, e só fizeram menção a melhora ou não das cicatrizes e aos efeitos colaterais. Concluíram que não houve diferença entre os tratamentos com verapamilo e não verapamilo e, quando comparados com corticoides o efeito foi semelhante, porém com menos efeitos colaterais.

WANG *et al.*, (2020), como já analisado no comparativo com TAC *versus* verapamilo, concluíram que não houve diferença nos tratamentos no

final do tratamento em relação à altura, flexibilidade, pigmentação e vascularização, porém com menos efeitos colaterais.

BAO *et al.*, (2020), realizaram uma revisão sistemática (provavelmente a mais completa até nosso trabalho) com 22 estudos na língua inglesa, comparando diferentes terapêuticas para cicatrizes hipertróficas e queloides, incluindo estudos clínicos randomizados, seguindo as recomendações da colaboração Cochrane, utilizando a metodologia bayesiana, analisando como desfechos a escala do POSAS, escala de VSS e efeitos adversos. Eles concluíram que o uso de TAC foi semelhante aos outros tratamentos individuais como verapamilo, 5-FU, bleomicina ou PDL, sendo superior ao uso de silicone e inferior em relação ao tratamento por *laser* YAG e que o grau de heterogeneidade foi significativo. Concluíram também, que o uso de terapias associadas foi superior à monoterapia com TAC.

Na presente revisão, não foi possível realizar comparações, utilizando a escala do POSAS, já que só dois estudos utilizaram esse desfecho como critério, sendo que um deles avaliou terapia de ondas de choque (ESWT), e o outro bleomicina. Em relação à escala do VSS, as intervenções entre TAC e *Laser* não apresentaram diferença estatisticamente significativa, e com uma heterogeneidade alta (99,8%). Desfechos como altura, flexibilidade e pigmentação não apresentaram diferenças estatisticamente significativas mesmo após a análise de sensibilidade. Para o desfecho vascularização o verapamilo mostrou-se superior em relação à TAC, porém ao retirar o estudo de *outlier* não houve diferença.

Quanto aos desfechos flexibilidade, pigmentação e vascularização o estudo que se comportou como *outlier* foi o de ABEDINI *et al.* (2018), o que poderia ser explicado porque esse estudo só realizou acompanhamento de três meses, após a última sessão, tempo insuficiente para conferir efeitos do

tratamento, e que o estudo não utilizou grupo-controle para poder fazer os comparativos no final do tratamento.

Para os desfechos dor e escala de VSS, não houveram intervenções com verapamilo para realizar as análises.

No referente à intervenção com *laser*, foi possível observar que não houve diferença estatisticamente significativa quando avaliada a escala de VSS como desfecho. Ao analisar a revisão sistemática de De LAS ALAS, SIRIPUNVARAPON, DOFITAS (2012), observa-se que incluíram oito estudos clínicos randomizados com 218 pacientes, entre os quais dois deles compararam o efeito do *laser* de PDL, TAC e controle, segundo a escala de VSS e no qual observaram que houve uma diminuição no escore da escala no uso do *laser*, se comparado ao grupo-controle e no grupo da TAC, mais, ao avaliar os resultados de maneira independente os resultados foram inconsistentes.

Quanto à metodologia empregada, HOCHMAN *et al.*, (2008), WONG *et al.*, (2016), REN *et al.*, (2017), JIANG *et al.*, (2020), WANG *et al.*, (2020) todos eles seguiram as recomendações da colaboração Cochrane mantendo o padrão das revisões sistemáticas igual à nossa revisão, porém os estudos de WONG *et al.*, (2016) e LI *et al.*, (2016) não restringiram os estudos incluídos a clínicos randomizados, aumentando o risco de viés; por outro lado, revisões como WONG *et al.*, (2016), ZHANG *et al.*, (2018) só incluíram cicatrizes queiloideanas nos estudos.

Cada revisão analisou diferentes desfechos ou escalas: ZHANG *et al.*, (2018) escala de SUCRA; REN *et al.*, (2017) e JIANG *et al.*, (2020) altura,

eritema e escala do POSAS; WANG *et al.*, (2020) escala de VSS e efeitos adversos; LI *et al.*, (2016) não especificaram o tipo de desfecho avaliado e analisaram efeitos adversos; BAO *et al.*, (2020) analisaram escalas do POSAS, VSS e efeitos colaterais.

A maioria das revisões restringiu os trabalhos incluídos ao idioma inglês, deixando de lado possíveis estudos publicados em línguas nativas.

No caso das revisões de ZHANG *et al.*, (2018), BAO *et al.*, (2020), utilizaram, para as análises estatísticas, a metanálise pelo método bayesiano, diferentemente do nosso trabalho que utilizou o método inferencial clássico de metanálise. Existem diferentes linhas de pensamento, em relação ao tipo de metanálise mais apropriado para esse tipo de revisão, sendo que muitos consideram o método bayesiano mais apropriado para tal, porém não possuímos a expertise e experiência nesse método para poder aplicá-lo.

Na análise dos resultados do presente estudo, no quesito qualidade e risco de vieses de forma geral, coincidiu com as análises das diferentes revisões sistemáticas de WONG *et al.*, (2016), REN *et al.*, (2017), LI *et al.*, (2016), ZHANG *et al.*, (2018), JIANG *et al.*, (2020), BAO *et al.*, (2020), WANG *et al.*, (2020), ao encontrar riscos de viés para quase todos os estudos analisados, sendo os mais críticos o sigilo de alocação, cegamento dos participantes e pesquisadores e cegamentos dos avaliadores dos desfechos.

Ao comparar esta revisão com a revisão de BAO *et al.*, (2020), eles incluíram 22 estudos, dos quais só 12 foram em comum com esta revisão. Tal discrepância consideramos devida a várias situações: 1) Esses autores incluíram estudos que avaliaram só cicatrizes hipertróficas enquanto esta

revisão não. 2) Muitos dos estudos incluídos por eles, foram excluídos pela falta de dados para a realização das metanálises, apesar das nossas tentativas de contato com os autores e não obtivermos resposta. Por outro lado, pelo fato de só haver 54% de coincidência dos estudos incluídos, em relação aos resultados apresentados por eles, e pelos critérios e metodologia de avaliação distinta, estariam justificadas tais diferenças.

Importante observar que, após as metanálises, a totalidade dos desfechos avaliados, nos estudos nesta revisão, apresentaram uma variação entre 74,4% até 100% de heterogeneidade, mesmo após análise de sensibilidade, o que estaria justificado pelas diferenças metodológicas empregadas nos estudos incluídos e mantendo relação ao encontrado nas revisões de BAO *et al.*, (2020), JIANG *et al.*, (2020), WANG *et al.*, (2020) que também apresentaram níveis de heterogeneidade acima de 75% na média das suas análises, sendo julgadas como consideráveis.

Apesar de existirem protocolos, para a realização de estudos científicos, e entre eles, os clínicos randomizados, ainda existe uma falta de padronização por parte dos pesquisadores que não seguem rigorosamente os protocolos e diretrizes, fazendo com que as evidências desta revisão fiquem comprometidas pela baixa e incerta qualidade metodológica dos estudos; Dita situação se encontra sustentada, pelo alto índice de heterogeneidade identificado nos estudos, comprometendo seus resultados e a formulação de possíveis recomendações.

Nas análises do GRADE, este fato também foi observado, em que, a partir dos estudos incluídos na presente revisão, todos eles tiveram o nível de evidência rebaixado entre um ou dois níveis, seja pelo grau de vieses encontrados nos mesmos ou pela sua alta heterogeneidade.

Importante salientar que, apesar das análises dos estudos incluídos na revisão apresentaram viés de publicação, conforme o gráfico do funil, esses resultados tiveram que ser interpretados com cautela para não influenciar, de forma negativa, nas análises do GRADE, já que o número de estudos analisados foi inferior a dez para cada desfecho.

Na presente revisão, não foi possível realizar comparações com outros estudos semelhantes, já que nenhum deles realizou análise do GRADE para eventuais recomendações pelos níveis de evidência fornecidos nos estudos.

Finalmente, define-se como imperiosa a necessidade de novos estudos clínicos randomizados com um cálculo amostral maior, inclusão de, se não todas, pelo menos a maioria das terapêuticas existentes, um período de seguimento maior dos estudos e se possível, multicêntrico.

CONCLUSÃO

7. Conclusão

- 1 – Não existem evidências que sustentem qual é a melhor intervenção para o tratamento das cicatrizes hipertróficas e queloides.
- 2 – Intervenções com Triancinolona se mostraram mais efetivas para o tratamento do eritema, dor e prurido nas cicatrizes.
- 3 – Intervenções associadas não apresentaram melhores resultados quando comparadas à monoterapia.

REFERÊNCIAS

8. Referências

Abdel-Meguid AM, Weshahy AH, MD, Sayed DS, Refaiy AE, Awad SM. Intralesional vs. contact cryosurgery in treatment of keloids: a clinical and immunohistochemical study. *International Journal of Dermatology*. 2015; 54: 468–475.

Abedini R, Sasanib P, Mahmoudia 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 May; 44:1482-1488.

Aggarwal A, Ravikumar B, Vinay N, Raghukumar S, Yashovardhana DP. A comparative study of various modalities in the treatment of keloids. *International Journal of Dermatology*. 2018; 57:1192-1200.

Ahmad M, Ahmad H, Khattak MR, Shah KA, Javed N, Shah SJ, Shaheen W, Mansoor K. Postoperative single versus multiple fractions high-dose rate iridium-192 surface mould brachytherapy for keloid treatment: a comparative study. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2017; 1-6.

Ahuja RB, Chatterjee P, Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetonide in hypertrophic scars and keloids. *Burns*. 2013; 40(4): 583-588.

Ali K, Tayyaba F, Tabassum HM. Comparison between the Efficacy of Intra-Lesional Triamcinolone and Combination of Triamcinolone With 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloid and Hypertrophic Scars. *Pakistan journal of Medicine*. 2016 Apr-Jun;(10) 2: 578-581.

Alibert J.M. Description des Maladies de la Peau Observées a L'Hôpital Saint-Louis et Exposition des Meilleurs Méthodes Strives pour leur Traitement. 1806 Paris : Barrois l'Aine et Fils, p. 113.

Alibert J. L. M. Note sur la chéloïde. *J. Univ. Sci. Med*. 1816. 2, 207.

Alibert J.L.M. Quelques Recherches sur la Chéloïde en Mémoires de la Société d'Émulation. Paris: Magnerait, Croc hard, and Gabon. 1817. p. 744.

Alibert J. L. M. *Truife CompLf des Maladies de la Peau*. Paris: Cormon et Blanc, 1833 p. 225.

Allen H. S. Treatment of superficial injuries and bums of the hand. *JAMA*. 1941; 116:1370.

Al-Mohamady A, Ibrahim S, Muhammad M, Pulsed dye laser versus long pulsed Nd: YAG laser in the treatment of hypertrophic scars and keloid: A comparative randomized split- scar trial. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2015 Out; 18(4):1-22.

Asilian A, Darougheh A, Shariati F. New Combination of Triamcinolone, 5-Fluorouracil, and Pulsed-Dye Laser for Treatment of Keloid and Hypertrophic Scars. *Dermatol Surg*. 2006; 32:907-915.

Azzam OA, Bassiouny DA, El-Hawary MS, El Maadawi ZM, Sobhi RM, El-Mesidy MS. Treatment of hypertrophic scars and keloids by fractional carbon dioxide laser: a clinical, histological, and immunohistochemical study. *Lasers in Medical Science*. 2015; 31: 9-18.

Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 64(4): 401-406.

Bao Y, Xu S, Pan Z, Deng J, Li X, Pan F, Li X. Comparative Efficacy and Safety of Common Therapies in Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesth Plast Surg*. 2020; 44: 207–218.

Bashir MM, Ahmad H, Yousaf N, Khan FA. Comparison of single intra operative versus an intra operative and two post operative injections of the triamcinolone after wedge excision of keloids of helix. *JPMA*. 2015; 65: 737-741.

Bayat A, Bock O, Mrowietz U, Ollier WE, Ferguson MW. Genetic susceptibility to keloid disease and hypertrophic scarring: transforming growth factor beta1 common polymorphisms and plasma levels. *Plast Reconstr Surg* 2003 Feb; 111(2): 535-43.

Bayat A , Walter JM, Bock O, Mrowietz U, Ollier WE, Ferguson MW. Genetic susceptibility to keloid disease: mutation screening of the *TGFb3* gene *British Journal of Plastic Surgery* (2005) 58, 914–921.

Behera B, Kumari R, Thappa DM, MD, Munisamy Malathi M. Therapeutic Efficacy of Intralesional Steroid With Carbon Dioxide Laser Versus With Cryotherapy in Treatment of Keloids: A Randomized Controlled Trial. *Dermatol Surg*. 2016; 42:1188–1198.

Berman B, Duncan MR. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alfa2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Oct; 21(4 Pt 1):694-702.

Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002; 47(4): s209-211.

Berman B, Patel J, Perez O, Samantha Block S. A prospective, randomized, single-blind, comparative study evaluating the tolerability and efficacy of intralesional etanercept compared to intralesional triamcinolone acetonide for the treatment of keloids. *J Am Acad Dermatol*. 2008; AB 34.

Berman B, Harrison-Balestra C, Perez OA, Vieira M, Villa A, Zell D, Ramirez C. Treatment of keloid scars post-shave excision with imiquimod 5% cream: A prospective, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2009 May;8(5):455-8.

Bijlard E, Timman R, Verduijn GM, Niessen FB, Hovius SE, Mureau MA. Intralesional cryotherapy versus excision with corticosteroid injections or brachytherapy for keloid treatment: Randomized controlled trials. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2018; 71: 847-856.

Bock O, Yu H, Zitron S, Bayat A, Ferguson MW, Mrowietz U. Studies of transforming growth factors beta 1-3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(3):216-20.

Boggio RF, Freitas V, Cassiola F, Urabayashi M, Machado-Santelli G. Effect of a calcium-channel blocker (verapamil) on the morphology,

cytoskeleton and collagenase activity of human skin fibroblasts. *Burns*. 2011; 37 :616-625.

Boggio RF, Boggio LF, Galvão B, Machado-Santelli G. Topical Verapamil as a scar modulator. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2014; 38(5): 968-975.

Botwood N, Lewanski C, Lowdell C. The risks of treating keloids with radiotherapy. *The British Journal of Radiology* 1999; 72(864): 1222-1224.

Brody GS, Peng ST, Landel RF. The etiology of hypertrophic scar contracture: another view. *Plast Reconstr Surg*. 1981 May; 67(5): 673-84.

Broker BJ, Rosen D, Amsbeny J, Schmidt R, Sailor L, Pribitkin EA, Keane WM. Keloid Excision and Recurrence Prophylaxis Via Intradermal Interferon-Gamma Injections: A Pilot Study. *Laryngoscope*. 1996 Dec; 106: 1497-1501.

Brozek JL, Aki EA, Alonso-Coelho P, Lang D, Jaeschke R, Williams J W. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. *Allergy*. 2009 64 (5), 669 – 677.

Bucko A.D. Draelos Z. Dubois J.C. Jones T.M. A double-blind, randomized study to compare microcyn scar management HydroGel, K103163, and kelo-cote scar gel for hypertrophic or keloid scars. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2016; 9(5): S8 - S9.

Carrol LA, Hanasono MM, Mikulec AA, Kita M, Koch RJ. Triamcinolone Stimulates bFGF Production and inhibits TGF- β Production by Human Dermal Fibroblasts. *Dermatologic Surgery*. 2002; 28(8): 704-709.

Castro SM, Mancuso AC, Leotti VB, Hirakata VN, Camey AS. Bioestatística e epidemiologia: perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem. *Clin Biomed Res*. 2019; 39(3): 257 – 265.

Chen X, Liu J, Jameel AA, Valeska M, Zhang J, Yang Xu Y, Liu X, Zhou H, Luo D, Zhou B. Combined effects of long-pulsed neodymium-yttrium-aluminum-garnet laser, diprospan and 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. *Experimental And Therapeutic Medicine*. 2017; 13: 3607-3612.

Cho JW, Cho SY, Lee SR, Lee KS. Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 in vivo and vitro. *Int. Jor of Mol Med*. 2010;25(3):347-52.

Chua SC, Gidaszewski B, Khajehei M. Efficacy of surgical excision and subdermal injection of triamcinolone acetonide for treatment of keloid scars after caesarean section: a single blind randomised controlled trial protocol. *Trials*. 2019; 20:363.

Conejo-Mir JS, Corbi R, Linares M. Carbon dioxide laser ablation associated with interferon alfa-2b injections reduces the recurrence of keloids. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec;39(6):1039-40.

Cook JA, Adewyi TE, Harrid K, Altman DG, Ramsay CR, Vale LD. Assessing methods to specify the target difference for a randomized controlled trial: DELTA (difference Elitation in Trials) review. *Health Technol Assess* 2014.18(28):1-192.

Danielsen P L, Rea S M, Wood FM, Fear MW, Viola H M, Hool LC, Gankande TU, Alghamdi M, Stevenson AW, Manzur M, Wallace HJ. Verapamil is Less Effective than Triamcinolone for Prevention of Keloid Scar Recurrence After Excision in a Randomized Controlled Trial. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96: 774–778.

Darougheh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2007; 34: 219-223.

Davison, S P, Mess S, Kauffman L C, Al-Attar, A. Ineffective Treatment of Keloids with Interferon Alpha-2b. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2006 Jan; 117(1):247-252.

De las Alas JM, Siripunvarapon A, Dofitas B. *Expert Rev. Med. Devices* 9(6), (2012); 9(6): 641-650.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 (updated September 2011). The Cochrane Collaboration.

De Oliveira GV, Nunes TA, Magna LA, Cintra ML, Kitten GT, Zarpellon S, Raposo Do Amaral CM. Silicone versus nonsilicone gel dressings: a controlled trial. *Dermatol Surg.* 2001 Aug; 27(8):721-6.

Dieberg C. Ueber die mit dem Namen 'Keloid' bezeichneten Gwswulstforman. *Dtsch Klin.* 1852. 33:369; 35: 387; 37: 403.

Dinh Huu N, Huu SN, Xuan Le Thi, Van TN, Minh PP, Minh TT, Van TH, Cam VT, Huyen ML, Hau KT, Gandolfi M, Satolli F, Feliciani C, Tirant M, Vojvodic A, Lotti T. Successful Treatment of Intralesional Triamcilonon Acetonide Injection in Keloid Patients. *Maced J Med Sci.* 2019 Jan; 7(2): 275–278.

Doong H, Dissanayake S, Gowrishankar TR, LaBarbera MC, Lee RC. The 1996 Lindberg Award. Calcium antagonists alter cell shape and induce procollagenase synthesis in keloid and normal human dermal fibroblasts. *J Burn Care Rehabil.* 1996 Nov-Dec; 17(6 Pt 1):497-514.

Egger M, Smith GD, Scheiner M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by simple, graphical test. *BMJ.* 1997a Sep; 315(7109): 629-634.

Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ*. 1997b Dec; 315(7121): 1533-1537.

Erol OO, Gurlek A, Agaoglu G, Topcuoglu E, Oz H. Treatment of hypertrophic scars and keloids using intense pulsed light (IPL). *Aesthetic Plast Surg*. 2008 Nov;32(6):902-909.

Espinoza AFR, Enríquez J, Alcalá D, Peralta ML. Efectividad de la bleomicina intralesional para el tratamiento de pacientes con cicatrices queloides. Estudio comparativo con dexametasona. *Dermatología Rev Mex*. 2011;55(3):119-126.

Filips L. Practical observations on the treatment of keloids and potential keloids. *Med. Rec*. 1939;150, 379.

Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*. 1999 Mar;25(3):224-32.

Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. Upregulation of transforming growth factor-beta1 and vascular endothelial growth factor in cultured keloid fibroblasts: relevance to angiogenic activity. *Arch Dermatol Res*. 2005 Oct;297(4):161-9.

Fulton JE. Silicone Gel Sheeting for prevention and Management of Evolving Hypertrophic and keloid Scars. *Dermatology Surgery*. 1995; 21(11): 947-951.

Furtado F, Hochman B, Farber PL, Muller MC, Hayashi LF, Ferreira LM. Psychological stress as a risk factor for postoperative keloid recurrence. *Journal of Psychosomatic Res*. 2012 Apr; 72(4):282-287.

Gao Z, Wang Z, Shi Y, Lin Z, Jiang H, Hou T, Wang Q, Yuan X, Zhao Y, Wu H, Jin Y. Modulation of collagen synthesis in keloid fibroblasts by silencing Smad2 with siRNA. *Plast Reconstr Surg Journal*. 2006 Nov; 118(6):1328-37.

Ghahary A, Shen, YJ, Nedelec B, Scot PG, Tedgret E. Interferons gamma and alfa-2b differentially regulate the expression of collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 messenger RNA in human hypertrophic and normal dermal fibroblasts. *Wound Repair and Regeneration*. 1995; 3(2): 176-184.

Gold MH. A Controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994; 30(3), 506-57.

Goldman E. Zur Pathogenese und Therapie des Keloids. *Beitr. Klin. Chir*. 1901; 31:581.

Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*, 64 (4) (2011), pp. 380-382

Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional Cryotherapy for Enhancing the Involution of Hypertrophic Scars and Keloids. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2003; 111(6):1841-1852.

Hatamipour E, Mehrabi S, Hatamipour M, 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.

Hay AR, Shalaby K, Zaher H, Hafez V, Chi CC, Dimitri S, Nabhan AF, Layton AM. Interventions for acne scars. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4: 1-133. Art. No.: CD011946.

Hedayatyanfard K, Ziai SA, Niazi F, Iman Habibi, Habibi B, Moravvej H. Losartan Ointment Relieves Hypertrophic Scars and Keloid: A Pilot Study . *Wound Repair Regen*. 2018 Jul; 26(4):340-343.

Hewedy E, Sabaa B, Mohamed W, Hegab D. Combined intralesional triancinolone acetamide and platelet rich plasma versus intralesional triancinolone acetamide alone in treatment of keloids. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020 Feb;1-22.

Hietanen KE, Järvinen TA, Huhtala H, Tolonen TT, Kuokkanen HO, Kaartinen IS. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections – a randomized controlled trial. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2019 Jan; 72(1): 4-1.

Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2002; 21: 1539-1558.

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011.

Hochman B, Locali RF, Matsuoka PK, Ferreira LM. Intralesional Triamcinolone Acetonide for Keloid Treatment: A Systematic Review. *Aesth Plast Surg*. 2008 Jul; 32(4): 705–709.

Hochman B, Isoldi F, Furtado F, Ferreira L. New approach to the understanding of keloid: psychoneuroimmune-endocrine aspects *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015;8 67-73.

Ishihara H, Yoshimoto H, Fujiota M, Murakami R, Hirano A, Fuji T, Yamashita S. Keloid fibroblastos Resist Ceramide-induced Apoptosis by Overexpression of Insulin-like Growth Factor I Receptor. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000; 115(6):1065-1071.

Jackson BA, Shelton AJ. Pilot Study Evaluating Topical Onion Extract as Treatment for Postsurgical Scars. *Dermatologic Surgery* 1999; 25(4), 267-269.

Jiang Z, Liao X, Liu M, Fu Z, Min D, Yu X, Guo G. Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Versus Combination of Triamcinolone with 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesth Plast Surg*. 2020 Apr; <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01721-2>.

Jones CD, Guiot L, Samy M, Gorman M, Tehrani H. The use of chemotherapeutics for the treatment of keloid scars. *Dermatology Reports*. 2015; 7(2).

Khalid FA, Farooq UK, Saleem M, Rabbani J, Amin M, Khan KU, Tarar MN. The efficacy of excision followed by intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone acetonide versus excision followed by radiotherapy in the treatment of ear keloids: A randomized control trials. *Burns*. 2018 Sep; 44(6):1489-1495.

Khan MA, Bashir MM, Khan FA. Intralesional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *J Pak Med Assoc.* 2014 Sep; 64(9):1003-1007.

Khan H, Sahibzada M, Paracha M. Comparison of the efficacy of intralesional bleomycin versus intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *Dermatologic Therapy.* 2019 Sep; 32(5): e13036.

Koc E, Arca E, Surucu B, Kurumlu Z. An Open, Randomized, Controlled, Comparative Study of the Combined Effect of Intralesional Triamcinolone Acetonide and Onion Extract Gel and Intralesional Triamcinolone Acetonide Alone in the Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids. *Dermatol Surg.* 2008; 34:1507–1514.

Kraeva E, Ho D, Jagdeo J. Successful Treatment of Keloid With Fractionated Carbon Dioxide (CO₂) Laser and Laser-Assisted Drug Delivery of Triamcinolone Acetonide Ointment in an African-American Man. *J Drugs Dermatol.* 2017 Sep 1;16(9): 925-927.

Lawrence WT. In search of the optimal treatment of keloids: report of a series and a review of the literature. *Annals of Plastic Surgery* Aug 1991, 27(2): 164-178.

Layton AM, Yip J, Cunliffe WJ. A comparison of intralesional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne keloids. *British Journal of Dermatology.* 1994; 130(4): 498-501.

Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: A review. *Dermatologic Surgery* 2013; 39(12): 1745-1757.

Lee JY, Yang CC, Chao SC, Wong TW. Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol.* 2004 Oct; 26(5):379-84.

Lee K-S, Cho J-W, Cho S-Y, Lee S-R. Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 in vitro and in vivo. *International Journal of Molecular Medicine*, 2010 Mar; 25(3):347-352.

Lemerle G. Traitement des cicatrices vicieuses et de certaines contractures musculaires par application d'appareils a traction élastiqué continue. *Paris Med.* 1916.19, 370.

Levental D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars. *Archives of Facial Plastic Surgery* 2006; 8(6):362-368.

Li Z, Jin Z. Comparative effect and safety of verapamil in keloid and hypertrophic scar treatment: a meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2016;12 1635–1641.

Limandjaja, G C, Niessen, F B, Scheper, R J, Gibbs, S. The Keloid Disorder: Heterogeneity, Histopathology, Mechanisms and Models. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020 May; 8(360): 1-26.

Maguire HC Jr. Treatment of keloids with triamcinolone acetonide injected intralesionally. *JAMA*. 1965 Apr 26; 192:325-6.

Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment Response of Keloidal and Hypertrophic Sternotomy Scars. Comparison Among Intralesional Corticosteroid, 5-Fluorouracil, and 585-nm Flashlamp-Pumped Pulsed-Dye Laser Treatments. *Arch Dermatol*. 2002; 138:1149-1155.

Martin F. Sur le traitement des cicatrices vicieuses. Theses de Lyon 1902. Citado por Linares HA, Larson DL, Willis-Galstaun BA, Historical notes on the use pressure in the treatment of hypertrophic scars or keloids. *Burns* 1993; 19 (1): 17-21.

Moher D, Shamseerm L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015; 4(1): 1-9.

Motulsky H. *Intuitive Biostatistics. A Nonmathematical guide to Statistical Thinking*. Oxford. 2014.

Mourad B, Elfar N, Elsheikh S. Spray versus intralesional cryotherapy for keloids. *Journal of Dermatological Treatment*. 2015 Sep; 27(3): 264-269.

Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, Stella M, Téot L, Wood FM, Ziegler UE; International clinical recommendations on scar management. International Advisory Panel on Scar Management. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Aug;110(2):560-71.

Naieni FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. 2006 Aug;32(8):1023-9; discussion 1029-30.

Nason K. H. Keloids and their treatment. *N. Engl. J. Med.* 1942; 226, 883.

Niessen F, Spauwen M, Schalkwijk, Kon M. On the Nature of Hypertrophic Scars and Keloids: A Review. *Plastic and Reconstructive Surgery*: October 1999. Vol 104 – Issue 5: 1435-1458.

Nor, N. M., Ismail, R., Jamil, A., Shah, S. A., & Imran, F. H. (2016). A Randomized, Single-Blind Trial of Clobetasol Propionate 0.05% Cream Under Silicone Dressing Occlusion Versus Intra-Lesional Triamcinolone for Treatment of Keloid. *Clinical Drug Investigation*, 37(3), 295–301.

O'Brien L Jones. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, issue 9 Art n: CD003826 pub 3.

Oluwasanmi JO. Keloids in the African. *Clin Plast Surg*. 1974 Jan;1(1):179-195.

Oriente A1, Fedarko NS, Pacocha SE, Huang SK, Lichtenstein LM, Essayan DM. Interleukin-13 modulates collagen homeostasis in human skin and keloid fibroblasts. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Mar;292(3):988-94.

Palmieri B, Gozzi G, Palmieri G. Vitamin E Added Silicone Gel Sheets For Treatment Of Hypertrophic Scars And Keloids. *International Journal of Dermatology*. 1995 Jul; 34(7): 506-509.

Payapvipapong K, Niumpradit N, Piriyanand C, Buranaphalin S, Nakakes A. The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color. *Journal of Cosmetic dermatology* 2015; 0:1-8.

Peltonen J, Hsiao LL, Jaakkola S, Soliberg S, Aumailey M, Timpl R, Uitto J. Activation of Collagen Gene Expression in Keloids: Co-Localization of Type I and VI Collagen and Transforming Growth Factor- β 1 mRNA. *Journal of Investigative Dermatology*. 1991; 97(2): 240-248.

Perez AO, Viera MH, Patel JK, Konda S, Amini S, Huo R, Zell D, Tadicherla S, Berman B. A comparative study evaluating the tolerability and efficacy of two topical therapies for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Drugs Dermatol*. 2010 May; 9(5):514-8.

Perkins K, Davey RB, Wallis K. Silicone gel: a new treatment for burn scars and contractures. *Burns*, 1983;9(3), 201-24.

Phillips TJ, Gerstein AD, Lordan V. A Randomized Controlled Trial of Hydrocolloid Dressing in the Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids. *Dermatol Surg*. 1996; 22:775-778.

Pierce HF. Cryosurgery for hypertrophic scars and keloids. *J Natl Med Assoc*. 1974; 66:174-5.

Poochareon VN, Berman B. New Therapies for the Management of Keloids. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2003 Sep; 14 (5): 654-657.

Pruksapong C, Yingtaweessittikul S, Chairat Burusapat C. Efficacy of Botulinum Toxin A in Preventing Recurrence Keloids: Double Blinded Randomized Controlled Trial Study: Intraindividual Subject. *J Med Assoc Thai*. 2017; 100 (3): 280-6.

Ragoowansi R, Comes PGS, Moss AL, Glees JP. Treatment of keloids by surgical Excision and Immediate Postoperative Single-fraction Radiotherapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2003; 111(6): 1853-1859.

Rayer P. (1835) *Traite des Maladies de la Peau*. Paris.

Ren YM, Zhou X, Wei Z, Lin W, Fan BY, Feng SQ. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. *International Wound Journal*. 2017 Jun; 14(3) 480-487.

Robles D., Berg D., Abnormal wound healing: keloids. *Clinics in Dermatology*. 2007; 25 (1): 26-32.

Sadeghinia A, Sadeghinia S. Comparison of the Efficacy of Intralesional Triamcinolone Acetonide And 5-Fluorouracil Tattooing for the Treatment of Keloids. *Dermatol Surg*. 2012; 38:104–109.

Saha AK, Mukhopadhyay M. A Comparative Clinical Study on Role of 5-Fluorouracil Versus Triamcinolone in the Treatment of Keloids. *Indian J Surg*. 2012 Jul; 74(4):326–329.

Salunke A, Nakanekar A, Lahankar M, Kolpe H. A clinical study for the management of ear pinna keloid by ksharsutra and agnikarma. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*. 2014 Jul; 5(3):261-265.

Sclafani AP, Gordon L, Chadha M, Romo T 3°. Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: a randomized, prospective study and review of the literature. *Dermatol Surg*. 1996 Jun; 22(6):569-74.

Saki N, Mokhtari R, Nozari F. Comparing the Efficacy of Intralesional Triamcinolone Acetonide With Verapamil in Treatment of Keloids: A Randomized Controlled Trial. *Dermatol Pract Concept*. 2019; 9(1):4-9.

Salem AL, Assaf M, Helmy A, Nofal A, Ibrahim S, Eldeeb F, Youssef C. Role of vascular endothelial growth factor in keloids: a clinic pathologic study. *Int J Dermatol*. 2009 Oct;48(10):1071-7.

Saleem F, Rani Z, Bashir B, Altaf F, Khurshid K, Suhail Pail S. Comparison of efficacy of intralesional 5-fluorouracil plus triamcinolone acetonide versus intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2017;27(2):114-119.

Shaarawy E, Hegazy RA, Abdel Hay RM. Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2015;14, 161-166.

Shah, P. B. Intention-to-treat and per-protocol analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 2011; 183(6): 696–696.

Shanthi FXM, Ernest K, Dhanraj P. Comparison of intralesional verapamil with intralesional triamcinolone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008 Jul-Aug;74(4):343-348.

Sharma S, Ashish Bhanot, Kaur A, MD, Dewan SP. Role of liquid nitrogen alone compared with combination of liquid nitrogen and intralesional triamcinolone acetonide in treatment of small keloids. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2007 Aug; 6: 258–261.

Sharma S, Bassi R, Gupta A. Treatment of small keloids with intralesional 5- fluorouracil alone vs. intralesional triamcinolone acetonide with 5- fluorouracil. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2012; 22:35-40.

Soares-Lopes, L. R., Soares-Lopes, I. M., Filho, L. L., Alencar, A. P., & da Silva, BB. Morphological and morphometric analysis of the effects of intralesional tamoxifen on keloids. *Experimental Biology and Medicine*. 2017 242(9), 926–929.

Sproat JE, Dalcin A, Weitauer N, Roberts RS. Hypertrophic sternal scars: silicone gel sheet versus Kenalog injection treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1992 Nov; 90(6):988-992.

Srivastava S, Patil A, Prakash C, Kumari H. Comparison of Intralesional Triamcinolone Acetonide, 5-Fluoracil, and Their Combination for the Treatment of Keloids. *Advances in Wound Care* 2017;0(0):1-8.

Srivastava S, Kumari H, Singh A. Comparison of Fractional CO₂ Laser, Verapamil, and Triamcinolone for the Treatment of Keloid. *Advances in Wound Care* 2018;00(00):1-7.

Stern J, Lucente F. Carbon Dioxide Laser Excision of Earlobe Keloids. A Prospective Study and Critical Analysis of Existing Data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(9):1107-1111.

Sullivan T, Smith J, Kermode J, Mcleaver E, Courtemanche DJ. *J Burn Care Rehabil.* 1990 May; 11(3):256-260.

Tawfic SO, El Tawdy A, Shalaby S, Foad A, Shaker O, Sayed SS, Metwally D. Evaluation of Fractional CO₂ Versus Long Pulsed Nd:YAG Lasers in Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids: A Randomized Clinical Trial. *Lasers Surg Med.* 2020 Dec;52(10):959-965.

Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in medicine* 2002; 21: 1559-1574.

Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am.* 1997 Jun;77(3):701-30.

Uppal RS, Khan U, Kakar S, Talas G, Chapman P, McGrouther AD. The effects of a single dose of 5-fluorouracil on keloid scars: a clinical trial of timed wound irrigation after extralesional excision. *Plast Reconstr Surg* 2001 Oct;108(5):1218-24.

Urioste SS, Arndt KA, Dover JS. Keloids and hypertrophic scars: Review and treatment strategies. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* 1999; 18(2), 159–171. doi:10.1016/s1085-5629(99)80040-6 .

Van Leeuwen MCE, Bulstra AEJ, Ket JCF, Ritt MPF, Van Leeuwen PAM, Niessen FB. Intralesional Cryotherapy for treatment of Keloid Scars. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open.* 2015; 3(6), e437.

Verhaegen P, Zuijlen P, Pennings N, Marle J, Niessen F, Van der Horst C, Middelkoop E. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis. *Wound and repair regeneration* 2009 sep. 17 649-656.

Vieira M, Amini S, Valins W, Berman B. Innovate Therapies in the Treatment of keloids and Hypertrophic Scars. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 May; 3(5):20-26.

Wananukul S, Chatpreodprai S, Peongsujarit D, Lertsapcharoen P. A Prospective Placebo-Controlled Study on the Efficacy of Onion Extract in Silicone Derivative Gel for the Prevention of Hypertrophic Scar and Keloid in Median Sternotomy Wound in Pediatric Patients. *J Med Assoc Thai.* 2013; 96 (11): 1428-33.

Wang X, Smith P, Pu LL, Kim YJ, Ko F, Robson MC. Exogenous transforming growth factor beta (2) modulates collagen I and collagen III synthesis in proliferative scar xenografts in nude rats. *J Surg Res.* 1999 Dec;87(2):194-200.

Wang CJ, Ko JY, Chou WY, Cheng JH, Kuo YR. Extracorporeal shockwave therapy for treatment of keloid scars. *Wound Rep Reg.* 2018; 26: 69–76.

Wang P, Gu L, Bi H, Wang Q, Qin Z. Comparing the Efficacy and Safety of Intralesional Verapamil With Intralesional Triamcinolone Acetonide in Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Aesthet Surg J.* 2020 Dec; 4-24.

Wong T-W, Chiu H-C, Yip K-M. Intralesional Interferon α -2b has no effect in the treatment of keloids. *British Journal of Dermatology.* 1994; 130(5): 683-684.

Wong T-S, Li JZ-H, Chen S, Chan JY-W, Gao W. The efficacy of Triamcinolone Acetonide in Keloid Treatment: A systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Medicine*. 2016 Dec; 3;71: 1-8.

Wendling J, Marchand A, Mauviel A, Verrecchia F. 5-fluorouracil blocks transforming growth factor-beta-induced alpha 2 type I collagen gene (COL1A2) expression in human fibroblasts via c-Jun NH2-terminal kinase/activator protein-1 activation. *Mol Pharmacol*. 2003 Sep; 64(3):707-13.

Wu W-S, Wang F-S, Yang K, Huang C-C, Kuo Y-R. Dexamethasone Induction of keloid regression through effective Suppression of VEGF expression and keloid fibroblast proliferation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006; 126: 1264-1271.

Yoshimoto H, Ishihara H, Ohtsuru A, Akino K, Kuroda H, Yamashita S. Overexpression of insulin-like Growth factor-1 (IGF-1) receptor and the Invasiveness of Cultured Keloid Fibroblasts. *The American Journal of Pathology*. 1999; 154(3):883-889.

Younai S, Nichter LS, Wellisz T, Reinisch J, Nimni ME, Tuan TL. Modulation of collagen synthesis by transforming growth factor-beta in keloid and hypertrophic scar fibroblasts. *Ann Plast Surg*. 1994 Aug; 33(2):148-51.

Zamanian A, Nokandeh M, Behrangi E, Fazel Z, Azizian Z. Comparing Efficacy and Tolerability of Triamcinolone and Verapamil in Treatment of

Hypertrophic Scars and Keloids. *Journal of Skin and Steam Cell*. 2017 Dec; 4(3-4): e69390.

Zhang Z, Cheng L, Wang R, Cen Y, Li Z. Effects, and safety of triamcinolone acetonide- controlled common therapy in keloid treatment: a Bayesian network meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14: 973–98.

Zielinski T. Surgical excision and cryosurgery in the treatment of recurrent auricular keloids. *Postepy Dermatologii Alergologii*. 2012; 29(3): 152-155.

FONTES CONSULTADAS

6. Fontes Consultadas

Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman & Hall; 1991.

Comitê de Ética em Pesquisa. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); (citado 2013 Jan). Disponível em <http://www.unifesp.br/reitoria/orgaos/comites/etica/>.

International Committee of Medical Journals Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Writing and editing for biomedical publication (Internet). Vancouver (CA); 2007 Oct (cited 2015 Jul 12). Disponível no endereço eletrônico: <http://www.icmje.org>.

Motulsky H. Intuitive Biostatistics. A Nonmathematical guide to Statistical Thinking. 3º ed. Oxford University Press. 2014. 540 pg.

Siegel S. Castellan NJ Jr. Nonparametric statistics. 2º ed. New York: McGraw Hill; 1988. 339 pg.

Viechtbauer, W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. Journal of Statistical Software. 2010. 36, 1-48.

NORMAS ADOTADAS

7. Normas Adotadas

Descritores em ciências da saúde (DeCS). São Paulo. Biblioteca Regional de Medicina (Bireme). Disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br/> - terminologia em saúde.

Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72p.

Ferreira LM. Projetos, Dissertações e Teses. Orientação normativa: guia prático. São Paulo: Red. Publicações. 2017. 118p.

Higgins J. P. T. y Green, S. (Eds.) (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Ledur PF. Guia Prático da Nova Ortografia. As mudanças do Acordo Ortográfico. 11ª edição. Porto Alegre. AGE. 2014. 95 p.

Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, and PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015; 4:1. Disponível no endereço eletrônico: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/4/1/1>.

Terminologia Anatômica. Terminologia Anatômica Internacional. São Paulo: Manole; 2001. 248 p.

APÊNDICES

6. Apêndices

1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



São Paulo, 18 de junho de 2019
CEP N 9803230419

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a): Fabrizio Ricardo Cevallos Rebelo
Depto/Disc: Cirurgia
Prof. Dr. Miguel Sabino Neto (orientador)

Título do projeto: "INTERVENÇÕES EM PACIENTES COM CICATRIZES HIPERTRÓFICAS E QUELOIDES. REVISÃO SISTEMÁTICA".

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa UNIFESP/HSP

Trata-se de projeto de mestrado com objetivo de demonstrar a melhor terapêutica individual ou associada para a prevenção e tratamento das cicatrizes hipertróficas ou queloidianas.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo, na reunião de 08/05/2019, **ANALISOU** e **APROVOU** o protocolo de estudo acima referenciado. A partir desta data, é dever do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do protocolo.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do protocolo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. **Relatórios parciais** de andamento deverão ser enviados **anualmente** ao CEP até a conclusão do protocolo.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Miguel Roberto Jorge

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

2 - Registro do Protocolo na plataforma PROSPERO

A systematic review and meta-analysis of keloid treatment: what are the most effective therapies?

Fabrizio Ricardo Rebelo, Lucas Biagi, Felipe Isoldi, Lydia Ferreira

Citation

Fabrizio Ricardo Rebelo, Lucas Biagi, Felipe Isoldi, Lydia Ferreira. A systematic review and meta-analysis of keloid treatment: what are the most effective therapies?. PROSPERO 2019 CRD42019117677 Available from:

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019117677

Review question

What are the most effective therapies for the treatment of keloids?

Searches

A systematic review of the literature will be done, and articles will be selected from MEDLINE, the Cochrane Library and LILACS/BVS databases, from all periods, in any language.

LILACS/BVS Search strategy: (((("Hypertrophic Cicatrices" OR "Hypertrophic Cicatrix" OR "Hypertrophic Scar" OR "Hypertrophic Scars" OR Keloid OR keloids OR queleide OR queleides OR "cicatriz hipertrofica" OR "escaras hipertroficas" "Hypertrophic keloid" OR "Hypertrophic keloids" OR "queleide hipertrofica") AND (Treatment OR therapy OR tratamento OR terapia OR surgery OR surgical OR cirurgia OR "occlusive treatment" OR "topical treatment" OR "clinical treatment" OR "surgical treatment" OR "tratamento cirurgico" OR "tratamiento quirurgico")) OR (MH:"Cicatrix, Hypertrophic/SU" OR MH:"Cicatrix, Hypertrophic/TH" OR MH:"Cicatrix, Hypertrophic/DT")) AND ((PT:"Ensaio Clinico Controlado Aleatorio" OR PT:"Ensaio Clinico Controlado" OR PT:"Estudo Multicentrico" OR MH:"Ensaos Clinicos Controlados Aleatorios como Assunto" OR MH:"Ensaos Clinicos Controlados como Assunto" OR MH:"Estudos Multicentricos como Assunto" OR MH:"Distribuicao Aleatoria" OR MH:"Metodo Duplo-Cego" OR MH:"Metodo Simples-Cego") or ((tw:ensaio* or tw:ensayo* or tw:trial*) and (tw:azar or tw:acaso or tw:placebo or tw:control* or tw:aleat* or tw:random* or tw:enmascarado* or tw:simpleciego or ((tw:simple* or tw:single or tw:duplo* or tw:doble* or tw:double*) and (tw:cego or tw:ciego or tw:blind or tw:mask))) and tw:clinic*)) and not (MH:animais OR MH:coelhos OR MH:ratos OR MH:camundongos OR MH:primatas OR MH:caes OR MH:gatos OR MH:suinos OR MH:"tecnicas in vitro")) AND NOT DB:"MEDLINE"

PubMed:(("Cicatrix, Hypertrophic/SU" OR "Cicatrix, Hypertrophic/TH" OR "Cicatrix, Hypertrophic/DT" OR ("Hypertrophic Cicatrices" OR "Hypertrophic Cicatrix" OR "Hypertrophic Scar" OR "Hypertrophic Scars" OR Keloid OR keloids OR "Hypertrophic keloid" OR "Hypertrophic keloids")) AND (Treatment OR therapy OR surgery OR surgical OR "occlusive treatment" OR "topical treatment" OR "clinical treatment" OR "surgical treatment"))

Scopus / Embase / Web of Science: "Hypertrophic and Keloid Scars Treatments and Controlled Clinical Trials"

Types of study to be included

Systematic review studies, with or without meta-analyses, randomized clinical trials, prospective and retrospective cohorts, and case series will be included.

Inclusion criteria:

Published 2006-2018;

Relevant to the treatment or prevention of recurrence of keloids and indexed in cited databases.

Exclusion criteria:

In vitro studies, animal studies, case reports, and studies with conflicts of interest; studies involving patients with burn scars or hypertrophic scars.

Condition or domain being studied

Keloid is a fibroproliferative scar pathology and represents a challenge in skin care (OGAWA, 2011; JUMPER, PAUS, BAYAT, 2015; OGAWA et al., 2016). In clinical practice, it is mainly characterized by pruritus, pain and hyperemia (BERMAN, MADERAL, RAPHAEL, 2017). It is characterized by the exuberant progressive vertical growth (elevation in relation to the skin) and horizontal growth (expansion on the skin) beyond the original wound margins, similar to a benign neoplasia (FERREIRA et al., 2009). It does not regress spontaneously and is exclusive of healing in humans (RAMOS, GRAGNANI, FERREIRA, 2008). It is associated with increased psychology morbidity and anxiety (FURTADO et al., 2009), resulting in low self-esteem and body image disorder, especially if it is evident in socially exposed areas. It does not yet have definitive treatment due to incomplete knowledge of its etiology.

The most recent systematic review of treatments for keloid was published more than a decade ago. During this period, new understandings regarding its pathophysiology were established. Therefore, a new revision is urgently needed to include such new knowledge and forms of treatment.

Participants/population

Inclusion: patients with keloid, of both genders, any age (with preferences for adults between 18 and 60 years), without any type of neoplasia, and not currently receiving systemic corticosteroid treatment, chemotherapy or radiotherapy.

Exclusion: studies with patients with hypertrophic scars or burns will not be included.

Intervention(s), exposure(s)

Keloid treatment strategies.

The articles that will be included should contain a measure of therapeutic management, either directly or comparing treatment options.

Comparator(s)/control

The common therapeutic types reported in the included articles will be grouped and compared.

Main outcome(s)

To determine effective treatments for pathologic scars, focussing on the keloid.

*** Measures of effect**

Time and effect measures will be verified with data compiled from the studies included in this review.

Additional outcome(s)

Compile the information and data about the treatments for pathological scars, focusing on the keloid. And, to report ineffective or inefficient therapeutic measures for keloid.

*** Measures of effect**

Time and effect measures will be verified with data compiled from the studies included in this review.

Data extraction (selection and coding)

Three independent researchers will carry out the searches of the databases, and the results will be screened for relevance and compared. The articles selected in common will be included in the review.

Articles selected by only one or two of the researchers will be reviewed and discussed by both authors with a third author to understand the eligibility of the study. For inclusion, there must be unanimity.

All articles selected will be evaluated by two of the authors independently.

Articles that are not included after the consensus of the researchers will be reported in the manuscript of this review and why they were not included.

The data extracted from the articles contemplate the therapies related to the treatment of keloid. Whether they are clinical, such as the use of creams, ointments, gels, corticosteroids, immunomodulators, chemotherapeutics, radiotherapy, and refined toxins; as surgical, as or without adjuvant. Furthermore, systemic anti-inflammatory therapies.

Risk of bias (quality) assessment

All articles selected will be evaluated by two of the authors independently.

Articles selected by only one or two of the researchers will be reviewed and discussed by both authors with a third author to understand the eligibility of the study. For inclusion, there must be unanimity. The designs of the studies were based on the definition described by Dekkers et al. The level of evidence of the studies was scored by the authors according to the levels defined by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011.

Articles that are not included after the consensus of the researchers will be reported in the manuscript of this review and why they were not included.

The risks of bias will be minimized during the research in the databases, selection of articles, reading and transcription of the types of treatments, comparison between the data and accomplishment (or not) of the meta-analysis. The PRISMA checklist will be used for the adequacy and standardization of the review data. To help reduce bias in the analysis of included articles and in data extraction, the Cochrane risk of bias tool will be used.

Strategy for data synthesis

The types of treatment mentioned in the included articles will be grouped and tabulated according to their common characteristics, and to facilitate the statistical analysis.

The tabulated data will be divided between the various treatments - clinical and surgical, and depending on the type of study (e.g., systematic review) the possibility of performing the meta-analysis. Discrepancies will be resolved by the evaluation of a third reviewer. The authors will only include articles with unanimous decision.

Statistical analysis will be performed using the SSPS Statistics software.

Analysis of subgroups or subsets

The types of treatment mentioned in the included articles will be grouped and tabulated according to their common characteristics. In general, they will be divided into clinical (drug description, doses and etc.) or surgical (surgical description, operative care and etc.) treatments; preventive of recurrence; therapeutic adjuvant; patient characteristics - children, adults, elderly; treatment time; follow-up time.

Contact details for further information

Felipe Isoldi
felipeisoldi@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade Federal de São Paulo

Review team members and their organisational affiliations

Dr Fabrizio Ricardo Rebelo. Universidade Federal de São Paulo

Mr Lucas Biagi. Universidade Federal de São Paulo

Dr Felipe Isoldi. Universidade Federal de São Paulo

Professor Lydia Ferreira. Universidade Federal de São Paulo

Type and method of review

Intervention, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

17 October 2018

Anticipated completion date

17 January 2019

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest
Language

English, Portuguese-Brazil

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Cicatrix; Humans; Keloid; Skin; Therapeutics; Treatment Outcome; Wound Healing

Date of registration in PROSPERO

14 February 2019

Date of first submission

24 November 2018

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	No	No

Revision note

The present review is being updated by the inclusion of a medical colleague in participating in the study and,

with this, the period of verification of the studies for the whole period of the literature and databases was extended.

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

14 February 2019

31 October 2019

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

7. Anexos

Quadro I - Protocolo PRISMA-P

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review

Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1): g7647.

Quadro II – Escala de Vancouver (VSS)**Pigmentação**

0. Normal - Coloração similar à cor do resto do corpo.
1. Hipopigmentação.
2. Hiperpigmentação.

Vascularização

0. Normal – Coloração similar à cor do resto do corpo.
1. Rosada.
2. Avermelhada
3. Púrpura.

Flexibilidade

0. Normal
1. Maleável-flexível a mínima resistência.
2. Deformação – cede sob pressão.
3. Firme – inflexível, não move facilmente, resistente à pressão manual.
4. Bandas – tecido na forma de corda com coloração esbranquiçada em sua extensão.
5. Contratura – encurtamento permanente à cicatriz, produzindo deformidade ou distorção.

Altura

0. Normal – plana.
1. <2 mm.
2. <5 mm.
3. >5 mm.

Tradução e adaptação da Escala de Cicatrização de Vancouver ("The Burn Scar Assessment Form", J Burn Care Rehabil. Sullivan et al., 1990). Com permissão de Wolters Kluwe Health - Copyright Clearance Center.

Quadro III – Qualidade Metodológica. Risco de viés de seleção I.

DOMÍNIO	SUPORTE PARA O JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR DA REVISÃO E CRITÉRIOS
1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhes o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se for possível produzir grupos comparáveis.	<p>Baixo risco de viés: Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; jogando dados; Sorteio; Minimização.</p> <p>Alto risco de viés: Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.</p>

Quadro IV– Qualidade Metodológica. Risco de viés de seleção II.

DOMÍNIO	SUPORTE PARA O JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR DA REVISÃO E CRITÉRIOS
2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	<p>Baixo risco de viés: Ocultação de alocação por uma central; Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.</p> <p>Alto risco de viés: Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.</p>

Quadro V – Qualidade Metodológica. Risco de viés de performance

DOMÍNIO	SUPORTE PARA O JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR DA REVISÃO E CRITÉRIOS
3. Cegamento de participantes e profissionais	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo	<p>Baixo risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p>

Quadro VI – Qualidade Metodológica. Risco de viés de detecção

DOMÍNIO	SUPORTE PARA O JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR DA REVISÃO E CRITÉRIOS
<p>4. Cegamento de avaliadores de desfecho</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p>

Quadro VII – Qualidade Metodológica. Risco de viés de atrito

DOMÍNIO	SUPORTE PARA O JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR DA REVISÃO E CRITÉRIOS
<p>5. Desfechos incompletos</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os</p>

		<p>grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.</p> <p>“<i>As-treated</i>” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada; Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</p>
--	--	---

Quadro VIII– Qualidade Metodológica. Risco de viés de relato

DOMÍNIO	SUPORTE PARA O JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR DA REVISÃO E CRITÉRIOS
<p>6. Relato de desfecho seletivo</p>	<p>Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;</p> <p>O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;</p> <p>Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;</p> <p>Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);</p> <p>Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise;</p>

		<p>O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</p>
--	--	---

Quadro IX – Qualidade Metodológica. Risco de outros vieses

DOMÍNIO	SUPORTE PARA O JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR DA REVISÃO E CRITÉRIOS
7. Outras fontes de viés	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou foi alegado como fraudulento; Teve algum outro problema.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>

Quadro X– Níveis de evidências de acordo com o Sistema GRADE

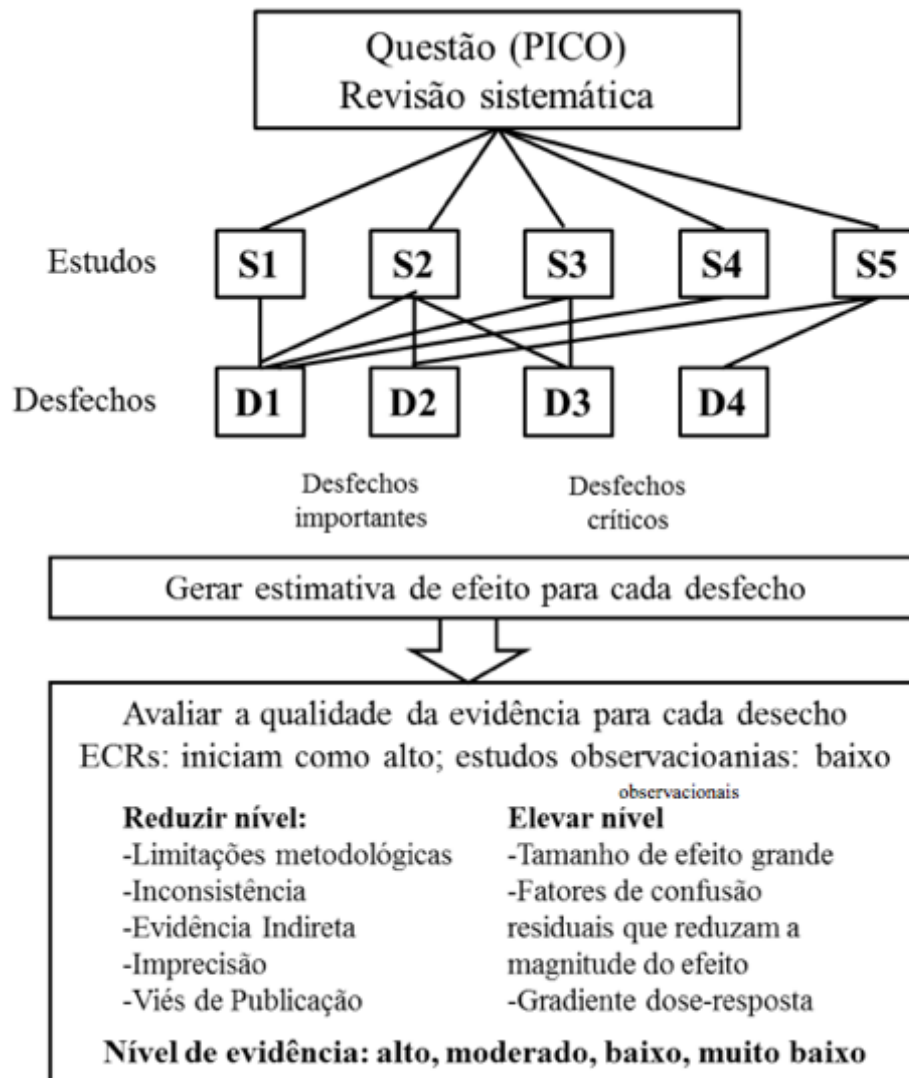
Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaio clínico bem delineado, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaio clínico com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaio clínico com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso- controle.
Muito Baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaio clínico com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos com presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

Quadro XI – Critérios de avaliação de Qualidade GRADE

Study Design	Quality of Evidence	Lower if	Higher if
Randomized trial →	High	Risk of bias -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large
	Moderate	Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient
Observational study →	Low	Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible confounding +1 Would reduce a demonstrated effect or
	Very low	Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	+1 Would suggest a spurious effect when results show no effect

GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011 Apr;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.

Quadro XII – Processo de avaliação da qualidade de evidências segundo o GRADE.



Quadro XIII - Características do estudo ABEDINI *et al.* (2018)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 1(um) ano</p> <p>Protocolo do estudo: Clinical Trials</p> <p>Registro do trabalho: IRCT2016010525871N1</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia, Hospital Razi, Universidade de Ciências Médicas de Teerã</p> <p>País: Irã</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 50 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 32</p> <p>Idade: 18 a 62 anos, média: 30,26 +/- 10,59</p> <p>Sexo: 27 mulheres (54%), 23 homens (46%)</p> <p>Critérios de inclusão: Dois ou mais queloides e cicatrizes hipertróficas, mas não mais do que 10 cm² de área total, sem tratamento prévio de qualquer tipo e lesões com menos de cinco anos de duração, pele fototipo IV, e não pele negra.</p> <p>Critérios de exclusão: Pacientes com lesões faciais, mulheres grávidas ou lactantes, diabetes, câncer e doenças cardíacas, fototipo de pele mais escura (fototipo de pele superior a quatro), diátese queloidal com base na história pessoal ou familiar.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides e Hipertróficas</p> <p>Etiologia das Cicatrizes: Não realizado</p> <p>Localização das cicatrizes: Grupo A: Tórax 22, Extremidades 16, Dorso 12; Grupo B: Tórax 19, Extremidades 20, Dorso 11.</p>

<p>Intervenções</p>	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: TAC IL 40 mg/ml; Grupo B; Verapamil IL 2,5 mg/ml</p> <p>Controle pré-intervenção: Escala de VSS, fotografia digital</p> <p>Frequência das intervenções: A cada três semanas, seis sessões.</p> <p>Tempo do tratamento: 4,5 meses</p> <p>Crterios de avaliação: Avaliação pela escala de VSS, dor. O comprimento, largura e altura das lesões foram avaliados no ponto inicial e a altura foi apontada a cada sessão de tratamento de acordo com a escala VSS. A pigmentação e a vascularização foram quantificadas com exame clínico, após o branqueamento com papel translúcido, em comparação com a pele circundante e o reenchimento de sangue, respectivamente.</p> <p>A flexibilidade da cicatriz foi avaliada por palpação. A melhora clínica definida como diminuição dos valores dos escores e recuperação completa considera se os escores chegam a zero. O achatamento da cicatriz foi considerado como <1 mm de altura da cicatriz em 90% da lesão.</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: três meses após o final do tratamento</p> <p>Perda de seguimento: 3 pacientes na semana 18, em razão da responsividade do verapamil, desistiram.</p> <p>Desfechos Primários: Vascularização e pigmentação não tiveram alteração no grupo verapamil. Não houve diferença entre grupo A/B em relação à recidiva após três meses na escala de VSS. Triancinolona apresentou recidivas de pigmentação, elasticidade, altura e vascularização (6, 2 e 10%). Verapamil não teve recidivas. Segundo a análise de Kaplan - Meir: pigmentação e vascularização não foram avaliadas. Altura e flexibilidade: para verapamil não teve recuperação completa, já com TAC foi de 15 semanas (cinco sessões). No quesito</p>

	<p>altura: com TAC melhora na 3ª semana, com verapamil só na 18ª semana. No quesito pigmentação: verapamil ineficaz, e com TAC efeito máximo na 6ª semana. No quesito Flexibilidade: TAC superior ao verapamil da 3ª a 12ª semana, e depois melhora verapamil, mais não por igual a TAC. No quesito Vascularidade: verapamil totalmente ineficaz, e TAC até a 12ª semana.</p> <p>Desfechos Secundários: durante o tratamento 42 pacientes (84%) queixaram-se de dor e queimação nas lesões tratadas com verapamil, no entanto, em oito pacientes (16%), a quantidade de dor e queimação foi igual para ambas as terapias.</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Semana 18: atrofia oito pacientes (16%), telangiectasias 16 (32%), calcificação: cinco (10%) todos com TAC, nenhum com verapamil 42 (84%) dor e queimação com verapamil, e oito (16%) dor e queimação igual para TAC e verapamil</p> <p>Quesito Prurido: no início 17 (34%) do grupo A e 15 (30%) grupo B com prurido, no final melhora do prurido 15 (88,2%) do TAC e 11 (73,3%) do verapamil (sem diferença estatística)</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XIV – Características do estudo AHUJA *et al.* (2013)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 13 meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Department of Burns and Plastic Surgery, Lok Nayak Hospital</p> <p>País: Índia</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 40 pacientes, 44 cicatrizes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 40 pacientes, 48 cicatrizes</p> <p>Idade: Idade entre 15 a 60 anos</p> <p>Sexo: Não informado</p> <p>Crítérios de inclusão: pacientes com idades entre 15–60 anos, cicatrizes de 0,5–5 cm na dimensão máxima, independentemente da forma, mas área total de aproximadamente <6 cm² e cicatrizes com menos de dois anos de duração.</p> <p>Crítérios de exclusão: Pacientes com evidência de qualquer infecção ou úlcera, na cicatriz, ou próximo a ela, foram excluídos. Também foram excluídas mulheres grávidas e pacientes com história de tratamento anterior com qualquer injeção intralesional. Em pacientes com múltiplas cicatrizes hipertróficas, dois locais foram recrutados apenas se sua área total aparecesse <6 cm². Pacientes com diátese queloidal foram excluídos com base na história pessoal ou familiar anterior.</p>

	<p>Tipos de cicatrizes: Nenhuma tentativa foi feita para distinguir entre cicatrizes hipertróficas e queloides,</p> <p>Etiologia das cicatrizes: furúnculos/pós infecciosas (30), cirurgia (3), queimaduras (8), trauma (7)</p> <p>Localização das cicatrizes: Pré-esternal (34), extremidades (3), face (2), dorso (9)</p>
<p>Intervenções</p>	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: TAC 40 mg/ml, Grupo B: Verapamil 2,5 mg/ml</p> <p>Controle pré-intervenção: Na linha de base</p> <p>Frequência das intervenções: As cicatrizes do grupo A receberam TAC IL e as cicatrizes do grupo B receberam cloridrato de verapamil IL a cada três semanas, por um máximo de oito sessões ou até o achatamento completo da cicatriz, o que ocorrer primeiro.</p> <p>Tempo do tratamento: seis meses</p> <p>Crterios de avaliação: A avaliação da cicatriz em cada estágio foi feita por registros fotográficos seriados, bem como pela Vancouver Scar Scale (VSS). A altura da cicatriz foi medida com precisão com calibradores. A flexibilidade da cicatriz foi avaliada subjetivamente por palpação. A vascularização da cicatriz foi avaliada na inspeção visual e a taxa de recarga após o branqueamento. O branqueamento foi obtido por uma folha de plástico transparente com a folha de pontuação VSS colada nela, conforme sugerido por Baryza e Baryza. A pigmentação da cicatriz foi avaliada após o branqueamento e comparando a cor da cicatriz com a pele circundante. As avaliações foram feitas por dois observadores independentes (registradores estagiários que trabalham em outra unidade do departamento) que desconheciam os grupos de tratamento. O valor médio de sua pontuação foi registrado e o valor decrescente do escore indica melhora clínica da cicatriz.</p>

Desfechos	<p>Tempo de seguimento: 24 semanas</p> <p>Perda de seguimento: Não relatado</p> <p>Desfechos Primários: Grupo A: 20 pacientes com 22 cicatrizes, Grupo B: 20 pacientes com 26 cicatrizes. Resultados para Altura alcançados com grupo A em 12 semanas e grupo V: 21 semanas. Vascularização: grupo A: 15 semanas, grupo B: 18 semanas. Flexibilidade: grupo A: 15 semanas; grupo B: 21 semanas. Sem grande diferença nos dois grupos enquanto a hiperpigmentação, no início do tratamento (grupo A: 21/22, e grupo B: 25/26), porém, no final do tratamento, o grupo B: 15/25 recuperou a pigmentação normal em relação a o grupo A: 12/21</p> <p>Desfechos Secundários: Não relatados</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Só efeitos colaterais pequenos foram notados em ambos os grupos: dor: grupo A: 2 de 64 aplicações e grupo B: 4 de 113 aplicações precisaram de analgesia. Telangiectasias: grupo A: 2/22, grupo B: 0/26. Atrofia cutânea: grupo A: 4/22, grupo B: 0/26</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XV – Características do estudo AL-MOHAMADY *et al.* (2016)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 21 meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia e Venerologia do Hospital Universitário de Al-Azhar.</p> <p>País: Egito</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 28 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 20 pacientes completaram o estudo</p> <p>Idade: De 5 a 35 anos (média de 22,6± 8,1)</p> <p>Sexo: 11 (55%) pacientes mulheres e nove (45%) homens</p> <p>Crítérios de inclusão: Não há informações.</p> <p>Crítérios de exclusão: Gestantes, histórico de malignidade ou radioterapia, infecções ou doenças virais cutâneas, imunossupressão ou antecedente de tratamento intralesional quatro meses antes do início do tratamento.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Hipertróficas nove pacientes (45%), queloides 11 pacientes (55%)</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Queimaduras (6), Trauma (10), Cirurgia (1(um)), Desconhecidas (3)</p> <p>Localização das cicatrizes: Não há informações.</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: <i>Laser</i> PDL 595 nm fluência de 7-9 j/cm² 1,5 ms amplitude de onda 10 mm; Grupo B: <i>laser</i> Nd YAG laser</p>

	<p>1064nm fluência de 20-35 j/cm² 20ms e amplitude de onda de 14 mm</p> <p>Controle pré-intervenção: Controle fotográfico a cada sessão e 1(um) mês após término do tratamento</p> <p>Frequência das intervenções: 1(uma) vez por semana no total seis sessões</p> <p>Tempo do tratamento: seis meses</p> <p>Crítérios de avaliação: Escala de avaliação VSS. Tipo de pele (Fitzpatrick) tipo III (11 pacientes 55%), tipo IV (9 pacientes 45%).</p>
Desfechos	<p>Tempo de seguimento: sete meses</p> <p>Perda de seguimento: oito pacientes não completaram o estudo.</p> <p>Desfechos Primários: No final do tratamento, a melhora (segundo escala de VSS) foi de 55,1% para <i>laser</i> PDL, e 65,4% para Nd:YAG., sem diferença significativa após seis sessões. Em relação à altura, elasticidade e eritema, após seis sessões, tiveram melhora significativa, menos em relação a pigmentação. O <i>laser</i> Nd:YAG apresentou melhor resultado em cicatrizes hipertróficas, e o PDL foi melhor nos queloides</p> <p>Desfechos Secundários: Não relatado</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Como efeitos colaterais, a dor (leve à moderada) esteve presente em 100 % dos locais de tratamento, com maior pontuação no uso de Nd: YAG (6,2±2,2) versus PDL (4,7±2,3). Sete pacientes relataram púrpura com uso de PDL (35%), e hipopigmentação em dois pacientes do mesmo grupo (pele tipo IV). Bolhas em dois pacientes com o <i>laser</i> Nd: YAG (10%)</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XVI – Características do estudo ASSILIAN *et al.* (2006)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: três meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia da Universidade de Ciências Médicas Isfahan.</p> <p>País: Irã</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 69 pacientes (1(uma) lesão por paciente)</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 60 pacientes</p> <p>Idade: 5 a 70 anos (média 24,7) Grupo A: média 23,4; Grupo B: média 25,3; Grupo C: média 25,5</p> <p>Sexo: 36(60%) Mulheres, 24 (40%) Homens. Grupo A: Homens: sete (35%), Mulheres: 13 (65%); Grupo B: Homens: oito (40%), Mulheres:12 (60%); Grupo C: Homens: nove (45%), Mulheres: 11 (55%)</p> <p>Crítérios de inclusão: As lesões deveriam ter um comprimento mínimo de 10 mm. Apenas uma lesão (de preferência no tronco ou extremidades proximais) por paciente foi tratada</p> <p>Crítérios de exclusão: Pacientes que foram tratados anteriormente, nos últimos seis meses, pacientes grávidas ou pacientes planejando uma gravidez, em um futuro próximo, mulheres lactantes, pacientes com insuficiência renal crônica ou aqueles que apresentam qualquer anormalidade nos testes de função hepática ou células sanguíneas contagens foram excluídas do estudo.</p>

	<p>Tipos de cicatrizes: Queloides e Hipertróficas</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não há referência</p> <p>Localização das cicatrizes: face e pescoço 38,5%, tronco 35%, extremidades superiores 21,7%, extremidades inferiores 5%</p>
<p>Intervenções</p>	<p>Tipo de intervenção: Grupo A:TAC 10 mg/ml por semana, oito sessões, aplicação de 0,5 ml/cm², sem exceder 2 ml por sessão. Grupo B: TAC 10 mg/ml + 5-FU 50 mg/ml por semana, oito sessões, aplicação de 0,5 ml/cm², sem exceder 2 ml por sessão. Grupo C: TAC 10 mg/ml + 5-FU 50 mg/ml + PDL 585 nm, por 250 microssegundos, aplicação de 0,5 ml/cm², sem exceder 2 ml por sessão.</p> <p>Controle pré-intervenção: As avaliações foram realizadas, com base na satisfação do paciente, observações e medições de um observador cego (um residente de dermatologia) e registros fotográficos na linha de base e na 4^a, 8^a e 12^a semanas. No início do estudo, não houve diferenças estatisticamente significativas nas médias de idade, duração, comprimento, largura, altura, eritema, prurido e flexibilidade entre todos os grupos de estudo.</p> <p>Frequência das intervenções: 1(uma) vez por semana, oito sessões</p> <p>Tempo do tratamento: dois meses</p> <p>Crterios de avaliação: Escala de avaliação do POSAS.</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: Três meses</p> <p>Perda de seguimento: Não foi justificada a saída dos nove participantes no estudo.</p> <p>Desfechos Primários: Em comparação com o início do estudo, houve diminuição estatisticamente significante em relação ao comprimento, largura e altura das cicatrizes.</p>

	<p>Desfechos Secundários: Em relação ao eritema, elasticidade, prurido, houve diminuição estatisticamente significativa nos três grupos.</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Durante o estudo, nenhuma anormalidade foi detectada nos dados laboratoriais. Quase todas as injeções foram dolorosas. No grupo TAC, 37% dos pacientes relataram algum grau de atrofia cutânea e telangiectasias. No grupo TAC 1 5-FU 1 PDL, as áreas tratadas com o PDL tornaram-se purpúricas, o que durou de 7 a 10 dias. Na conclusão do estudo, nem alterações adversas texturais ou pigmentares foram observadas no TAC15-FU ou no TAC15-FU 1 grupo PDL. Úlceras ou erosões também não foram vistas.</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XVII – Características do estudo AZZAM *et al.* (2015)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: Não há</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário Kasr El-Aini, Universidade do Cairo</p> <p>País: Egito</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 30 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 19 pacientes</p> <p>Idade: Grupo queloides: média 31,4 ± 11,1 e grupo HTS: média 24,5± 9,4</p> <p>Sexo: Masculino 15 (Queloides 11, HTS 4), Feminino 15 (Queloides 7, HTS 8)</p> <p>Critérios de inclusão: Acima de 16 anos, ambos os sexos, queloides e cicatrizes hipertróficas de qualquer tamanho, e pacientes pele Fitzpatrick II a VI.</p> <p>Critérios de exclusão: Gestantes, histórico de malignidade ou radioterapia, infecções ou doenças virais cutâneas, imunossupressão, uso prolongado de corticosteroides ou antecedente de tratamento intralesional quatro meses antes do início do tratamento.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides 18 (11 homens, sete mulheres), 12 hipertróficas (quatro homens, oito mulheres)</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não foram relatados</p> <p>Localização das cicatrizes: Não foram relatados</p>

<p>Intervenções</p>	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: <i>laser</i> CO2 para Cicatrizes hipertróficas: Smart stack, 25 W, stack 3, tempo de permanência de 600 μs, espaçamento de 700 μm para pele tipo III e 800 μm para pele tipo IV. E, para Queloides: smart attack, 30 W, pilha 4, tempo de permanência de 1000 μs e espaçamento de 800 μm. Grupo B: controle (sem tratamento)</p> <p>Controle pré-intervenção: Avaliadas clinicamente e registro fotográfico na linha de base, 1(um), três e seis meses após última sessão de <i>laser</i></p> <p>Frequência das intervenções: Grupo A: CO2 <i>laser</i> quatro sessões por seis semanas, Grupo B: controle (sem tratamento)</p> <p>Tempo do tratamento: seis semanas</p> <p>Crterios de avaliação: Escala VSS e a satisfação dos pacientes, no final do estudo, foram classificadas como excelente (melhora de mais de 75%), boa (melhora de 50-75%), moderada (melhora de 25-50%) e ruim (melhora de menos de 25%).</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: oito meses</p> <p>Perda de seguimento: No grupo Queloides: seis pacientes desistiram (três saíram após três sessões, dois faltaram no 3º mês de acompanhamento, e 1(um) não retornou no 6º mês); no grupo Hipertróficas: cinco casos desistiram (três após segunda sessão, e dois após terceira sessão)</p> <p>Desfechos Primários: Grupo A: segundo avaliação VSS pontuação significativamente menor no grupo de queloides e cicatrizes hipertróficas.</p> <p>Desfechos Secundários: Não houve correlação significativa entre a idade dos pacientes, local da lesão (cabeça, pescoço e membros superiores vs. outros locais) ou duração da cicatriz e a</p>

	porcentagem de redução na pontuação VSS em ambos os grupos. Complicações/ Efeitos colaterais: Não foram relatados
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XVIII – Características do estudo DAROUGHEH *et al.* (2009)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: três meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia, Hospital St Zahra Universidade de Ciências Médicas de Isfahan.</p> <p>País: Irã</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 47 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 40 pacientes</p> <p>Idade: 5 a 70 anos. Grupo A: 23,4 ± 8, Grupo B: 25,2 ± 11,9</p> <p>Sexo: 62,5% sexo feminino dos 47 pacientes</p> <p>Critérios de inclusão: As lesões deveriam ter no mínimo 10 mm de comprimento. Apenas uma lesão (preferencialmente em tronco ou membro proximal) foi tratada por paciente.</p> <p>Critérios de exclusão: Pacientes que receberam tratamento nos últimos seis meses, aqueles com insuficiência renal crônica, aqueles com qualquer anormalidade, em seus testes de função hepática ou hemograma completo e mulheres que estavam grávidas, amamentando ou planejando gravidez foram excluídos do estudo.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides e cicatrizes hipertróficas</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não há informações</p>

	<p>Localização das cicatrizes: face e pescoço (40%), no tronco (32,5%), membros superiores (25%) e nos membros inferiores (2,5%).</p>
<p>Intervenções</p>	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: TAC 10 mg/ml (0,25 ml de 40 mg/ml diluído em 0,75 ml de solução salina normal, por semana em oito sessões, sem exceder 2 ml por sessão. Grupo B: TAC 4 mg/ml + 5-FU 45 mg/ml por semana em oito sessões</p> <p>Controle pré-intervenção: Na linha de base, quatro, oito e 12 semanas</p> <p>Frequência das intervenções: 1(uma) vez por semana, oito sessões</p> <p>Tempo do tratamento: dois meses</p> <p>Crterios de avaliação: Comprimento, largura e altura. As cicatrizes foram marcadas, em cada paciente e mapeadas com papel translúcido, na primeira consulta, para garantir a consistência da localização. Um paquímetro foi utilizado para determinar o maior comprimento, largura e altura da lesão (milímetro). A porcentagem de achatamento foi definida como a porcentagem de redução da altura após o tratamento em comparação com a altura da linha de base. Porcentagens semelhantes também foram definidas para a redução de comprimento e largura. Eritema, endurecimento e prurido. Eritema e endurecimento foram classificados pelo observador e prurido pelos pacientes em uma escala de 5 pontos (0 = sem eritema, endurecimento ou prurido; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave; 4 = eritema muito grave, induração ou prurido). As porcentagens de clareamento, amolecimento e redução da coceira foram definidas como a porcentagem de redução do eritema, endurecimento e prurido em comparação com a linha de base. Escala POSAS, nas semanas 4, 8 e 12 do estudo, a melhora geral foi avaliada por pacientes e um observador cego em uma escala de 5 pontos (sem/ruim: até 25%; regular: 26-50%; bom: 51-75%; excelente: melhoria de 76-100%).</p>

Desfechos	<p>Tempo de seguimento: 12 semanas</p> <p>Perda de seguimento: sete pacientes (quatro pacientes do grupo A e três pacientes do grupo B) não conseguiram completar o estudo.</p> <p>Desfechos Primários: No início do estudo, não houve diferenças significativas nas médias de idade, duração, comprimento, largura, altura e flexibilidade da lesão, eritema e prurido entre os grupos de estudo ($P > 0,05$ para todos). Comprimento, largura e altura Houve uma diminuição significativa no comprimento, largura e altura das lesões, em ambos os grupos de estudo, nas semanas 8^a e 12^a em comparação com a linha de base ($P < 0,05$ para todos). Nas visitas de acompanhamento, nas semanas 4, 8 e 12, o achatamento percentual, redução do comprimento e redução da largura foram maiores no TAC + 5-FU do que no grupo TAC em comparação com a linha de base ($P < 0,05$ para todos).</p> <p>Desfechos Secundários: Em relação ao Eritema, a redução na pontuação do eritema foi significativa, em ambos os grupos de estudo, durante as semanas 8 e 12 ($P < 0,05$ para todos). Em comparação entre os grupos, em todas as visitas de acompanhamento, porcentagens significativamente maiores de clareamento da lesão foram encontradas no grupo TAC + 5-FU ($P < 0,01$ para todos).</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Durante o estudo, nenhuma anormalidade foi detectada nos dados laboratoriais. Quase todas as injeções foram dolorosas. No grupo TAC, 37% dos pacientes relataram algum grau de atrofia da pele e telangiectasias. Na conclusão do estudo, nenhuma alteração textural ou pigmentar adversa foi observada no grupo TAC + 5-FU, e nenhuma úlcera ou erosão foi observada.</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XIX – Características do estudo ESPINOZA *et al.* (2011)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: oito meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.</p> <p>País: México</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 46 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 40 pacientes</p> <p>Idade: Grupo A: 18-45 (24+/-9,4); Grupo B: 18-43 (25,5+/-7,1)</p> <p>Sexo: F: 18 (45%) oito no grupo A e 10 no B, M: 22 (55%) 12 no grupo A e 10 no B</p> <p>Crítérios de inclusão: Sem tratamento prévio, seis meses antes do estudo, aceite da participação no estudo</p> <p>Crítérios de exclusão: Doenças renais prévias, doenças crônicas-degenerativas de qualquer tipo, pacientes sem possibilidade de acompanhamento no tratamento, hipersensibilidade ao tratamento, gestantes ou amamentando.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não relatado</p> <p>Localização das cicatrizes: Grupo A: Cabeça três, Tronco 14, Membros Superiores dois, Membros inferiores 1(um); Grupo B: Cabeça oito, Pescoço 1(um), Tronco 10, Membros inferiores 1(um).</p>

Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: Bleomicina IL 1mg/ ml; Grupo B: Dexametasona IL 1 mg/ml</p> <p>Controle pré-intervenção: linha de base</p> <p>Frequência das intervenções: A cada 30 dias</p> <p>Tempo do tratamento: cinco meses</p> <p>Crterios de avaliao: Escala de VSS</p>
Desfechos	<p>Tempo de seguimento: seis meses</p> <p>Perda de seguimento: seis pacientes (sem justificativa)</p> <p>Desfechos Primrios: Ao comparar os sinais de avaliao de acordo com a escala de Vancouver modificada, observamos uma leve melhora no grau de severidade das cicatrizes com bleomicina em 18 pacientes com mdia no superior a 32% e com dexametasona apenas em nove casos com mdia no superior a 9%, sendo essas diferenas estatisticamente no significativas. Discreta superioridade no grupo B, porfm sem significncia estatstica</p> <p>Desfechos Secundrios: Altura: ambos grupos apresentaram diminuio, sem diferena estatisticamente significativa;</p> <p>Complicaes/ Efeitos colaterais: Sem informaes</p>
Notas	<p>Foram solicitadas maiores informaes aos autores, porfm no houve resposta.</p>

Quadro XX – Características do estudo HEWEDY *et al.* (2020)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 21 meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia e Venerologia do Hospital Universitário de Tanta.</p> <p>País: Egito</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 40 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 40 pacientes</p> <p>Idade: Grupo A: 13 a 58 anos (29,05+/- 12,32); Grupo B: 13 a 40 anos (23,71+/-8,41)</p> <p>Sexo: Grupo: A 11 homens (55%), nove mulheres (45%); Grupo B: nove homens (45%), 11 mulheres (55%).</p> <p>Crítérios de Inclusão: Não há informação</p> <p>Crítérios de exclusão: Não há informação</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Grupo A: espontâneas sete, feridas cinco, cirurgia duas, queimaduras seis; Grupo B: espontâneas cinco, feridas seis, cirurgia duas, queimaduras sete;</p> <p>Localização das cicatrizes: Grupo A: Cabeça e Pescoço três, Tórax: oito, Membros Superiores sete, Membros inferiores 0, Dorso dois; Grupo B: Cabeça e Pescoço dois, Tórax: seis, Membros Superiores nove, Membros inferiores 1(um), Dorso dois;</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: TAC 20 mg/ml IL a cada 3 semanas, 4 sessões + PRP 1 semana</p>

	<p>após cada aplicação de TAC; Grupo B: TAC 20 mg/ml a cada 3 semanas, 4 sessões.</p> <p>Controle pré-intervenção: Controle fotográfico na linha de base e três meses após última sessão</p> <p>Frequência das intervenções: Grupos A, B: a cada três semanas</p> <p>Tempo do tratamento: três meses</p> <p>CrITÉRIOS de avaliação: Avaliação objetiva usando Vancouver Scar Scale (VSS) e avaliação subjetiva usando Verbal Rating Scale (VRS) que avalia a dor e coceira em três pontos como segue: 0 = sem dor / coceira, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = dor / coceira intensa. - Satisfação do paciente: avaliou-se se estava satisfeito ou não.</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: seis meses</p> <p>Perda de seguimento: Não houve</p> <p>Desfechos Primários: Ambos grupos apresentaram melhora nos tratamentos em relação ao início do tratamento. O grupo A apresentou melhora estatisticamente significativa em relação ao grupo B, segundo avaliação da escala de VSS, altura, pigmentação, consistência.</p> <p>Desfechos Secundários: Em relação à dor e prurido, ambos os grupos tiveram melhora estatisticamente significativa em relação à linha de base</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: no acompanhamento foram relatados atrofia, hipopigmentação, telangiectasias e precipitações de TAC.</p>
<p>Notas</p>	<p>Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.</p>

Quadro XXI – Características do estudo KHALID *et al.* (2018)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 3 meses</p> <p>Protocolo do estudo: Australian New Zealand Trial Registry</p> <p>Registro do trabalho: ACTRN12612000546853.</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Centro de Cirurgia Reconstructiva e Queimados Jinnah.</p> <p>País: Paquistão</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 120 em grupos de 60 pacientes cada.</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 108 pacientes</p> <p>Idade: Não relatados</p> <p>Sexo: Não relatados</p> <p>Critérios de inclusão: acima de 12 anos, cicatrizes maiores de 10 mm</p> <p>Critérios de exclusão: Pacientes que fizeram tratamento de cicatrizes, nos últimos seis meses, tinham história de doença renal ou tinham alterações nas enzimas hepáticas ou contagem de leucócitos, além de gestação e amamentação.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides e Cicatrizes Hipertróficas</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não relatados</p> <p>Localização das cicatrizes: Não relatados</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: Triancinolona IL 10 mg/ml, e o grupo B: TAC 4 mg/ml + 5-FU 45 mg/ml. Em nenhum dos grupos ultrapassou a dose máxima infiltrada de 2 ml por sessão.</p>

	<p>Controle pré-intervenção: Preenchimento de formulário de registro de cada participante e controle fotográfico na linha de base, quatro e oito semanas</p> <p>Frequência das intervenções: Grupo A-B: 1(uma) vez por semana, num total de oito sessões.</p> <p>Tempo do tratamento: seis meses</p> <p>Crítérios de avaliação: Os parâmetros observados foram redução média da altura da cicatriz, eficácia e complicações. As cicatrizes foram avaliadas por cinco pontos na escala de avaliação da cicatriz do paciente e do observador, sendo 0 sem melhora (sem redução é a altura da cicatriz), 1(um) sendo pobre (0–25% de redução na altura da cicatriz), dois sendo regulares (25–50% de redução), três sendo bom (redução de 50-75%) e quatro sendo excelente (redução de 75-100%). Os dados foram inseridos na planilha. A eficácia foi considerada como uma redução de mais de 50% nos queloides iniciais ou altura das cicatrizes hipertróficas quatro semanas após o final do tratamento</p>
<p style="text-align: center;">Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: seis meses</p> <p>Perda de seguimento: Completaram o estudo 108 pacientes, sendo 51 no grupo A e 57 no grupo B.</p> <p>Oito pacientes que desistiram eram do grupo B; quatro pacientes descontinuaram o tratamento, sendo dois do grupo A, por falta de melhora no tratamento, 1(um) do grupo A devido ao excesso de consultas, e 1(um) paciente do grupo B por ulceração na pele.</p> <p>Desfechos Primários: A redução média na altura da cicatriz no grupo B (5-FU + TAC) $1,144 + 0,4717$ foi marcadamente melhor do que a do grupo A (apenas TAC) $1,894 + 1,0751$ ($t = 4,781$, $p = 0,000$). A eficácia (definida anteriormente como > 50% de redução na altura inicial da cicatriz) foi superior no grupo B 44</p>

	<p>(77,2%) do que no grupo A 25 (49,0% ($X^2 = 9,260$, $p = 0,002$)). A eficácia foi comparada em cicatrizes hipertróficas e queloides. Em queloides, o tratamento foi eficaz em 25 casos (78,1%) no grupo B, e no grupo A, em apenas 15 casos (44,1%) sendo estatisticamente significativo ($X^2 = 7,985$, $p = 0,005$). Em cicatrizes hipertróficas, o tratamento foi eficaz em 27 casos (76,0%) no grupo B, e no grupo A 10 (58,8%) casos apenas, ($X^2 = 1,397$, $p = 0,003$) não sendo encontrada significância estatística. A escala de avaliação do paciente foi aplicada na 12ª semana, com 47 (82,5%) casos no grupo B e 29 (56,9%) casos no grupo A, tendo uma resposta entre boa a excelente. ($X^2 = 11,349$, $p = 0,010$). A escala de avaliação do observador foi avaliada na 12ª semana, 44 (77,2%) no grupo B e 26 (51,0%) no grupo A, obtendo uma resposta entre boa a excelente. ($X^2 = 12,139$, $p = 0,007$).</p> <p>Desfechos Secundários: Não relatados</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Em relação às complicações, a taxa de recorrência, após seguimento médio de 22 meses, foi maior no grupo A que no grupo B (39,2% vs. 17,5%). O tempo médio de recorrência foi de 10 meses (intervalo de 2 a 18 meses). A diferença na recorrência foi estatisticamente significativa ($P = 0,012$).</p> <p>A taxa geral de complicações no grupo A foi de 35,2% ($n = 18$), que incluiu atrofia da pele (17,6%), telangiectasias (23,5%) e hipopigmentação (19,6%). Enquanto no grupo B foi apenas em 14,0% ($n = 8$) dos pacientes que incluiu ulceração cutânea (8,8%), hiperpigmentação (5,3%) e telangiectasias (3,5%). ($P < 0,05$).</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XXII – Características do estudo KHAN *et al.* (2014)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 3 meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Cirurgia Plástica da King Edward Medical University.</p> <p>País: Paquistão</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 150 participantes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 150</p> <p>Idade: Idade média foi de 29,93 ± 8,946 anos no grupo TAC e 28,96 ± 9,623 anos no grupo TAC + 5FU (p = 0,522).</p> <p>Sexo: 65 (43,3%) homens, 85(56,6%) mulheres</p> <p>Crítérios de inclusão: Pacientes acima de 12 anos, com cicatriz queloide ou hipertrófica de 1 a 5 cm, medida clinicamente com uma escala</p> <p>Crítérios de exclusão: Pacientes com histórico de tratamento prévio há seis meses, histórico de insuficiência renal crônica ou creatinina sérica > 1,2 mg/dl, alteração na função hepática (alanina amino transferase (TGO)> 35 UI), alteração na contagem dos glóbulos brancos (<4000 ou > 11000 células), pacientes gestantes ou planejando gravidez e lactantes.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides e Cicatrizes Hipertróficas</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não relatado</p> <p>Localização das cicatrizes: Não há descrição</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: Triancinolona (TAC) intralesional, 10 mg (0.25ml de 40mg/ml)</p>

	<p>de TAC diluídos em 0.75 ml de solução salina). Grupo B: Combinação entre TAC 4 mg (0.1 ml de 40mg/ml de TAC) misturados com 5-FU 45 mg (0.9 ml de 50mg/ml de 5-FU).</p> <p>Controle pré-intervenção: preenchimento de planilha e fotografias</p> <p>Frequência das intervenções: 1(uma) vez por semana, máximo 2 ml por sessão</p> <p>Tempo do tratamento: oito semanas</p> <p>Crterios de avaliação: Escala do POSAS, com 5 pontos: 0= sem melhora, 1= pobre (0.25% de redução na altura), 2=regular (25-50% de redução na altura), 3= bom (50-75% de redução na altura), e 4= excelente (75-100% de redução na altura).</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: três meses</p> <p>Perda de seguimento: Não houve</p> <p>Desfechos Primários: Resultados bons a excelentes foram observados em 51 (68%) casos no Grupo A em comparação com 63 (84%) no Grupo B.</p> <p>Desfechos Secundários: A frequência de complicações foi de 18 (24%) e seis (8%) no Grupo A e no Grupo B, respectivamente. Além disso, 90 (60%) pacientes apresentavam cicatrizes hipertróficas e 60 (40%) queloides.</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Frequência de complicações foi de 18(24%) e seis (8%) no Grupo A e Grupo B, respectivamente</p>
<p>Notas</p>	<p>Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.</p>

Quadro XXIII – Características do estudo KHAN *et al.* (2019)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: seis meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia do Lady Reading Hospital Peshawar.</p> <p>País: Paquistão</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 164 participantes,</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 164 pacientes</p> <p>Idade: entre 20 e 60 anos. Grupo A: 32 ± 12,77, Grupo B: 33 ± 10,12</p> <p>Sexo: 65 homens: Grupo A 31(38%) e Grupo B 33(40%), 85 mulheres: Grupo A 51(62%) e Grupo B 49(60%)</p> <p>Crítérios de inclusão: Pacientes de ambos os sexos, entre 10 e 60 anos, tipo de pele Fitzpatrick 2-5, com 1 a 3 cicatrizes queloides de 1 a 15 cm, abaixo da cabeça e pescoço.</p> <p>Crítérios de exclusão: Pacientes gestantes ou amamentando, pacientes com infecções locais ou sistêmicas, ou alergias a esteroides, pacientes imuno comprometidos e com queloides tratadas anteriormente (nos últimos seis meses).</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não relatado</p> <p>Localização das cicatrizes: Não há</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: Bleomicina intralesional 1.5 UI/ml (diluído em soro</p>

	<p>fisiológico) no máximo 6 ml por sessão. Grupo B: Triancinolona IL 40 mg/ml.</p> <p>Controle pré intervenção: preenchimento de planilha e fotografias</p> <p>Frequência das intervenções: 1 vez por mês, máximo 2 ml por sessão</p> <p>Tempo do tratamento: 6 meses.</p> <p>Crterios de avaliao: Foi usada a escala de avaliao do POSAS para as cicatrizes, do paciente e do observador, com 6 itens para cada: 1) Observador (vascularizao, pigmentao, espessura, rugosidade da superfcie, elasticidade e rea da superfcie), 2) do Paciente (dor, prurido, cor, espessura, relevo e elasticidade). Os itens includos foram pontuados numa escala politmica de 10 pontos, sendo 1(um) para cicatriz normal, e 10 para a pior cicatriz possvel.</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: seis meses</p> <p>Perda de seguimento: Noo houve</p> <p>Desfechos Primrios: Os pacientes tinham entre 20 e 60 anos, com preponderncia do sexo feminino em ambos os grupos. A durao mdia dos queloides foi de quatro meses, e a maioria dos pacientes tinha menos de dois queloides. A maioria dos pacientes, em ambos os grupos, tinha pele dos tipos 3 e 4 de Fitzpatrick. A pontuao POSAS mdia da linha de base no Grupo A foi $91 \pm 10,98$, e a pontuao POSAS mdia da linha de base no Grupo B foi de $90 \pm 10,85$.</p> <p>O escore POSAS aps 24 semanas foi de $26 \pm 11,91$ no Grupo A e $34 \pm 12,88$ no Grupo B. A eficcia do tratamento no Grupo A (bleomicina) foi de 82%, enquanto a eficcia do tratamento no Grupo B (acetnida de triancinolona) foi de 70%.</p> <p>Desfechos Secundrios: A eficcia noo foi significativamente associada idade, sexo, tipo</p>

	<p>de pele de Fitzpatrick, duração dos queloides ou pontuação POSAS basal.</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Dor no local da injeção foi relatada por todos os pacientes (100%) tratados com bleomicina. Hiperpigmentação estava presente em 70% e ulceração superficial em 27% dos pacientes do Grupo A. No Grupo B, atrofia cutânea foi observada em (70%) dos pacientes, hipopigmentação em (29%) e telangiectasias em (21%) dos pacientes.</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XXIV – Características do estudo MOURAD *et al.* (2015)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 12 meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia e Venerologia do Hospital Universitário de Tanta.</p> <p>País: Egito</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 50 participantes,</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 50 pacientes</p> <p>Idade: entre 3 e 70 anos. Grupo A: 3-70 anos (19,20 ± 16,12); Grupo B: 6-40 anos (21,68 ± 8,62)</p> <p>Sexo: 26 homens (14 grupos A, 12 grupos B), 24 mulheres (11 grupos A, 13 grupos B)</p> <p>Crítérios de inclusão: Pacientes com novas queloides ou não tratadas anteriormente (nos últimos seis meses)</p> <p>Crítérios de exclusão: Pacientes com infecção ativa, malignidade, condições de imunodeficiência, doenças que reagem adversamente ao frio (doença de Raynaud, crioglobulinemia e urticária fria), anormalidades na cicatrização de feridas, discrasia sanguínea e distúrbios sensoriais, diabetes mellitus e pacientes com expectativas irreais foram excluídos.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p>

	<p>Etiologia das cicatrizes: Acne (4), queimaduras (16), cirurgia (4), trauma (1) e vacinas (0).</p> <p>Localização das cicatrizes: No grupo A, as lesões eram no braço em três pacientes (12%) no braço, na axila em dois (8%), nas costas em 1(um) (4%), 1(um) paciente (4%) nas nádegas, 12 pacientes (48%) no tórax, dois pacientes (8%) na face, 1(um) paciente (4%) no joelho, dois pacientes (8%) no pescoço e 1(um) paciente (4%) no ombro. No grupo II, três pacientes (12%) no braço, cinco pacientes (20%) nas costas, 10 pacientes (40%) no tórax, 1(um) paciente (4%) na face, 1(um) paciente (4%) no joelho, dois pacientes (8%) no pescoço e três pacientes (12%) no ombro.</p>
<p>Intervenções</p>	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: Crioterapia spray. Grupo B: Crioterapia IL.</p> <p>Controle pré-intervenção: Realizadas controle fotográfico na linha de base, e mensalmente.</p> <p>Frequência das intervenções: 1(uma) vez a cada duas semanas, máximo 10 sessões para o grupo A, e seis sessões para o grupo B.</p> <p>Tempo do tratamento: seis meses.</p> <p>Crítérios de avaliação: Foi usada a escala de avaliação de Swada e Sone, SWADA & SONE (1990). A eficácia do tratamento foi categorizada em (0) indicando melhora excelente, (1–5) indicando melhora muito boa, (>5–10) indicando melhora boa e (>10) indicando melhora fraca ou nenhuma melhora.</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: seis meses após termo do tratamento</p> <p>Perda de seguimento: Não houve</p> <p>Desfechos Primários: Houve melhora no escore Swada e Sone, em ambos os grupos ao final do tratamento (p valor 50,001). Além disso, houve melhora maior na dureza dos queloides no grupo II que no grupo I, com</p>

	<p>menos sessões de tratamento necessárias (valor de $p = 0,007$)</p> <p>Desfechos Secundários: Não houve relação estatisticamente significativa entre a eficácia clínica do tratamento e a idade, sexo, causas e localização do queiloide dos pacientes estudados, enquanto houve correlação negativa estatisticamente significativa entre a duração do queiloide e a eficácia clínica do tratamento em ambos os grupos.</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Dor, edema, eritema, bolhas, infecção, cicatrização retardada e / ou hipopigmentação foram registrados</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XXV – Características do estudo NAIENI *et al.* (2006)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: Não há referência</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia da Universidade de Ciências Médicas Isfahan.</p> <p>País: Irã</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 45 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 45 pacientes: Grupo A: 23, Grupo B:22</p> <p>Idade: entre 15 e 30 anos. Grupo A: média 28, Grupo B: média 26,3.</p> <p>Sexo: 14 homens (seis grupo A, oito grupo B), 31 mulheres (17 grupo A, 14 grupo B)</p> <p>Critérios de inclusão: Pacientes com novas queloides ou não tratadas anteriormente (nos últimos seis meses).</p> <p>Critérios de exclusão: Pacientes gestantes e crianças menores de 15 anos foram excluídos.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides e Cicatrizes Hipertróficas</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Grupo A: 17 queloides e seis hipertróficas. Grupo B: 15 queloides e sete hipertróficas. Devido a: acne cinco, queimaduras três, cirurgia cinco, trauma cinco, vacinas dois, espontâneas dois e piercing 1(uma)</p> <p>Localização das cicatrizes: No grupo A: ombro e costas oito, pré-esternal cinco, supra púbica três e outros locais sete pacientes. Grupo B: pré-</p>

	esternal seis, costas seis, supra púbica dois, e outros locais oito.
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: Tatuagem de bleomicina (máximo 2 ml/cm³ em concentração de 1.5 UI/ml) com no máximo 10 UI por sessão); Grupo B: Crioterapia + TAC 40 mg/ml intralesional (sem ultrapassar 80 mg/ml numa sessão)</p> <p>Controle pré-intervenção: No início do estudo, cada paciente foi avaliado em relação a quatro aspectos clínicos: tamanho da lesão (mm²), sintomas (incluindo dor e / ou sensibilidade e / ou prurido) e cor e espessura da lesão (espessura máxima das lesões em milímetros, medidas pelo mesmo pesquisador em cada visita).</p> <p>Frequência das intervenções: Não há referência</p> <p>Tempo do tratamento: seis meses.</p> <p>Crítérios de avaliação: Ao final do estudo, a resposta terapêutica foi definida como redução da espessura da lesão em relação à espessura inicial. Foi utilizada a seguinte escala: nivelamento total = 100%; achatamento altamente significativo = $\geq 80\%$; achatamento significativo = 60% a 80%; e nivelamento favorável = $\geq 50\%$. Recorrência foi definido como aumento da espessura e / ou recorrência de quaisquer sintomas.</p>
Desfechos	<p>Tempo de seguimento: três meses após o termo de tratamento</p> <p>Perda de seguimento: Não foi relatado</p> <p>Desfechos Primários: No grupo A, 17 pacientes tinham queloides, e seis cicatrizes hipertróficas; no grupo B, 15 eram queloides e sete hipertróficas. Em ambos os grupos, a resposta terapêutica não dependeu da duração da doença, localização ou número de lesões. No grupo bleomicina, o tamanho da lesão não afetou a taxa de resolução ($p = 0,58$). No outro grupo, no entanto, lesões menores que</p>

	<p>100 mm² mostraram uma resposta significativamente melhor do que lesões maiores(p=0,007).</p> <p>A resposta terapêutica, em lesões menores que 100 mm², excedeu 88%, em ambos os grupos, mas, em lesões maiores, a resposta terapêutica à bleomicina foi significativamente melhor do que a crioterapia combinada com injeção de triancinolona (p = 0,03).</p> <p>Desfechos Secundários: Não relatado</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Os sintomas, incluindo prurido, dor e / ou sensibilidade, foram observados em 91% dos pacientes do grupo A e 77% dos do grupo B. A complicação comum da tatuagem de bleomicina foi a hiperpigmentação, observada em 75% dos pacientes. Essa complicação não foi observada no grupo B. As complicações mais comuns no grupo B foram telangiectasias (20%) e hipopigmentação (18%), que não foram observadas no grupo A. Após o tratamento, os sintomas desapareceram em 69% dos pacientes do grupo A e 49% daqueles no grupo A grupo B. Todos os pacientes foram acompanhados por três meses, sem recorrência em nenhum dos grupos.</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XXVI – Características do estudo PHILLIPS *et al.* (1996)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: três meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia da Escola de Medicina da Universidade de Boston</p> <p>País: USA</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 20 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 20 pacientes</p> <p>Idade: Idade média 33,3 anos</p> <p>Sexo: nove Homens (Grupo A 4, grupo B 5), 11 Mulheres (Grupo A 6, Grupo B 5)</p> <p>Crítérios de inclusão: Não há referência</p> <p>Crítérios de exclusão: Não há referência</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides e Hipertróficas</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não há referência</p> <p>Localização das cicatrizes: Não há referência</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: curativo oclusivo de hidrocoloide (HCD), Grupo B: Hidratante</p> <p>Controle pré-intervenção: Na avaliação inicial, o tamanho e o volume da cicatriz foram medidos com material odontológico de alginato fast set (Health Co. Products, Westborough, MA). As fotos foram tiradas e a cor e a textura da cicatriz foram registradas. Os dois grupos diferiram significativamente na linha de base na uniformidade da elevação da cicatriz ($p < 0,051$).</p>

	<p>Todas as outras variáveis da linha de base foram semelhantes para os dois grupos.</p> <p>Frequência das intervenções: Para os pacientes alocados no HCD, o curativo era aplicado e deixado no local por até sete dias. O curativo só era substituído se fosse deslocado. O hidratante foi aplicado uma vez ao dia. Os pacientes foram monitorados nos dias 0, 14, 28 e 56 e, posteriormente, 1(um) mês após a última troca de curativo. Na última visita, a aparência da ferida foi novamente registrada e as fotos foram tiradas. As avaliações foram realizadas por um médico que desconhecia o tratamento anterior do paciente.</p> <p>Tempo do tratamento: dois meses</p> <p>Crterios de avaliao: Pigmentao da cicatriz, vascularizao, flexibilidade e elevao.</p> <p>Os sintomas do paciente e a facilidade de uso foram medidos usando escalas visuais analgicas, assim como as cicatrizes tambm foram avaliadas usando a escala de Vancouver (VSS).</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: trs meses</p> <p>Perda de seguimento: No relatado</p> <p>Desfechos Primrios: A pigmentao da cicatriz, a elevao mdia e a elevao mnima permaneceram paralelas e no foram afetadas pelos dois tratamentos ao longo do tempo. Durante as segundas quatro semanas de tratamento, a flexibilidade da cicatriz, em ambos os grupos, comeou a aumentar paralelamente (a <0,05), e a elevao e a vascularizao mximas diminuíram para as cicatrizes tratadas com DuoDerm Extrafino, mas no para aquelas vestidas com Creme Eucerin (a <0,47 e 0,23, respectivamente).</p> <p>Desfechos Secundrios: A coceira da cicatriz diminuiu gradualmente, ao longo do tratamento, em resposta ao DuoDerm Extra Fino, enquanto diminuiu inicialmente em resposta ao Creme</p>

	<p>Eucerin, depois estabilizou perto dos valores iniciais. A dor na cicatriz diminuiu durante as primeiras duas semanas de tratamento, depois estabilizou em valores inferiores a 1(um) para ambos os grupos. O edema da cicatriz aumentou ligeiramente após as duas semanas seguintes de tratamento, para ambos os grupos, enquanto o eritema diminuiu para as cicatrizes curadas com o curativo hidrocoloide e permaneceu variável para as cicatrizes curadas com o creme.</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Um total de quatro eventos adversos foram relatados durante o estudo. Três ocorreram em pacientes em uso de DuoDerm Extrafino (aparecimento de pústulas ao redor da cicatriz queiloide; aparecimento de comedões ao redor da cicatriz; eritema ao redor da cicatriz) e um no grupo Eucerin: aumento do prurido.</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XXVII – Características do estudo PRUKSAPONG *et al.*
(2017)

<p>Métodos</p>	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 15 meses</p> <p>Protocolo do estudo: TRTC</p> <p>Registro do trabalho: TCTR20150811002</p>
<p>Participantes</p>	<p>Local do estudo: Divisão De Cirurgia Plástica e Reconstructiva, do Hospital Escola Phramongkutklao, Bangkok</p> <p>País: Tailândia</p> <p>Número de Participantes no início do estudo: 25 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 25 pacientes</p> <p>Idade: 18 a 49 anos, média 26,40 ± 6,98 anos</p> <p>Sexo: Mulheres 10 (40%), Homens 15 (60%)</p> <p>Critérios de inclusão: idade superior a 18 anos, ter pelo menos duas cicatrizes ou uma com mais de 10 cm de comprimento e apresentar cicatrizes inestéticas que exigiam tratamento ou excisão.</p> <p>Critérios de exclusão: alergia à toxina botulínica ou lidocaína, gravidez ou amamentação, ter recebido injeção de toxina botulínica em até seis meses, condições clínicas indesejáveis e uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Piercing 10, Cirurgia cinco.</p> <p>Localização das cicatrizes: Lóbulo de orelha 10, Parede torácica duas, Extremidades três.</p>

<p>Intervenções</p>	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: Excisão + Toxina botulínica IL 1,5 UI/ ml, Grupo B: Excisão + Triancinolona IL 10 mg/ml</p> <p>Controle pré-intervenção: Na linha de base, sete dias, 14 dias, 30 dias e três meses.</p> <p>Frequência das intervenções: Grupo A: sete dias após cirurgia: 1(uma) dose; Grupo B: sete dias após cirurgia, e a cada 30 dias (total quatro sessões)</p> <p>Tempo do tratamento: Grupo A: sessão única, Grupo B: três meses</p> <p>Crítérios de avaliação: Escala de Vancouver (VSS)</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: seis meses</p> <p>Perda de seguimento: Não houve</p> <p>Desfechos Primários: Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada na média do VSS pré-operatório entre os dois grupos ($9,22 \pm 2,39$). Houve melhora do VSS, em ambos os grupos após as injeções no 1º, 3º e 6º mês. No acompanhamento de 1 e 3 meses, o VSS médio no grupo de toxina foi melhor que o grupo de controle. No acompanhamento de seis meses, a média do VSS no grupo controle ($3,89 \pm 1,76$) foi melhor do que no grupo toxina ($5,11 \pm 0,93$)</p> <p>Desfechos Secundários: Não relatado</p> <p>Complicações/Efeitos colaterais: Não relatado</p>
<p>Notas</p>	<p>Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.</p>

Quadro XXVIII – Características do estudo SAKI *et al.* (2019)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: Não há</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Registrado no ensaio clínico iraniano.</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia, Hospital Faghihi, Shiraz.</p> <p>Pais: Irã</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 15 pacientes, duas cicatrizes por paciente</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 15 pacientes, 30 cicatrizes</p> <p>Idade: Média de 31,53 ± 12,58</p> <p>Sexo: Homens: 1, Mulheres: 14</p> <p>Critérios de inclusão: Idade entre 18 e 70 anos, com pelo menos duas cicatrizes com duração inferior a dois anos.</p> <p>Critérios de exclusão: Pacientes com evidência de qualquer infecção (na área da cicatriz ou próximo a ela), aqueles com histórico de problemas cardiovasculares, mulheres grávidas e pacientes com histórico de tratamento prévio com qualquer injeção intralesional.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não relatado</p> <p>Localização das cicatrizes: Não relatado</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: TAC IL 20 mg/ml. Grupo B: Verapamil 2,5 mg/ml, 1,5 ml em cada sessão</p>

	<p>Controle pré-intervenção: Preenchimento de ficha com parâmetros demográficos</p> <p>Frequência das intervenções: a cada três semanas, total 8 sessões, precedidas de sessão de Crioterapia (20 segs.)</p> <p>Tempo do tratamento: seis meses</p> <p>Crítérios de avaliação: Escala de Vancouver (VSS). A altura da cicatriz foi medida com precisão com uma régua em milímetros. A vascularização e a pigmentação da cicatriz foram avaliadas por inspeção visual. A flexibilidade da cicatriz foi avaliada subjetivamente por palpação</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: 1(um) ano</p> <p>Perda de seguimento: Não houve</p> <p>Desfechos Primários: No início do estudo, não houve diferença significativa nos parâmetros dos dois grupos ($P > 0,05$). Em ambos os grupos de estudo, houve uma redução na altura e flexibilidade ao final do estudo. Uma melhora estatisticamente melhor na altura e flexibilidade foi observada no grupo que recebeu triancinolona em comparação com o grupo que recebeu verapamilo ($P < 0,001$).</p> <p>Desfechos Secundários: Em relação à vascularização e pigmentação não foi observada uma alteração desejada com nenhum dos medicamentos. A vascularização da cicatriz piorou em uma de 15 cicatrizes no grupo da triancinolona. Doze das 15 cicatrizes de ambos os grupos apresentavam pigmentação normal no início do estudo. Após 24 semanas, 1(uma) em cada 3 cicatrizes hiperpigmentadas no grupo do verapamilo recuperou a pigmentação normal, enquanto as outras duas cicatrizes permaneceram hiperpigmentadas. Nenhuma diferença significativa foi detectada na vascularização e pigmentação nos dois grupos ($P > 0,05$).</p>

	Complicações/ Efeitos colaterais: Não relatados
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XXIX – Características do estudo SALEEM *et al.* (2017)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: oito meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de Dermatologia, Mayo Hospital Unidade II, King Edward Medical University, Lahore.</p> <p>País: Paquistão</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 100 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 100 pacientes</p> <p>Idade: 20 a 45 anos Grupo A: média 30,82 ± 8,20, Grupo B: 32,46 ± 6,85 anos</p> <p>Sexo: Homens 57(57%), Mulheres 43(43%)</p> <p>Critérios de inclusão: Queloides com duração inferior há cinco anos, entre 1 a 5 cm</p> <p>Critérios de exclusão: Gestantes, lactantes, pacientes com doenças como acromegalia, diabetes mellitus e doença cardíaca congestiva, pacientes em uso de retinoides sistêmicos e esteroides anabolizantes foram excluídos.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não relatado</p> <p>Localização das cicatrizes: Não relatado</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: 5-FU IL 50 mg/ml (0,9ml) + TAC IL 40 mg/ml (0,1ml) Grupo B: TAC IL 40 mg/ml (0,1ml).</p> <p>Controle pré-intervenção: Controle fotográfico na linha de base</p>

	<p>Frequência das intervenções: Grupo A-B: A cada quatro semanas, por 12 semanas</p> <p>Tempo do tratamento: 12 semanas</p> <p>Crítérios de avaliação: Escala de Vancouver (VSS)</p>
Desfechos	<p>Tempo de seguimento: oito meses</p> <p>Perda de seguimento: Não houve</p> <p>Desfechos Primários: No grupo A, o Vancouver Scar Score médio foi 11,16 antes e 3,14 após o tratamento ($p = 0,001$), enquanto no grupo B, o Vancouver Scar Score médio foi de 9,80 antes e 4,82 após o tratamento ($p = 0,001$). 5-FU + TCA foi eficaz em 98% dos casos (grupo A) e o TCA sozinho em 62% dos casos (grupo B)</p> <p>Desfechos Secundários: Não relatado</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Nenhuma recidiva da cicatriz quelóide foi observada em nenhum paciente. Exceto a dor no momento da injeção, nenhum efeito adverso sério foi observado em nenhum dos grupos.</p>
Notas	<p>Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.</p>

Quadro XXX – Características do estudo SHAARAWY *et al.* (2015)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: seis meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Departamento de dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Cairo</p> <p>País: Egito</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 24 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 24 pacientes</p> <p>Idade: 10 a 53 (média 29,29 ± 11,79). Grupo A: idade média de 32,42 ± 13,24, Grupo B: idade média de 26,17 ± 9,70</p> <p>Sexo: 24 Mulheres</p> <p>Crítérios de inclusão: Não relatados</p> <p>Crítérios de exclusão: Não relatados</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não relatado</p> <p>Localização das cicatrizes: Não relatado</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: Triancinolona (TAC) IL 10 mg/ml; Grupo B: Toxina Botulínica (BTA) IL 5 UI / ml</p> <p>Controle pré-intervenção: As fotografias foram tiradas antes do tratamento e sete meses (final do tratamento) após o início do nosso protocolo de tratamento.</p>

	<p>Frequência das intervenções: Grupo A: a cada quatro semanas, seis sessões, Grupo B: a cada oito semanas, três sessões</p> <p>Tempo do tratamento: seis meses</p> <p>Crítérios de avaliação: Foram documentados parâmetros objetivos (dureza, elevação e vermelhidão) e queixas subjetivas (coceira, dor e sensibilidade) em uma escala de 0 (nenhum) a 3 (máximo), 16 com a pontuação 0 revelando o mínimo reclamação e pontuação 3 revelando reclamação máxima. A satisfação do paciente também foi avaliada como insatisfeita, satisfeita e muito satisfeita, e quaisquer efeitos colaterais foram relatados.</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: sete meses</p> <p>Perda de seguimento: Não houve</p> <p>Desfechos Primários: Houve uma diminuição significativa no volume das lesões em todos os pacientes sete meses, após o tratamento em comparação com a linha de base ($P < 0,01$), com uma redução de volume de 82,7% e 79,2%, respectivamente, em ambos os grupos. Houve diferença não significativa nos dois grupos quanto à avaliação clínica após o tratamento. Um amolecimento significativo das lesões <i>versus</i> linha de base foi observado, em todos os pacientes, nas visitas de acompanhamento após o 7º mês ($P < 0,01$), com melhora estatisticamente significativa no amolecimento no grupo A ($P < 0,01$). Houve uma diminuição significativa na altura das lesões e na pontuação de vermelhidão no 7º mês, em todos os pacientes, em comparação com a linha de base ($P < 0,01$), sem diferença significativa entre os dois grupos. Todos os pacientes mencionaram uma redução significativa de suas queixas subjetivas a partir de dois meses após o tratamento ($P < 0,01$); no entanto, esses sintomas subjetivos melhoraram mais significativamente no grupo B.</p> <p>Desfechos Secundários: Seis (50%) dos pacientes do grupo A estavam muito satisfeitos,</p>

	<p>cinco (42%) deles estavam satisfeitos e apenas um (8%) estava insatisfeito com seus resultados, enquanto nove (75%) dos pacientes do grupo B ficaram muito satisfeitos e três (25%) deles ficaram satisfeitos com os resultados.</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: O tratamento com IL em ambos os grupos foi geralmente bem tolerado por todos os pacientes. Dor ou desconforto leve, durante e poucas horas após o procedimento, foi relatado. A infecção não foi relatada. Atrofia cutânea e telangiectasias foram evidentes em três pacientes (25%) dos que receberam o esteroide IL durante o período de seguimento.</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XXXI – Características do estudo SHANTHI *et al.* (2008)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 1(um) ano</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Ambulatório do Departamento de Cirurgia Plástica e Reconstructiva, Christian Medical College, Vellore.</p> <p>País: Índia</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 72 pacientes, 34 no Grupo A e 38 no Grupo B</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 54 pacientes, 27 em cada grupo</p> <p>Idade: Grupo A: média de 26 anos, Grupo B: média de 20 anos</p> <p>Sexo: Igual proporção para Homens e Mulheres</p> <p>Crítérios de inclusão: Entre 10 e 50 anos; pelo menos uma cicatriz hipertrófica ou queloide; tamanho da cicatriz maior que 2 a 10 cm e menor que cinco anos de duração; causa da cicatriz: queimaduras com ácido, trauma ou cirurgia; picada de inseto ou acne</p> <p>Crítérios de exclusão: História familiar de queloide; pele com pigmentação escura, gravidez ou lactação; pacientes com doenças sistêmicas como diabetes mellitus, transtorno mental, câncer e doenças cardíacas; e pacientes que residem fora da cidade.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides e Hipertróficas</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Grupo A: acne nove, piercing na orelha quatro, trauma 11, cirurgia dois, vacina 1(um); Grupo B: acne nove,</p>

	<p>piercing na orelha sete, trauma sete, cirurgia quatro, vacina 0</p> <p>Localização das cicatrizes: Grupo A: Face/Pescoço quatro, lóbulo de orelha dois, Pré-esternal quatro, Abdômen/tórax quatro, Membros Superiores 10, Membros Inferiores três; Grupo B: Face/Pescoço dois, lóbulo de orelha sete, Pré-esternal oito, Abdômen/tórax dois, Membros Superiores cinco, Membros Inferiores dois.</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: Verapamil 1 ml (2,5 mg/ml, Grupo B: TAC 40 mg/ml</p> <p>Controle pré-intervenção: Controle fotográfico e preenchimento de ficha do paciente na linha de base e em cada retorno.</p> <p>Frequência das intervenções: Uma sessão a cada três semanas</p> <p>Tempo do tratamento: seis meses</p> <p>Crítérios de avaliação: Escala de Vancouver (VSS) modificada e, além disso, o comprimento, largura e altura da cicatriz também foram medidos em uma escala centimétrica.</p>
Desfechos	<p>Tempo de seguimento: 1(um) ano</p> <p>Perda de seguimento: Sete no grupo do verapamil e 11 no grupo da triancinolona foram perdidos para acompanhamento.</p> <p>Desfechos Primários: Para os parâmetros da escala de Vancouver, em ambos os grupos de estudo houve redução da vascularização, flexibilidade e altura a cada três semanas. Esta redução foi mantida em 52 semanas em cada grupo de estudo. Uma alteração desejada na pigmentação não foi observada com nenhum dos dois medicamentos. De fato, com a triancinolona, hiperpigmentação ou hipopigmentação foram observadas em 25% dos pacientes. Houve redução da largura e altura da cicatriz a cada três semanas em ambos os grupos. O comprimento da cicatriz não</p>

	<p>apresentou alteração significativa em ambos os grupos</p> <p>Desfechos Secundários: Não relatados</p> <p>Complicações/Efeitos colaterais: Reações adversas medicamentosas foram experimentadas por pacientes em ambos os grupos de estudo. Hipopigmentação, ciclos menstruais irregulares e sudorese profusa foram complicações observadas com triancinolona.</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XXXII – Características do estudo SRIVASTAVA *et al.*
(2017)

<p>Métodos</p>	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: sete meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
<p>Participantes</p>	<p>Local do estudo: Departamentos de Cirurgia Plástica e Dermatologia, Sawai Man Singh Medical College e Hospital, Universidade de Ciências da Saúde de Rajasthan, Jaipur.</p> <p>País: Índia.</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 60 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 60 pacientes, três grupos de 20 cada, (1(uma) cicatriz por cada)</p> <p>Idade: 18 a 56 anos Grupo A: 26,35 ± 6,11, Grupo B: 27,55 ± 8,54, Grupo C: 29,9 ± 10,19.</p> <p>Sexo: Homens: 26, Mulheres: 34. Grupo A: Homens oito, Mulheres 12; Grupo B: Homens 10, Mulheres 10; Grupo C: Homens oito, Mulheres 12.</p> <p>Critérios de inclusão: Pacientes entre 18 e 60 anos, com queloides de 1 a 10 cm e duração maior do que seis meses.</p> <p>Critérios de exclusão: Cicatrizes Hipertróficas, grávidas ou planejando engravidar. Pacientes que receberam tratamento para o mesmo queloide nos últimos 12 meses e aqueles que tinham inflamação ativa, infecção ou úlcera dentro ou ao redor do queloide não foram incluídos. Pacientes imunossuprimidos, pacientes com doenças inflamatórias crônicas e aqueles com história de insuficiência renal ou hepática.</p>

	<p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Infecciosa 37, traumática 16, espontânea sete. Grupo A: infecciosa 12, traumática seis, espontânea dois; Grupo B: infecciosa 11, traumática cinco, espontânea quatro; Grupo C: infecciosa 14, traumática cinco, espontânea 1(um).</p> <p>Localização das cicatrizes: Pré-esternal 32, tronco 14, extremidades 10, face quatro. Grupo A: Pré-esternal 11, tronco cinco, extremidades três, face 1(uma); Grupo B: Pré-esternal 12, tronco dois, extremidades quatro, face dois; Grupo B: Pré-esternal nove, tronco sete, extremidades três, face 1(uma).</p>
<p>Intervenções</p>	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: TAC IL 40 mg/ml, Grupo B: 5-FU 50 mg/ml, Grupo C: TAC IL 40 mg/ml + 5-FU 50 mg/ml (proporção 1:9)</p> <p>Controle pré-intervenção: Todos os pacientes foram avaliados, antes de cada injeção e uma avaliação final foi realizada 30 semanas, após a primeira dose. Todas as avaliações foram feitas por dois observadores independentes que desconheciam os grupos de tratamento. A avaliação foi feita de forma objetiva por meio do VSS e subjetivamente por meio da avaliação da dor e do prurido.</p> <p>Frequência das intervenções: A cada três semanas, por até 24 semanas (máximo 2 ml / sessão)</p> <p>Tempo do tratamento: seis meses</p> <p>Crítérios de avaliação: Escala de Vancouver (VSS) Para VSS, a altura do queloide foi medida com compassos; a flexibilidade foi avaliada por palpação; a vascularidade foi avaliada por inspeção visual; e a pigmentação foi pontuada após o branqueamento e comparada com a pele circundante. O branqueamento foi obtido usando um pedaço de folha de plástico transparente. Dor e prurido foram pontuados em uma escala de três pontos da seguinte forma: 0</p>

	= sem dor / prurido; 1 = leve; 2 = moderado; e 3 = dor intensa / prurido.
Desfechos	<p>Tempo de seguimento: 30 semanas</p> <p>Perda de seguimento: Não houve</p> <p>Desfechos Primários: Não houve diferença significativa nos escores de pré-injeção de base de dor e prurido e todos os quatro parâmetros de VSS. Houve uma redução na altura, vascularidade, flexibilidade e pigmentação em cada avaliação sucessiva em todos os três grupos, que foi mantida até a avaliação final. 5FU teve as menores curvas de sobrevida para altura, TAC para vascularidade e TAC + 5-FU para flexibilidade e pigmentação. Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de redução da vascularização e flexibilidade foram observadas após a sexta semana, enquanto as de altura e pigmentação foram observadas após a terceira semana. Em relação à altura, vascularidade e flexibilidade foi mais rápida com o grupo 5FU, TAC e TAC + 5-FU, respectivamente, o que foi estatisticamente significativo. A diminuição da pigmentação foi observada mais rapidamente com TAC + 5-FU que com drogas individuais, o que foi altamente significativo.</p> <p>Desfechos Secundários: Dor e prurido foram reduzidos de forma consistente a cada avaliação sucessiva em todos os grupos. A diferença na redução da dor entre os três grupos não foi significativa. A redução do prurido, no entanto foi significativamente mais rápida com 5-FU que com os outros grupos.</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Telangiectasias e atrofia cutânea foram observadas com mais frequência no grupo TAC. A ulceração da pele era um problema comum no grupo 5-FU</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XXXIII – Características do estudo SRIVASTAVA *et al.* (2018)

<p>Métodos</p>	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 11 meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
<p>Participantes</p>	<p>Local do estudo: Departamento de Cirurgia Plástica, Sawai Man Singh Medical College e Hospital, Rajasthan University of Health Sciences, Jaipur.</p> <p>País: Índia.</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 60 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 60 pacientes, 20 em cada grupo</p> <p>Idade: 12 a 48 anos. Grupo A: 32,65 ± 9,74; Grupo B: 30,45 ± 9,33; Grupo C: 29,45 ± 8,24.</p> <p>Sexo: Homens 29, Mulheres 31; Grupo A: Homens nove, Mulheres 11; Grupo B: Homens 11, Mulheres nove; Grupo A: Homens nove, Mulheres 11.</p> <p>Critérios de inclusão: Maior que 12 anos e menor que 50 anos com queloides de tamanho 0,5 cm a 5 cm na maior dimensão e com duração >6 meses e <2 anos.</p> <p>Critérios de exclusão: Mulheres que estavam grávidas ou planejando engravidar. Pacientes que receberam tratamento anterior para o mesmo queleide nos últimos 12 meses.</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Infecciosas 17, traumáticas 18, Queimaduras 15, Cirurgia 10</p>

	<p>Localização das cicatrizes: Grupo A: Pré-esternal sete, tronco quatro, Extremidades cinco, Face quatro; Grupo B: Pré-esternal oito, Tronco seis, Extremidades quatro, Face dois; Grupo C: Pré-esternal nove, Tronco quatro, Extremidades quatro, Face três.</p>
<p>Intervenções</p>	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: <i>Laser</i> de CO2 25 pontos/cm² e energia de 30-50 mil joules, Grupo B: TAC IL 40 mg/ml; Grupo C: Verapamil IL 2,5 mg/ml</p> <p>Controle pré-intervenção: linha de base e controle fotográfico, e VSS em cada controle</p> <p>Frequência das intervenções: Grupos A-B-C: a cada três semanas por 24 semanas. Nos grupos B-C foi administrada no máximo 2 ml por sessão.</p> <p>Tempo do tratamento: seis meses</p> <p>Crterios de avaliação: Escala de Vancouver (VSS) e controle fotográfico. Para o VSS, a altura do queuloide foi medida com paquímetro; flexibilidade era avaliada por palpação; a vascularidade foi avaliada por inspeção visual; e a pigmentação foi avaliada após o branqueamento e comparando-a com a pele circundante. O branqueamento foi realizado com um pedaço de folha de plástico transparente até que ocorresse o achatamento da cicatriz (VSS <2).</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: seis meses</p> <p>Perda de seguimento: Não houve</p> <p>Desfechos Primários: Houve redução da altura, vascularidade, flexibilidade e pigmentação a cada avaliação sucessiva nos três grupos e isso foi mantido até a avaliação final. A pigmentação da cicatriz foi o parâmetro que não se resolveu em nenhum dos tratamentos grupos. A taxa mais rápida de melhora na cicatriz foi observada na triancinolona; no entanto a diferença na taxa de pigmentação com todos os três agentes não foi estatisticamente significativa.</p>

	<p>Desfechos Secundários: Dor e prurido foram aliviados em todos os três grupos após duas a três configurações de tratamento.</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Efeitos adversos menores foram observados nos grupos triancinolona e laser. O grupo verapamilo não apresentou nenhum efeito adverso. A carbonização foi observada no grupo de laser, enquanto a dor no momento da injeção foi observada no grupo de triancinolona.</p>
Notas	Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.

Quadro XXXIV – Características do estudo WANG *et al.* (2018)

<p>Métodos</p>	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: 13 meses</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
<p>Participantes</p>	<p>Local do estudo: Centro de Medicina por Ondas de Choque e Engenharia de Tecidos, Departamento de Cirurgia Ortopédica / Medicina Esportiva, Hospital Memorial Kaohsiung Chang Gung e Faculdade de Medicina da Universidade Chang Gung, Kaohsiung</p> <p>País: Taiwan</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 39 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 39 pacientes: 22 grupo A; 17 Grupo B.</p> <p>Idade: 18 a 58 anos. Grupo A: 18 - 50anos (35,96 ± 14,55); Grupo B: 18 a 58 anos (30 ± 10,3)</p> <p>Sexo: Não há relato</p> <p>Critérios de inclusão: cicatrizes queloides maiores que 1,0 cm ao exame clínico.</p> <p>Critérios de exclusão: pacientes com arritmia cardíaca ou marca-passo, gravidez, imaturidade esquelética, pacientes com malignidade e pacientes com baixa adesão e falta de dados completos de acompanhamento</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Grupo A: Cirurgia 11, Trauma 11, Infecção 0, idiopática 0; Grupo B: Cirurgia 10, Trauma seis, Infecção 1(uma), idiopática 0.</p>

	<p>Localização das cicatrizes: Grupo A: Extremidades à direita 13, esquerda nove; Grupo B: Extremidades à direita oito, esquerda nove.</p>
<p>Intervenções</p>	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: Ondas de Choque (ESWT) com um mínimo de 500 impulsos no ajuste de energia E2 (equivalente a 0,11 mJ / mm² de densidade de fluxo de energia) a uma taxa de quatro choques por segundo. A área de tratamento foi calculada estendendo-se o perímetro real da lesão por 1,0 cm em todas as direções. Grupo B: Esteróide (TAC) IL 10 mg/ml.</p> <p>Controle pré-intervenção: As avaliações de pré-tratamento incluíram uma história completa e exame físico, avaliação do tamanho, forma e altura das lesões queloides.</p> <p>Frequência das intervenções: Grupo A: três sessões em seis semanas; Grupo B: 1(uma) sessão a cada duas semanas, no total de três sessões em seis semanas.</p> <p>Tempo do tratamento: 45 dias</p> <p>Crterios de avaliação: As avaliações incluíram avaliação clínica da aparência do queleide com foto documentação, resultados funcionais para score de dor, coceira, alteração eritematosa, escala do paciente POSAS e escala do observador POSAS, perfusão de fluxo sanguíneo focal e biópsia para exame histopatológico e análise imunohistoquímica. A gravidade dos sintomas, como dor, prurido e alterações eritematosas, se houver, foi graduada de 0 a 3 com 0 para nenhum sintoma e 3 para sintomas graves. A perfusão do fluxo sanguíneo local foi medida usando o Peri-Scan PIM II Laser Doppler Perfusion Imager (Perimed AB, Estocolmo, Suécia). A varredura de perfusão do fluxo sanguíneo local foi repetida em cada acompanhamento. A biópsia foi realizada no local da lesão mais proeminente, incluindo borda da pele normal, usando um punch de biópsia de pele (Miltex Inc., York, PA) antes e</p>

	<p>após o tratamento. As amostras de biópsia foram submetidas a exame histopatológico com coloração de hematoxilina-eosina (H-E) e análise imunohistoquímica incluindo coloração de Tricrômico de Masson.</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: 6, 12, 24 e 48 semanas após último tratamento</p> <p>Perda de seguimento: Não houve</p> <p>Desfechos Primários: Ambos os grupos apresentaram melhora significativa na aparência das cicatrizes queloides com menos descoloração, mais macias e com consistência achatada. Houve uma redução significativa na altura do queleide, após o tratamento em ambos os grupos, mas o volume de queleide não teve diferença significativa entre os dois grupos. Ambos os grupos apresentaram resultados comparáveis, sem diferença significativa na escala POSAS do paciente e na escala POSAS do observador entre os dois grupos (p50,06)</p> <p>Desfechos Secundários: Na histopatologia, ambos os grupos mostraram atividade celular comparável, proliferação celular, concentração celular e apoptose celular. Ambos os grupos ESWT e esteroides mostraram perfusão do fluxo sanguíneo comparável, sem diferença significativa entre os dois grupos (p 5 0,540, 0,237) antes e após o tratamento. O conteúdo de colágeno na análise imunohistoquímica, incluindo coloração com Tricrômico de Masson e fibras de colágeno tipos I, II, III, X para o conteúdo de colágeno total apresentaram diminuições significativas nas fibras de colágeno tipo I, tipo III e coloração do Tricrômico de Masson e aumentos na MMP-13 foram observadas após ESWT em comparação com a injeção de esteroide.</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Não relatado</p>
<p>Notas</p>	<p>Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.</p>

Quadro XXXV – Características do estudo ZAMANIAN *et al.* (2017)

Métodos	<p>Tipo de estudo: Estudo Clínico Randomizado</p> <p>Duração do estudo: Não relatado</p> <p>Protocolo do estudo: Não há</p> <p>Registro do trabalho: Não há</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Hospital Akram, Universidade de Ciências Médicas do Irã, Teerã.</p> <p>País: Irã</p> <p>Número de participantes no início do estudo: 50 pacientes</p> <p>Número de participantes no final do estudo: 50 pacientes, 25 em cada grupo</p> <p>Idade: média Grupo A: 34,44 ± 13,38 anos, e Grupo B: 31,28 ± 11,18 anos</p> <p>Sexo: Sem informações</p> <p>Crítérios de inclusão: idade entre 8 e 60 anos, pelo menos um HSC ou queiloide, tamanho da cicatriz entre 2 a 10 cm, e causados por diferentes motivos como queimaduras, trauma ou cirurgia.</p> <p>Crítérios de exclusão: história familiar de queiloide, pele com pigmentação escura, gravidez ou lactação, bem como pacientes com doenças sistêmicas como diabetes mellitus, transtorno mental, câncer e doenças cardíacas</p> <p>Tipos de cicatrizes: Queloides e Hipertróficas</p> <p>Etiologia das cicatrizes: Não relatado</p> <p>Localização das cicatrizes: Não relatado</p>
Intervenções	<p>Tipo de intervenção: Grupo A: TAC 20 mg/ ml IL, Grupo B: Verapamilo 2,5 mg/ml IL</p>

	<p>Controle pré-intervenção: Linha de base fotográfico e escala de VSS.</p> <p>Frequência das intervenções: A cada três semanas</p> <p>Tempo do tratamento: por três meses</p> <p>Critérios de avaliação: Escala de Vancouver (VSS), e o nível de satisfação dos pacientes também foi escalado de 1+ a 3+; uma escala mais alta indicou maior nível de satisfação</p>
<p>Desfechos</p>	<p>Tempo de seguimento: Não relatado</p> <p>Perda de seguimento: Não Houve</p> <p>Desfechos Primários: Em relação às mudanças nos parâmetros das lesões incluindo a altura da lesão, bem como os escores de eritema, pigmentação e flexibilidade dentro do tempo de seguimento, embora tenha sido revelada tendência de queda em todos os parâmetros em ambos os grupos, nenhuma diferença foi encontrada na tendência das mudanças de parâmetros entre os dois grupos</p> <p>Desfechos Secundários: O nível de satisfação mostrou-se maior no grupo triancinolona do que no grupo verapamilo (pontuação média de satisfação: $2,28 \pm 0,68$ versus $1,88 \pm 0,60$, $P = 0,036$).</p> <p>Complicações/ Efeitos colaterais: Em relação às complicações relacionadas ao medicamento, um caso de atrofia foi relatado no grupo da triancinolona, porém não no grupo do verapamilo.</p>
<p>Notas</p>	<p>Foram solicitadas maiores informações aos autores, porém não houve resposta.</p>

Quadro XXXVI - Trabalhos excluídos com justificativa.

ESTUDO	AUTOR	ANO	JUSTIFICATIVA	
1	Comparison of single intra operative versus an intra operative and two post operative injections of the triamcinolone after wedge excision of keloids of helix	Bashir et al.	2015	Sem informações para meta-análise
2	Intralesional cryotherapy versus excision and corticosteroids or brachytherapy for keloid treatment: study protocol for a randomised controlled trial	Bijlard et al.	2018	Sem informações para meta-análise
3	A Randomized, Single-Blind Trial of Clobetasol Propionate 0.05% Cream Under Silicone Dressing Occlusion Versus Intra-Lesional Triamcinolone for Treatment of Keloid	Nor et al.	2017	Sem informações para meta-análise
4	The Treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color	Payapvipapong et al	2015	Sem informações para meta-análise
5	Therapeutic Efficacy of Intralesional Steroid With Carbon Dioxide Laser Versus With Cryotherapy in Treatment of Keloids: A Randomized Controlled Trial.	Behera et al.	2016	Sem informações para meta-análise
6	An open, randomized, controlled, comparative study of the combined effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids.	Kok et al.	2015	Sem informações para meta-análise
7	Evaluating the tolerability and efficacy of etanercept compared to triamcinolone acetonide for the intralesional to treatment of keloids.	Berman et al.	2008	Sem informações para meta-análise
8	Role of liquid nitrogen alone compared with combination of liquid nitrogen and intralesional triamcinolone acetonide in treatment of small keloids	Sharma et al.	2007	Sem informações para meta-análise
9	A prospective placebo-controlled study on the efficacy of onion extract in silicone derivative gel for the prevention of hypertrophic scar and keloid in median wound in pediatric patients	Wananukul et al.	2013	Sem informações para meta-análise Escala diferente
10	A comparative study of various modalities in the treatment of keloids	Aggarwal et al.	2018	Sem informações para meta-análise
11	Verapamil is less Effective than Triamcinolone for Prevention of Keloid Scar Recurrence After Excision in a Randomized Controlled Trial	Danielsen et al.	2016	Sem informações para meta-análise
12	Comparison of the Efficacy of Intralesional Triamcinolone Acetonide and 5-Fluorouracil Tattooing for the Treatment of Keloids	Sadeghinia et al.	2012	Sem informações para meta-análise
13	Effects of Combined Intralesional 5-Fluorouracil and Topical Silicone in Prevention of Keloids: A Double Blind Randomized Clinical Trial Study	Hatampour et al.	2011	Sem informações para meta-análise
14	A Comparartive Study Evaluating the Tolerability and Efficacy of Two Topical Therapies for the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars	Peres et al.	2010	Sem informações para meta-análise
15	Comparasion between the Efficacy of Intra-lesional Triaamcinolone and combination of Triamcinolone with 5-Fluorouracil in the treatment of Keloid and Hypertrophic Scars	Ali et al.	2016	Sem informações para meta-análise

Quadro XXXVII - Trabalhos excluídos com justificativa.

ESTUDO	AUTOR	ANO	JUSTIFICATIVA	
16	Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments.	Manuskiatti et al.	2002	Sem informações para meta-análise
17	Silicone versus Nonsilicone Gel Dressings: A Controlled Trial	iana de Oliveira et al.	2001	Sem informações para meta-análise
18	Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b	Davison et al.	2006	Sem informações para meta-análise
19	The effects of a single dose of 5-fluorouracil on keloid scars: a clinical trial of timed wound irrigation after extralesional excision	Uppal et al.	2001	Sem informações para meta-análise
20	Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections - a randomized controlled trial.	Hietanen et al.	2019	Sem informações para meta-análise
21	A Comparative Clinical Study on Role of 5-Fluorouracil Versus Triamcinolone Treatment of Keloids	Saha et al.	2012	Sem informações para meta-análise
22	Losartan Ointment Relieves Hypertrophic Scars and Keloid: A Pilot Study	Hedayatyanfard et al.	2018	Sem informações para meta-análise
23	Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: a randomized, prospective study and review of the literature	Selafani	1996	Sem informações para meta-análise
24	A comparison of intralesional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne keloids	Layton	1995	Sem informações para meta-análise
25	Hypertrophic sternal scars: silicone gel sheet versus Kenalog injection treatment	Sproat	1992	Sem informações para meta-análise
26	Keloid excision and recurrence prophylaxis via intradermal interferon-gamma injections: a pilot study	Broker	1996	Sem informações para meta-análise
27	Intralesional vs. contact cryosurgery in treatment of keloids: a clinical and immunohistochemical study	Abdel-Meguid	2015	Sem informações para meta-análise
28	Postoperative single versus multiple fractions high-dose rate iridium-192 surface mould brachytherapy for keloid treatment: a comparative study	Ahmad	2017	Sem informações para meta-análise
29	A double-blind, randomized study to compare microcyn scar management HydroGel, K103163, and kelo-cote scar gel for hypertrophic or keloid scars	Bucko	2016	Sem informações para meta-análise
30	Combined effects of long-pulsed neodymium-yttrium-aluminum-garnet laser, diprosan and 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars	Chen	2017	Sem informações para meta-análise
31	Efficacy of surgical excision and sub-dermal injection of triamcinolone acetate for treatment of keloid scars after caesarean section: a single blind randomised controlled trial protocol	Chua	2019	Sem informações para meta-análise
32	"Successful Treatment of Intralesional Triamcinolone Acetate Injection in Keloid Patients"	Dinn Huu	2019	Sem informações para meta-análise
33	Vitamin E added silicone gel Sheets for treatment of hypertrophic scars and keloids	Palmieri et al.	1995	Sem informações para meta-análise
34	A Clinical Study for the management of ear pinna keloid by Ksharsutra and Agnikarma	Salunke et al.	2014	Sem informações para meta-análise
35	Treatment of small keloids with intralesional 5-fluorouracil alone vs. intralesional triamcinolone acetate with 5-fluorouracil	Sharma et al.	2012	Sem informações para meta-análise

Quadro XXXVIII – Características dos riscos de vieses de ABEDINI *et al.* (2018)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Randomização feita por programa de computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação feita por computador
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Baixo risco	Avaliador e analisador foram cegados
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Avaliador e analisador foram cegados
Resultados incompletos (viés de atrito)	Alto risco	Sem justificativa da perda de seguimento
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não há dados faltantes
Outros vieses	Baixo risco	Sem informações

Quadro XXXIX – Características dos riscos de vieses de AHUJA *et al.* (2013)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Sem informação de como foi realizada a Randomização
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação usando números aleatórios por computador
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Baixo risco	Blindagem simples, sem especificar qual grupo
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro XL – Características dos riscos de vieses deAL-MOHAMADY *et al.* (2016)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Randomização feita por computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação usando números aleatórios por computador
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Não foi reportado pelos autores.
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Alto risco	Sem justificativa das perdas de seguimento
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Risco incerto	Sem informações dos critérios de inclusão
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro XLI – Características dos riscos de vieses de ASSILIAN *et al.* (2006)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Realizada a randomização, porém não especifica como foi feita.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco alto	Houve cegamento do avaliador, porém não houve cegamento no grupo C de tratamento
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Alto risco	Sem justificativa das perdas de seguimento. Não foram apresentados os resultados dos cálculos estatísticos
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro XLII – Características dos riscos de vieses de AZZAM *et al.* (2015)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Sorteio de envelopes lacrados
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Alto risco	Não houve cegamento dos participantes
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento do avaliador
Resultados incompletos (viés de atrito)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

**Quadro XLIII – Características dos riscos de vieses de
DAROUGH *et al.* (2009)**

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Randomização feita por computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação usando números aleatórios por computador
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro XLIV – Características dos riscos de vieses de ESPINOZA *et al.* (2011)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Risco incerto	Sem informação de como foi realizada a Randomização
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Alocação usando números aleatórios por computador
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Blindagem simples, sem especificar qual grupo
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Alto Risco	Sem justificativa das perdas de seguimento
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo. Sem informações a respeito da etiologia das cicatrizes e complicações

Quadro XLV – Características dos riscos de vieses de HEWEDY *et al.* (2020)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Risco incerto	Sem informação de como foi realizada a Randomização
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Sem informação de como foi feita a alocação
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Sem informação de como foi feita a alocação
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Risco incerto	Sem informações dos critérios de inclusão e exclusão
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro XLVI – Características dos riscos de vieses de KHALID *et al.* (2018)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Randomização feita por computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação usando números aleatórios por computador
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Alto risco	Sem justificativa das perdas de seguimento
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo. Sem informações da idade, sexo, etiologia e localização das cicatrizes

Quadro XLVII – Características dos riscos de vieses de KHAN *et al.* (2014)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Randomização realizada a partir de tabela de números aleatórios
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Sem informação de como foi feita a alocação
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Sem informação como foi feita o cegamento
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Sem informações pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo. Sem informações da etiologia e localização das cicatrizes

Quadro XLVIII – Características dos riscos de vieses de KHAN *et al.* (2019)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Risco incerto	Sem informação de como foi realizada a Randomização
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Não fornece informações de como foi feita a alocação
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Não fornece informações se houve cegamento dos participantes
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Não fornece informações se houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Risco incerto	Faltam informações da localização e etiologia das cicatrizes (viés de informação)
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro XLIX – Características dos riscos de vieses de MOURAD *et al.* (2015)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Risco incerto	Sem informação de como foi realizada a Randomização
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Não fornece informações de como foi feita a alocação
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Não fornece informações se houve cegamento dos participantes
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Risco incerto	Faltam informações de idade
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro L – Características dos riscos de vieses de NAIENI *et al.* (2006)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Risco incerto	Não fornece informações de como foi feita a randomização
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Não fornece informações de como foi feita a alocação
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Não fornece informações de se houve cegamento dos participantes
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Não fornece informações se houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Risco incerto	Sem informações da frequência das sessões e desfechos secundários
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro LI – Características dos riscos de vieses de PHILLIPS *et al.* (1996)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Realizada a randomização, porém sem informações de como foi feita
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação aleatória sem especificar como foi feita
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Alto risco	Não houve cegamento dos participantes
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Risco incerto	Sem informações de idade, tipo, etiologia e localização das cicatrizes
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Risco incerto	Sem informações dos critérios de inclusão, exclusão
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro LII – Características dos riscos de vieses de PRUKSAPONG *et al.* (2017)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Realizada a randomização, porém sem informações de como foi feita
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Sem informação de como foi realizada alocação
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Baixo risco	Todos os participantes foram cegados
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento do avaliador
Resultados incompletos (viés de atrito)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Baixo risco	Sem informações dos autores

Quadro LIII – Características dos riscos de vieses de SAKI *et al.* (2019)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Randomização simples com tabela de números aleatórios
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação aleatória com uso de moeda
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro LIV – Características dos riscos de vieses de SALEEM *et al.* (2017)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Realizada randomização pelo método da loteria
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Não relatado pelos autores
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Não relatado pelos autores
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Não relatado pelos autores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Risco incerto	Sem informações sob local e etiologia das cicatrizes
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro LV – Características dos riscos de vieses de SHAARAWY *et al.* (2015)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Randomização realizada por computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Não foi relatado pelos autores.
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Não foi relatado pelos autores.
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Alto risco	Não há informações do porquê só sexo feminino, etiologia e localização
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Alto risco	Não há informações dos critérios de inclusão, exclusão.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro LVI – Características dos riscos de vieses de SHANTHI *et al.* (2008)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Sem informação de como foi realizada a Randomização
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação usando números aleatórios por computador
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Blindagem simples, sem especificar qual grupo
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro LVII – Características dos riscos de vieses de SRIVASTAVA *et al.* (2017)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Randomização feita por computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação usando números aleatórios por computador
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Sem informações
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento dos avaliadores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro LVIII – Características dos riscos de vieses de SRIVASTAVA *et al.* (2018)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Realizada randomização pelo método <i>Chit-in-box</i> .
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Sem informações do cegamento dos participantes
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Baixo risco	Houve cegamento do avaliador
Resultados incompletos (viés de atrito)	Baixo risco	Sem informações dos autores
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro LIX – Características dos riscos de vieses de WANG *et al.* (2018)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Randomização por computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação usando envelopes fechados gerados por computador
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Alto risco	Cegamento do avaliador, porém sem cegamento do grupo controle
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Risco incerto	Sem informações em relação a sexo
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.

Quadro LX – Características dos riscos de vieses de ZAMANIAN *et al.* (2017)

Viés	Julgamento dos autores	Justificativa do julgamento
Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Baixo risco	Randomização feita por números aleatórios
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Alocação usando números aleatórios por computador
Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de desempenho)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco incerto	Sem informações dos autores
Resultados incompletos (viés de atrito)	Risco incerto	Faltam informações do sexo, e tempo de seguimento dos pacientes
Relato seletivo dos resultados (viés de relato)	Baixo risco	Não foi reportado pelos autores.
Outros vieses	Risco incerto	Não houve publicação de protocolo.