

Regiane Mazzarioli Pereira Nogueira

**Intervenções para fibrose radioinduzida em pacientes com
câncer de cabeça e pescoço e mama: revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Dr. Marcos Brasilino de Carvalho
Coorientadora: Dra. Flavia Maria Ribeiro Vital

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2020

Regiane Mazzarioli Pereira Nogueira

**Intervenções para fibrose radioinduzida em pacientes com
câncer de cabeça e pescoço e mama: revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Dr. Marcos Brasilino de Carvalho
Coorientadora: Dra. Flavia Maria Ribeiro Vital

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nogueira, Regiane Mazzarioli Pereira
Intervenções para fibrose radioinduzida em
pacientes com câncer de cabeça e pescoço e mama :
revisão sistemática / Regiane Mazzarioli Pereira
Nogueira. -- São Paulo, 2020.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Oncologia.
Orientador: Marcos Brasilino de Carvalho.
Coorientadora: Flavia Maria Ribeiro Vital.

Descritores: 1.Fibrose 2.Radioterapia 3.Fibrose
radioinduzida 4.Neoplasias de cabeça e pescoço
5.Neoplasias da mama 6.Revisão sistemática
7.Avaliação de resultado de intervenções terapêuticas

USP/FM/DBD-308/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A todos os meus pacientes que experimentaram os desconfortos ocasionados pela fibrose, que sofreram ou sofrem ainda sem um tratamento disponível, eu dedico minha dissertação com imenso carinho.

À minha querida e saudosa avó Yolanda Clarindo Mazzarioli (*in memoriam*), que durante o meu mestrado partiu para a casa de Deus e passou a morar eternamente dentro do meu coração.

Aos meus amados pais Julio e Regina, com enorme gratidão, por todo o incentivo na realização dos meus sonhos, vibrando em cada etapa vencida em minha vida pessoal e profissional.

Ao meu amado esposo Alexander e às minhas amadas filhas Bianca e Paola, por terem compreensão por todas as minhas ausências em casa para que eu pudesse cursar meu mestrado na universidade almejada e assim concretizar meu grande sonho. Por ainda, além de compreenderem meus momentos ausentes, me encherem de alegria e gratidão ao demonstrarem às pessoas próximas um orgulho pela minha carreira e pelo meu mestrado.

Dedico essa dissertação a vocês com todo o meu amor!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo em minha vida!

Ao meu querido Orientador Dr. Marcos Brasilino de Carvalho, pela oportunidade de tê-lo como meu orientador, por toda a confiança depositada em mim desde o primeiro instante, por sempre me estimular e acolher em todos os momentos que precisei e por me ajudar a amadurecer e crescer como pessoa e pesquisadora. Obrigada por todo o conhecimento transmitido e amizade construída!

Ao Programa de Oncologia que me acolheu tão atenciosamente como aluna e assim possibilitou meu crescimento científico e profissional e às queridas secretárias Luciane, Raquel e Débora, que sempre me ajudaram e socorreram quando precisei de documentos e esclarecimentos! MUITÍSSIMO obrigada!

À minha querida coorientadora e parceira de profissão, Dra. Flávia Maria Ribeiro Vital, que se dispôs prontamente a contribuir com sua experiência nesta revisão sistemática, me apoiando e transmitindo seu conhecimento! Obrigada pela parceria, amizade e conhecimento transmitido!

Ao Dr. Gustavo Nader Marta e ao Dr. Eduardo Weltman pelas valiosas considerações em meu exame de qualificação!

Às bibliotecárias da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, por iniciarem comigo a construção do esboço da estratégia de busca nas bases de dados! Muito obrigada pela disposição e paciência, em especial.

Às bibliotecárias da Faculdade de Medicina (FMUSP), em especial Isabel Figueiredo e Erinalva da Conceição Batista, pela ajuda exaustiva na elaboração da estratégia de busca utilizada nesta revisão sistemática, bem como na orientação da escolha das bases de dados disponíveis que melhor abrangessem

os estudos para essa revisão e por todas as solicitações prontamente atendidas e resolvidas. MUITÍSSIMO obrigada pela atenção, pronto atendimento e apoio prestados a mim e a esta pesquisa.

Aos autores que nos disponibilizaram prontamente seus manuscritos ou dados brutos para elaboração desta revisão sistemática. Nossos agradecimentos especiais para Marie Magnusson, Karin Johansson, Sylvie Delanian, Lone Gothard, Judith Bliss, Lucy Kilburn, William Chad Spanos, Geraldine Jacobson, Kellie Bodeker, Sophie Gourgou e Celine Bourcier.

À Isabella Martins Portugal e, em especial, à querida Rosemeire Aparecida Silva que me auxiliaram na procura de artigos publicados dos resumos encontrados na busca e por me receber tão atenciosamente no ICESP, me auxiliando em diversos aspectos, e especialmente, em meus projetos de pesquisa.

Ao Dr. Daniel Galera Bernabé, supervisor do Centro de Oncologia Bucal, pelo incentivo e apoio ao meu trabalho na instituição, e por se colocar sempre à disposição para sanar minhas dúvidas, contribuir com esta pesquisa e compreender minha ausência na instituição para cursar este mestrado.

Ao Dr. Eder Ricardo Biasoli, por desde a minha contratação no Centro de Oncologia Bucal ter sido um mestre para mim na orientação e estímulo para busca constante de aprimoramento profissional; por tantos ensinamentos para a carreira docente e de pesquisadora; por acreditar no meu potencial e me ajudar a vencer meus limites e ir além.

Ao Dr. Glauco Issamu Miyahara, diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba da UNESP, pelo apoio ao meu mestrado, em permitir e compreender as minhas ausências na instituição e por incentivar meu constante aperfeiçoamento.

À querida Jane Fátima Mendes Fernandes da Silva, pela ajuda nos serviços prestados com todo amor, na secretaria do Centro de Oncologia Bucal; por me

auxiliar prontamente nos trâmites legais para cursar o mestrado e desenvolver essa pesquisa.

A todos familiares, amigos e colegas de profissão que me incentivaram e ajudaram a conquistar essa realização profissional e pessoal.

EPÍGRAFE

Cuidar é mais que um ato, é uma atitude. Portanto, abrange mais que um momento de atenção. Representa uma atitude de ocupação, preocupação, de responsabilização e de envolvimento afetivo com o outro.

Leonardo Boff

Normatização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de quadros

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Objetivo	3
2	REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1	Neoplasias de cabeça e pescoço.....	4
2.2	Neoplasias da mama	4
2.3	Radioterapia	5
2.3.4	Radioterapia na cabeça e pescoço	7
2.3.5	Radioterapia na mama.....	8
2.4	Fibrose radioinduzida.....	9
2.4.1	Definição.....	9
2.4.2	Fisiopatologia da fibrose radioinduzida	10
2.4.3	Gradação da fibrose radioinduzida	13
2.4.4	Tratamento da fibrose radioinduzida	17
2.4.5	Prevenção da fibrose radioinduzida	25
3	MÉTODOS	29
3.1	Desenho do estudo.....	29
3.2	Local do estudo	29
3.3	Salvaguardas éticas.....	29
3.4	Aprovação do estudo pelo programa de pós-graduação	29
3.5	Registro do protocolo na base prospero	30

3.6 Critérios de inclusão	30
3.6.1 Tipos de estudos.....	30
3.7 Tipos de desfechos	31
3.7.1 Desfechos primários	31
3.7.2 Desfechos secundários.....	31
3.8 Estratégias de busca para identificação dos estudos	31
3.8.1 Bases eletrônicas	31
3.8.2 Busca em outras fontes	32
3.9 Idiomas	32
3.10 Coleta de dados e análises.....	32
3.10.1 Seleção dos estudos	33
3.10.2 Extração dos dados	33
3.11 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	33
3.12 Análise de dados.....	35
3.13 Lidando com os dados perdidos	35
3.14 Avaliação da heterogeneidade	35
3.15 Avaliação do viés de publicação	35
3.16 Síntese dos dados	36
3.17 Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade.....	36
3.18 Análise de sensibilidade	37
4 RESULTADOS.....	38
4.1 Resultados da busca	38
4.2 Estudos excluídos.....	39
4.3 Descrição dos estudos incluídos	41
4.4 Risco de viés dos estudos incluídos	45
4.5 Efeitos das Intervenções.....	47

4.5.1 Fibrose	51
4.5.2 Qualidade de vida	59
4.5.3 Eventos adversos da intervenção para a fibrose	60
4.5.4 Aderência à intervenção para a fibrose	62
4.5.5 Dor.....	63
4.5.6 Funcionalidade da região afetada	65
5 DISCUSSÃO	77
5.1 Sumário dos principais resultados	77
5.2 Aplicabilidades da evidência	80
5.3 Qualidade da evidência.....	81
5.4. Potenciais vieses desta revisão sistemática.....	85
5.5 Acordos e desacordos com outros estudos e revisões.....	85
6 CONCLUSÃO.....	87
6.1 Implicações para a prática	87
6.2 Implicações para pesquisa.....	87
ANEXO	90
REFERÊNCIAS	125
APÊNDICE	134

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fatores envolvidos na formação da fibrose.	11
Figura 2 – Fluxograma do processo de identificação e seleção dos estudos ..	38
Figura 3 – Quantidade de referências por base de dados.....	39
Figura 4 – Gráfico do julgamento do risco de viés para cada domínio em porcentagens	46
Figura 5 – Sumário do julgamento do risco de viés para cada estudo incluído	47
Figura 6 – Modalidades de tratamento dos grupos experimentais dos estudos	49
Figura 7 – Dosagens de pentoxifilina e vitamina E utilizadas pelos estudos ...	50
Figura 8 – Quantidade de estudos que relataram cada desfecho de interesse	51
Figura 9 – Gráfico de metanálise de diferença de média padronizada de efeito randômico para o desfecho fibrose mensurada pela escala LENT SOMA	52
Figura 10 – Gráfico de metanálise de diferença de média padronizada de efeito randômico para o desfecho fibrose mensurada pela escala LENT SOMA	52
Figura 11 – Julgamento da qualidade de evidência do desfecho analisado nos estudos Delanian et al. (2003) e Jacobson et al. (2013) utilizando o software GRADEpro GDT	83
Figura 12 – Julgamento da qualidade de evidência do desfecho analisado nos estudos Delanian et al. (2003) e Magnusson et al. (2009) utilizando o software GRADEpro GDT	84

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Graduação da fibrose profunda do tecido conjuntivo, da fibrose superficial dos tecidos moles e do endurecimento da pele pela Common Terminology Criteria for Adverse Events v5 (CTCAE).....	13
Quadro 2 – Graduação das alterações da pele e tecido subcutâneo pela escala LENT SOMA (Late effects of normal tissues (LENT) Scoring System: The SOMA SCALE).....	14
Quadro 3 – Graduação das alterações da mama pela escala LENT SOMA (Late effects of normal tissues (LENT) Scoring System: The SOMA SCALE).....	14
Quadro 4 – Graduação das alterações musculares e de tecidos moles pela escala LENT SOMA (Late effects of normal tissues (LENT) Scoring System: The SOMA SCALE).....	15
Quadro 5 – Graduação das alterações tardias pós-radioterapia pela escala RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema.	15
Quadro 6 – Estudos excluídos e razão para exclusão.....	40
Quadro 7 – Estudos incluídos e referências correspondentes.....	42
Quadro 8 – Características dos estudos incluídos	43
Quadro 9 – Resumo das descobertas para o desfecho fibrose e outros desfechos relacionados.....	67
Quadro 10 – Resumo das descobertas para os desfechos qualidade de vida e funcionalidade da região afetada.	71
Quadro 11 – Resumo das descobertas para os desfechos dor e eventos adversos relacionados à intervenção para a fibrose.....	72
Quadro 12 – Resumo das descobertas para o desfecho aderência à intervenção para a fibrose	74

Nogueira RMP. *Intervenções para fibrose radioinduzida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e mama: revisão sistemática [dissertação]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: A radioterapia pode afetar os tecidos normais, causando efeitos adversos, como a fibrose. Existem possibilidades de tratamento para fibrose induzida por radiação, utilizando diferentes abordagens: farmacológica (por via oral ou tópica), terapias físicas (manuais ou mecânicas), entre outros, porém ainda não está clara a eficácia desses procedimentos. **OBJETIVO:** Avaliar, através de uma revisão sistemática, a eficácia das propostas de intervenções para o tratamento da fibrose radioinduzida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de mama. **MÉTODOS:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. As bases de dados onde foram realizadas as buscas dos estudos foram: Cochrane Central Library of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library); MEDLINE; EMBASE; LILACS; BIREME; SciELO; SCOPUS; Web of Science; PeDRo; Sigma Nursing Repository; ClinicalTrials.gov; OpenGrey; WorldCat e Portal de Busca Integrada da USP (PBi). A busca foi realizada em 8 de abril de 2019. Foram incluídos somente ensaios clínicos randomizados que comparasse qualquer tipo de tratamento com qualquer outra intervenção, tratamento placebo ou não intervenção para tratamento da fibrose radioinduzida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e/ou de mama. Os desfechos de interesse dessa revisão foram fibrose, efeitos adversos, qualidade de vida, aderência ao tratamento, dor e funcionalidade da região afetada. A seleção dos estudos, a extração de dados e o julgamento do risco de viés foram realizados com 2 avaliadores independentes. Os autores dos estudos incluídos foram contatados para obtenção de artigos publicados e informações não disponíveis nos artigos completos e resumos encontrados. Os resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas metanálises foram agrupados utilizando diferenças de média padronizada (DMP) com intervalos de confiança de 95% (IC). **RESULTADOS:** Foram encontrados 2501 estudos e destes, apenas 11 atenderam aos critérios de seleção e foram incluídos nesta revisão. Dois estudos foram julgados com baixo risco de viés, dois com algumas preocupações e os demais com alto risco de viés. Os tratamentos experimentais para o desfecho

fibrose propostos nos onze estudos foram diversificados: pentoxifilina isolada, pentoxifilina e vitamina E, pentoxifilina e vitamina E associadas à oxigenoterapia hiperbárica; extrato de semente de uva; enzima tópica superóxido dismutase; trolamina, cinesioterapia e endermoterapia (massagem mecânica com pressão negativa) pela técnica LPG®. Os resultados obtidos por esta revisão sistemática evidenciaram uma grande heterogeneidade nos protocolos de tratamento dos grupos experimentais (diferenças entre os tipos de tratamentos e/ou dosagem) e nas métricas utilizadas para avaliar os desfechos. Os resultados de duas metanálises não demonstraram benefícios do uso de pentoxifilina e vitamina E comparada com placebo ou acompanhamento padrão ou comparada com placebo e vitamina E para fibrose radioinduzida em mulheres com tumor de mama (DMP -0,30 (IC 95% -0.79 a 0.20)) e (DMP -0,09 (IC 95% -0.66 a 0.49)), respectivamente. Nenhum dos estudos avaliaram todos os desfechos de interesse dessa revisão. Somente o desfecho fibrose foi avaliado em todos os estudos (direta ou indiretamente). CONCLUSÃO: Os resultados dessa revisão sistemática não conseguiram comprovar a eficácia de algum dos protocolos de tratamento proposto para fibrose radioinduzida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de mama, principalmente para os de cabeça e pescoço, devido ao seleto número de ensaios clínicos com essa população de interesse. Os estudos incluíram uma diversidade de tratamentos e de métricas para os desfechos. Os achados dessa revisão devem ser analisados com bastante cautela devido ao alto risco de viés. Deve-se atentar aos eventos adversos ocorridos nos estudos dessa revisão sistemática para verificação da segurança dos tratamentos testados. Todos os estudos com pentoxifilina apresentaram eventos adversos. Os demais estudos que envolveram outros fármacos (superóxido dismutase, extrato de semente de uva, trolamina) ou outras modalidades de tratamento (cinesioterapia, endermoterapia) mostraram-se mais seguros por não relatarem eventos adversos associados ao tratamento.

Descritores: Fibrose; Radioterapia; Fibrose radioinduzida; Neoplasias de cabeça e pescoço; Neoplasias da mama; Revisão sistemática; Avaliação de resultado de intervenções terapêuticas.

Nogueira RMP. *Interventions for radiation-induced fibrosis in patients with head and neck and breast cancer: systematic review* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

BACKGROUND: Radiation therapy can damage normal tissues and cause adverse effects, including fibrosis. Treatment options for radiation-induced fibrosis involve different approaches, including but not limited to pharmacological (oral and topical administration) and physical therapies (manual or mechanical). However, the efficacy of these procedures remain unclear. **PURPOSE:** To evaluate, using a systematic review, the efficacy of the interventions proposed for radiation-induced fibrosis treatment in patients with head and neck and breast cancer. **METHODS:** Systematic review of randomized trials. Databases searched for the studies: Cochrane Central Library of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library); MEDLINE; EMBASE; LILACS; BIREME; SciELO; SCOPUS; Web of Science; PeDRo; Sigma Nursing Repository; ClinicalTrials.gov; OpenGrey; WorldCat and PBI (Integrated Search Portal of University of São Paulo). Search performed on April 8, 2019. Only randomized trials comparing any type of treatment with any other intervention, placebo treatment, or non-intervention for the treatment of radiation-induced fibrosis in patients with head and neck and/or breast cancer were included. This review focused on the following outcomes of interest: fibrosis, adverse effects, quality of life, treatment adherence, pain and affected area functionality. Studies selection, data extraction, and bias risk assessment were performed by 2 independent reviewers. Authors of studies were contacted and requested to provide published articles as well as any additional information not found in the final articles and abstracts. Results of randomized controlled trials included in meta-analyses were grouped using standardized mean differences (SMD) with 95% confidence intervals (CI). **RESULTS:** Among 2501 studies that have been found, only 11 met the selection criteria and were included in this review. Two studies were considered to have a low risk of bias, two raised some concerns and the remaining ones were rated with a high risk of bias. Experimental treatments for the fibrosis outcome proposed on the 11 studies were diversified, as follows: isolated pentoxifylline; pentoxifylline and vitamin E; pentoxifylline and vitamin E

associated with hyperbaric oxygen therapy; grape seed extract; topical superoxide dismutase enzyme; trolamine, kinesiotherapy and endermotherapy (mechanical massage therapy with negative pressure) using the LPG® technique. Systematic review results showed great heterogeneity in treatment protocols of experimental groups (variations between the types of treatments and/or dosage) and metrics used to evaluate the outcomes. Results of two meta-analyses did not demonstrate benefits from using pentoxifylline and vitamin E compared with placebo or standard follow-up, or compared with placebo and vitamin E for radiation-induced fibrosis in women with breast tumor (SMD -0.30 (95% CI -0.79–0.20)) and (SMD -0.09 (95% CI -0.66–0.49)), respectively. None of the studies included all the outcomes aimed at by this review. The fibrosis outcome was the only covered (directly or indirectly) in all studies. CONCLUSION: The results of this systematic review have failed to prove the efficacy of any of the proposed treatment protocols for radiation-induced fibrosis in patients with head and neck and breast cancer, especially for head and neck cancer, due to the select number of clinical trials within that population of interest. Studies included a wide range of treatments and metrics for outcomes. Findings from this review should be carefully analyzed due to the high risk of bias. Attention should be paid to the adverse events shown in the studies of this systematic review in order to verify the safety of tested treatments. Adverse events were reported in all studies with pentoxifylline. Safer outcomes were shown in studies conducted with other drugs (superoxide dismutase, grape seed extract, trolamine) or other treatment modalities (kinesiotherapy and endermotherapy) given that no adverse event associated with the treatment was reported.

Descriptors: Fibrosis; Radiotherapy; Radiation-induced fibrosis; Head and neck neoplasms; Breast neoplasms; Systematic review; Evaluation of results of therapeutic interventions.

1 INTRODUÇÃO

As estimativas do GLOBOCAN 2018 sobre a incidência e mortalidade do câncer, em 20 regiões do mundo no ano de 2018 eram de 18 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes por câncer. O câncer de pulmão continua sendo o tipo mais frequente, seguido do de mama, de próstata e colorretal (Bray et al., 2018).

No Brasil é esperado para o triênio 2020-2022, a ocorrência de 625 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excluindo o câncer de pele não melanoma, o de cavidade oral será o 5º tumor mais frequente em homens (representando 5% dos casos de câncer em homens) e nas mulheres o câncer de mama, ocupa o primeiro lugar dentre os mais incidentes (29,7% dos casos de câncer em mulheres) (INCA, 2019).

A escolha quanto às opções de tratamento do tumor (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e outros) irá depender do tipo histológico, da localização e do estadiamento clínico (tamanho, disseminação regional e a distância). A decisão terapêutica, resultado do diálogo entre a equipe assistente e o paciente, dependerá da ressecabilidade e da operabilidade do tumor, da radio e da quimiossensibilidade e se é possível a preservação de órgãos (quimioterapia e/ou radioterapia exclusivas).

No planejamento terapêutico, a radioterapia é um dos recursos frequentemente utilizado, podendo esta ser realizada exclusivamente como única modalidade de tratamento ou em combinação com cirurgia e/ou quimioterapia (Patel; McGurk, 2017; Shen et al., 2020; Rodrigues et al., 2020).

As reações adversas da radioterapia irão depender de uma série de fatores como o volume tumoral, o campo irradiado, a dose total e o fracionamento, a idade, as condições clínicas do paciente (comorbidades) e os tratamentos associados à radiação (cirurgia e/ou quimioterapia) (Cacelli; Rapport, 2008; Landeen et al., 2018; Lorencetti; Simonetti, 2005; Oliveira, 2008).

No tratamento do câncer de cabeça e pescoço, os pacientes recebem irradiação externa através do campo cervical e podem evoluir com danos à pele e às mucosas, aos músculos paravertebrais e às estruturas neurais, acarretando: mucosite, trismo, fibrose, radiodermite, linfedema, xerostomia, disfagia, espasmo

e contração dos músculos esternocleidomastóideo e escaleno e encurtamentos dos tendões levando a uma diminuição da amplitude de movimento articular (Hojan; Milecki, 2014; Caccelli; Rapport, 2008; Straub et al., 2015).

No tratamento do câncer de mama, o campo de radiação inclui o músculo peitoral e pode incluir a axila, o que pode acarretar ao paciente áreas de radiodermite, fibrose, encurtamentos musculares, aderências cicatriciais, linfedema e outras condições que podem prejudicar a movimentação do membro superior, dificultando ou impedindo a realização das atividades de vida diária (como pentear os cabelos). Pode ocorrer também a diminuição da circulação linfática e venosa local e acarretar ou intensificar quadros de linfedemas, com alterações da derme (pele enrijecida, hiperemiada e aderida aos músculos subjacentes). Estas alterações poderão dificultar ou impossibilitar a inserção de próteses para reconstrução mamária (Warpenburg, 2014; Williams et al., 2019).

Sabe-se que quanto mais elevada a dose da irradiação, maior a incidência dos efeitos adversos como a mucosite, radiodermite e fibrose de tecidos moles (Caccelli; Rapport, 2008; Galbiatti et al., 2013; Rodrigues et al., 2020).

No Brasil, cerca de 60% dos tumores de mama são diagnosticados em estágios avançados (Paiva; Cesse, 2015). Com um diagnóstico tardio, o paciente é submetido a esquemas de tratamento mais agressivos, com terapias multimodais (radioterapia associada à cirurgia e/ou à quimioterapia), geralmente com alta dosagem total, extenso campo de radiação e a presença de infecções ou complicações relacionadas à cirurgia, podendo levar ao aumento da incidência e da gravidade da fibrose radioinduzida (Hojan; Milecki, 2014; Straub et al., 2015)

Além da pele, outras estruturas são acometidas também por fibrose, como os nervos, os músculos e o sistema linfático, ocasionando muitos efeitos indesejáveis nos pacientes de câncer de cabeça e pescoço e de mama. Logo, esses pacientes necessitam de uma intervenção para amenizar ou solucionar as alterações teciduais, neurais e linfáticas que, se não tratadas, podem levar a um grande decréscimo na qualidade de vida, comprometimento das atividades laborais e de vida diária (Oliveira, 2008).

Como opções de tratamento para a fibrose radioinduzida, a literatura

apresenta diversas possibilidades, utilizando-se de diferentes recursos: farmacológicos (via oral ou tópico), terapêuticas manuais ou mecânicas, fotobiomodulação, acupuntura, produtos naturais, entre outros. Porém, as respostas encontradas não são uniformes, como por exemplo, no caso do uso de pentoxifilina associada à vitamina E. Delanian et al. (2003) e Jacobson et al. (2013) observaram resultados promissores com o uso via oral de pentoxifilina e vitamina E mas, Gothard et al. (2004) e Magnusson et al. (2009) não obtiveram diferenças significantes em relação à fibrose. Portanto, como há estudos divergentes, observados isoladamente, não é possível afirmar que a intervenção em questão é realmente eficaz e segura para o uso na prática clínica. O profissional médico ou da equipe de reabilitação, para melhor prescrever ou utilizar um método terapêutico para tratar a fibrose radioinduzida, necessita de um respaldo científico maior, que lhe forneça dados seguros e de eficácia comprovada. A revisão sistemática das publicações que estudam as opções de intervenções terapêuticas para a fibrose radioinduzida poderá apontar as propostas de maior eficácia e subsidiar a escolha da melhor decisão pela equipe assistente.

1.1 Objetivo

Avaliar, através de uma revisão sistemática, a eficácia das propostas de intervenções para o tratamento da fibrose radioinduzida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de mama.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Neoplasias de cabeça e pescoço

As neoplasias de cabeça e pescoço correspondem aos tumores localizados nas estruturas entre o pescoço e a cabeça, com exceção do cérebro e da medula espinhal. Os tumores mais frequentes são os localizados na boca, laringe, orofaringe e glândula tireoide. O tipo histológico encontrado na maioria dos casos (90%) é o carcinoma espinocelular (CEC) ou também conhecido como carcinoma de células escamosas ou carcinoma epidermoide. A quantidade de casos novos de câncer de cabeça e pescoço estimados para cada ano do triênio 2020-2022, no Brasil, será de 19.480 em homens e 17.140 em mulheres (Campana; Goiato, 2014; Colombo; Rahal, 2009; INCA, 2019).

O tratamento oncológico para as neoplasias de cabeça e pescoço consiste basicamente na remoção cirúrgica do tumor, na radioterapia e na quimioterapia. A decisão terapêutica dependerá das particularidades do paciente, tais como comorbidades, estadiamento inicial, tipo histológico e sítio do tumor, para assim decidir qual a melhor terapia oncológica (Chaves et al., 2018).

2.2 Neoplasias da mama

As neoplasias da mama podem ser localizadas originalmente nos ductos ou nos lóbulos. Os carcinomas mais comuns são: carcinoma ductal *in situ*, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular *in situ* e carcinoma lobular invasivo (INCA, 2019).

Os tumores de mama recebem classificação molecular, de acordo com os receptores hormonais (estrógeno e progesterona), receptores proteicos (fator de crescimento epidérmico humano - HER2 e fator de crescimento epitelial – EGFR), e marcadores (índice de proliferação celular – ki67) que expressam.

Essas características são muito importantes para a escolha da terapia oncológica específica (Serra et al., 2014).

A quantidade de casos novos do câncer de mama feminino, estimados para cada ano do triênio 2020-2022, no Brasil, será de 66.280 em mulheres e ocupa 1º lugar entre todos os tumores no sexo feminino (29,7 %) (INCA, 2019).

O tratamento oncológico para as neoplasias de mama consiste na remoção cirúrgica do tumor, na radioterapia, na quimioterapia, na hormonioterapia e a terapia-alvo. A escolha da terapêutica dependerá das particularidades do paciente, tais como comorbidades, estadiamento inicial, tipo histológico e sítio do tumor (Tiezzi, 2014; Williams et al., 2019)

2.3 Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade terapêutica em que se utiliza a radiação ionizante. Por seus efeitos direto e indireto nas células tumorais, a radioterapia pode induzir a célula à morte clonogênica e à morte programada, o que detém a repopulação tumoral e obtém o controle local da neoplasia (Marta, 2015).

O tríduo essencial no tratamento oncológico é formado pela radioterapia, pela cirurgia e pela quimioterapia. Aproximadamente, 50 a 60% dos pacientes recebem radiação ionizante em algum momento do curso da doença, seja ela com finalidade curativa ou paliativa (Morikawa, 2017; Parise et al., 2008).

A radioterapia pode ser realizada em duas modalidades: por teleterapia ou por braquiterapia. Na modalidade de teleterapia — radioterapia externa — a fonte de radiação ionizante é colocada distante do local irradiado. Já na modalidade de braquiterapia — radioterapia de fonte selada, curieterapia ou endocurieterapia — a fonte de radiação é colocada em contato direto com o local a ser irradiado ou mesmo de modo invasivo (p. ex. intracavitário ou intraoperatório) (Marta, 2015).

Há várias técnicas para realizar a radioterapia (teleterapia ou braquiterapia). Na modalidade de teleterapia, são utilizadas as técnicas: radioterapia convencional; radioterapia conformacional tridimensional;

radioterapia de intensidade modulada; radiocirurgia; radioterapia estereotática fracionada e radioterapia corporal estereotática. Na braquiterapia, são realizadas as técnicas: radioterapia intraoperatória (RIO) ou braquiterapia intraoperatória; braquiterapia Intersticial; braquiterapia intracavitária e intraluminal; braquiterapia por implantes de sementes permanentes; braquiterapia não invasiva ou de superfície e a braquiterapia intravascular (Corrêa et al., 2018; Morikawa, 2017).

Na maioria dos protocolos de tratamentos, a dose total é submetida ao fracionamento. Essa divisão intencional e calculada da dose é devido aos 4 “R” em radiobiologia: reparo, redistribuição, reoxigenação e repopulação (Morikawa, 2017).

Após a exposição de um tecido à radiação ionizante, ocorrem reações químicas e biológicas que acarretam danos diretos nas estruturas celulares (p. ex. DNA) ou danos indiretos no microambiente celular devido à formação de radicais livres, como o peróxido de hidrogênio, advindos principalmente da quebra da molécula de água (radiólise). Para a recuperação dos danos provocados pela radiação ionizante, o organismo inicia um processo de reparação nas fitas danificadas do DNA. O reparo é bastante eficaz e caso tenha o tempo necessário, os danos subletais são reparados e a célula sobrevive (Morikawa, 2017).

A radiação ionizante pode causar efeitos físicos, químicos e biológicos/orgânicos (Okuno, 2013).

Dentre os efeitos biológicos, temos os efeitos benéficos desejados (p. ex. morte das células tumorais) como também os efeitos adversos indesejados (p. ex. morte ou danos subletais das células sadias) que dará início aos efeitos orgânicos agudos, que aparecerão durante o tratamento ou até a primeira semana após o término da radioterapia (p. ex. mucosite e radiodermite). Os efeitos intermediários ocorrem após várias semanas ou meses após a conclusão do tratamento (p. ex. fibrose e necrose) e os tardios ocorrem posteriormente, em decorrência da dose total e fracionamento (p. ex. catarata, esterilidade e perda do paladar) (Lisboa, 2014; Okuno, 2013).

2.3.4 Radioterapia na cabeça e pescoço

Nos tumores de cabeça e pescoço, podem ser realizados tratamentos neoadjuvantes, adjuvantes ou paliativos, de forma isolada ou combinada com cirurgia e/ou quimioterapia. A radioterapia pode ser utilizada isoladamente, como terapia de escolha (curativa) nos tumores iniciais (estágio I e II), em tumores irresssecáveis (radioterapia paliativa), por opção do paciente em não aceitar o procedimento cirúrgico ou ser associada com a quimioterapia. Pacientes com tumores avançados (estágio III e IV) tratados cirurgicamente ou pacientes que não apresentaram margem cirúrgica livre de neoplasia, necessitam de radioterapia adjuvante (Brener et al., 2007; Sawada; Dias, 2006)

Os efeitos adversos são consequências da toxicidade da radiação ionizante. A intensidade da toxicidade é dependente de alguns fatores tais como a técnica de radiação, a dose total e o tipo de fracionamento, além das características individuais do paciente. O desenvolvimento da toxicidade se inicia entre a segunda e terceira semana de radiação (toxicidade aguda), mas também pode vir a aparecer após longo prazo (toxicidade crônica). O eritema cutâneo, a radiodermite e a mucosite são exemplos de efeitos adversos agudos em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. Dentre os crônicos, podem ser encontrados a fibrose, o trismo, o linfedema, a osteorradionecrose e a xerostomia (Marta et al., 2011; Morikawa, 2017; Rolim et al., 2011).

A fibrose induzida pela radiação, é um dos efeitos tardios que causa e/ou cronifica o quadro de linfedema, o que resulta em um endurecimento tecidual com consequências funcionais e sensoriais — repuxamento, dor, rigidez, linfedema, limitação de amplitude de movimento articular da coluna cervical e da articulação temporomandibular — que podem diminuir a qualidade de vida (Bourgier et al., 2019; Tacani et al., 2017).

Os pacientes irradiados por câncer de cabeça e pescoço são susceptíveis ao desenvolvimento da fibrose radioinduzida por receberem altas doses de radiação. A incidência da ulceração ou fibrose da pele radioinduzida ocorrida dentro de 5 anos é de 1 a 5% nos pacientes que receberam até 5500

cGy, e de 25 a 50% nos pacientes que receberam 7000 cGy (Bronstein et al., 1989; Hojan; Milecki, 2014).

A fibrose é uma condição que merece atenção pois além de ser um efeito tardio que não tem regressão espontânea e ser considerada usualmente irreversível, possui difícil manejo (Delanian, 1998; Delanian; Lefaix, 2007).

2.3.5 Radioterapia na mama

A radioterapia tem um papel importante na adjuvância com o objetivo de controlar localmente e aumentar a sobrevida em mulheres tratadas cirurgicamente por tumores de mama iniciais (estágio I e II). Pode-se ainda ser associada à quimioterapia e/ou a terapia hormonal e à terapia alvo (Morikawa, 2017).

A braquiterapia, assim como a teleterapia no tratamento para o câncer de mama, podem ocasionar efeitos adversos agudos e crônicos em vários órgãos e tecidos, sendo a pele o tecido mais comumente afetado pela radiação. Dentre os efeitos agudos encontram-se a fadiga, a dor generalizada na mama e o seroma. E dentre os efeitos tardios estão alterações na textura, coloração, hidratação e tufismo da derme, a fibrose, a retração, a necrose, a plexopatia braquial e o linfedema, nos casos da irradiação comprometer o fluxo linfático regional. Os efeitos tardios podem permanecer e afetar a funcionalidade e as propriedades físicas da pele (Oliveira et al., 2010; Rodrigues et al., 2015; Stephan, 2019; Wong et al., 2011).

Dentre os efeitos tardios, a fibrose radioinduzida vem se tornando uma condição comum e incapacitante, onde há uma formação anormal e excessiva de tecido conectivo fibroso que acarreta alterações estruturais e funcionais. A fibrose pode afetar a fáscia subjacente, músculos, órgãos e ossos que receberam diretamente a radiação ionizante por se encontrarem dentro do campo irradiado, ou por terem sido afetados pela dispersão do elemento radioativo. Dentre as alterações acarretadas pela fibrose, podemos citar diminuição da amplitude de movimento articular, dor, disfunção linfática e vascular, bem como o endurecimento da mama, e em casos mais severos, levar

à retração e firmeza da mama (Warpenburg, 2014; Williams et al., 2019).

2.4 Fibrose radioinduzida

2.4.1 Definição

Fibrose por radiação ou fibrose radioinduzida pode ser descrita como uma esclerose patológica e insidiosa do tecido fibroso que é causada frequentemente pela exposição à radiação. Já a síndrome da fibrose radioinduzida (*radiation fibrosis syndrome*) pode ser descrita como uma infinidade de manifestações clínicas da fibrose radioinduzida (Stubblefield, 2011).

A fibrose tem início, geralmente, entre 4 a 12 meses após o término da radioterapia, com progressão por anos, o que pode reduzir a qualidade de vida do paciente irradiado (Bourgier et al., 2019; Straub et al., 2015). Ela pode afetar qualquer tipo de tecido como pele, músculos, tendões, nervos, ossos, coração, sistema gastrointestinal, rim, fígado e pulmão, mas dentre eles, a pele e o tecido subcutâneo são os tecidos mais gravemente afetados durante o tratamento de câncer de mama e câncer de cabeça e pescoço. Nos tecidos cutâneos e subcutâneos a fibrose se manifesta como um endurecimento e engrossamento, devido ao aumento do depósito de colágeno, diminuição na vascularização e déficit na cicatrização e as áreas mais predominantes da instalação da fibrose radioinduzida são a pele da região cervical (nos casos de tratamento para o câncer de cabeça e pescoço) e a mama (nos casos de tratamento para o câncer de mama) (Borrelli et al., 2019; Bourgier et al., 2019; Delanian; Lefaix, 2007; Hristov et al., 2011; Rodemann; Bamberg, 1995; Straub et al., 2015; Stubblefield, 2011; Warpenburg, 2014).

Segundo Gottölber et al. (2001), a fibrose subcutânea pode comprometer a funcionalidade da área afetada e, em casos graves, acarretar contraturas e danos aos vasos linfáticos (Gottölber et al., 2001).

Com a necessidade de terapias sistêmicas associadas à radioterapia, podem aumentar o risco de desenvolvimento dos efeitos tardios da radiação

como a fibrose e o linfedema, os quais podem acarretar decréscimo na qualidade de vida e esses efeitos podem não se resolver sozinhos, necessitando de tratamento (Practice Guideline Document Radiation Dermatitis Guidelines for Radiotherapy Healthcare Professionals, 2020)

Outros fatores que podem levar ao aumento do risco de desenvolvimento da fibrose radioinduzida são a terapia multimodal; radioterapia de alta dose total ou alta dose em cada fração ou frações com doses não homogêneas, campo de radiação extenso, necessidade de reforço (“*boost*”) e a presença de infecções ou complicações relacionadas à cirurgia (Bartelink et al., 2015; Hojan; Milecki, 2014; O’Sullivan; Levin, 2003; Straub et al., 2015)

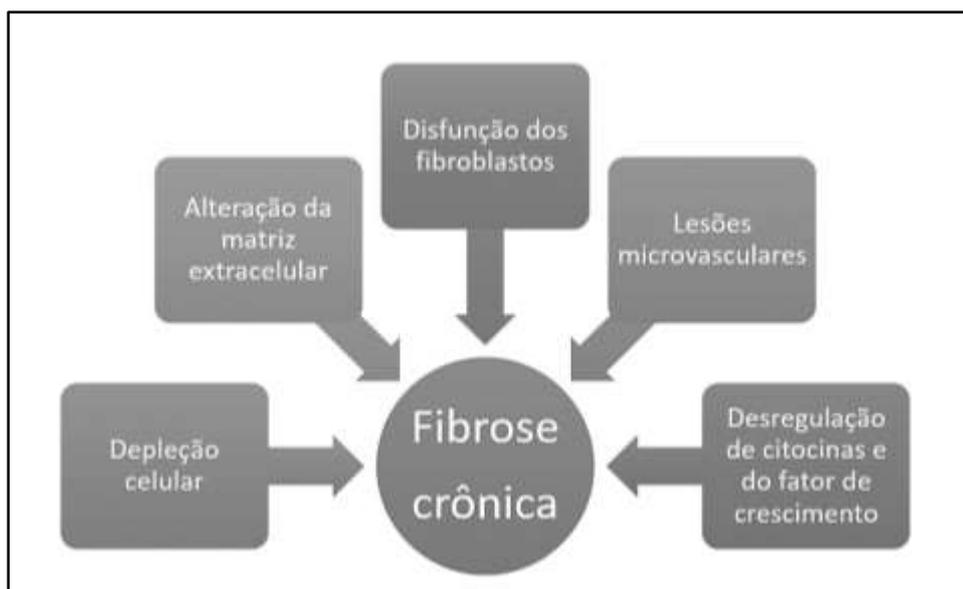
Outra situação que leva ao agravamento é quando o paciente recebe uma reirradiação por recidiva da doença. Por receber altas dosagens de radiação, os pacientes com tumores de cabeça e pescoço são comumente afetados (Hojan; Milecki, 2014).

Na avaliação histológica das lesões fibróticas revela-se que o tecido fibroso contém células inflamatórias infiltrantes, fibroblastos e grande quantidade de vários componentes da matriz extracelular. No tecido fibrótico há síntese e deposição intersticial de colágeno, fibronectina e proteoglicanos e isso pode ser interpretado como o resultado da modulação radioinduzida do sistema celular do fibroblasto (Rodemann; Bamberg, 1995).

2.4.2 Fisiopatologia da fibrose radioinduzida

A fisiopatologia da fibrose radioinduzida é um processo dinâmico e evolui com o tempo. Neste processo há três fases patofisiológicas definidas: fase de inflamação crônica (pré-fibrótica, assintomática), fase de fibrose organizada (fibrose ativa, aumento de miofibroblastos) e fase de fibrose retrátil (fibroatrofia, perda gradual do parênquima celular) (Delanian; Lefaix, 2007; Hojan; Milecki, 2014).

Esse processo fibrótico, caracterizado por atrofia teciduais, necroses, lesões vasculares e úlceras crônicas possui cinco fatores (Figura 1) conhecidos que desencadeiam alterações na composição celular dos fibroblastos (transdiferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos), acúmulo de proteínas da matriz extracelular, alteração na síntese e estruturação do colágeno, podendo levar a sérias alterações da homeostase tecidual, que podem resultar na fibrose em vários tecidos (Bourgier et al., 2019; Jacobson et al., 2017; Rodemann; Bamberg, 1995).



Fonte: Figura adaptada de Jacobson (2017)

Figura 1: Fatores envolvidos na formação da fibrose.

A fibrose é um processo multicelular que promove uma iniciação e sustentação do processo fibrogênico com expressão de proto-oncogenes e fatores de crescimento como o fator de transformação do crescimento beta ($TGF-\beta$), interleucina 1 ($IL-1$) e o fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$). Esse processo já se inicia após algumas horas da irradiação e resulta na desregulação das citocinas e dos fatores de crescimento que ocasionará uma modificação (diferenciação terminal) dos fibroblastos intersticiais, células endoteliais e queratinócitos, sendo este um processo importante no desenvolvimento de fibrose após a radioterapia (Borrelli et al., 2019; Herskind; Rodemann, 2000; Rodemann; Bamberg, 1995).

Essa desregulação das citocinas e dos fatores de crescimento leva ao aumento da expressão reativa desses, como o *TGF-β*, que estimula ou inibe a proliferação dos fibroblastos e formação de microvasos, o que induz o processo fibrótico. Essa liberação contínua de citocinas e fatores de crescimento permanecem elevados por muito tempo (anos ou décadas) pós-radioterapia (Borrelli et al., 2019; Koerdt et al., 2015).

Quando ocorre a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos pelo *TGF-β1*, os miofibroblastos se proliferam em alta capacidade e secretam grandes quantidades de componentes da matriz fibrosa (colágeno, fibronectina e proteoglicanos) (Borrelli et al., 2019).

O *TGF-β* pode agir de 3 formas no processo fibrótico, sendo responsável por:

- induzir a síntese de colágeno;
- inibir a produção da colagenase e estimular a proliferação de fibroblastos com indução indireta dos fatores de crescimento;
- estimular autocrinamente as células estruturais, o que resulta numa ativação e diferenciação crônica do fenótipo fibrótico.

Devido a todas essas ações do *TGF-β*, ele é considerado pelos autores como provavelmente o principal fator de crescimento/citocina responsável pelo processo fibrótico no tecido normal exposto à radiação (Borrelli et al., 2019; Rodemann; Bamberg, 1995).

Além do *TGF-β*, as espécies reativas de oxigênio são geradas e radicais livres são liberados imediatamente após a exposição à radiação, o que resulta em quebras irreversíveis de fita dupla no DNA nuclear e mitocondrial (Borrelli et al., 2019; Shrishrimal et al., 2019).

As espécies reativas de oxigênio são responsáveis pelo desenvolvimento da fibrose por: induzir a mudanças nas proteínas modificadoras da cromatina; induzir alterações epigenéticas (diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos; aumentar o estresse oxidativo intracelular e aumentar os níveis e a atividade de enzimas pró-oxidantes como NADPH oxidases, ciclooxigenases,

óxido nítrico sintases e lipoxigenases (Shrishrimal et al, 2019).

Pode existir uma predisposição genética para a fibrose induzida por radioterapia. Por exemplo, pacientes com ataxia-telangectasia possuem uma mutação no gene ataxia-telangectasia mutado (ATM), um gene de reparo do DNA que diminui a habilidade das células em reparar a lesão radioinduzida do DNA conferindo alta radiosensibilidade (Straub et al., 2015).

2.4.3 Graduação da fibrose radioinduzida

Um dos meios propostos para a medição da fibrose são os critérios da *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* que é uma escala de avaliação por inspeção e palpação. Esta escala pode avaliar fibrose profunda ou superficial e o enrijecimento da pele e tecido subcutâneo (Quadro 1) (National Cancer Institute, 2017).

Quadro 1 – Graduação da fibrose profunda do tecido conjuntivo, da fibrose superficial dos tecidos moles e do endurecimento da pele pela *Common Terminology Criteria for Adverse Events v5 (CTCAE)*.

Grau				
1	2	3	4	5
Endurecimento leve, capaz de mover a pele paralelamente ao plano (deslizante) e perpendicular à pele (pinçando)	Endurecimento moderado, capaz de deslizar a pele, incapaz de beliscar a pele; limitando atividades de vida diária.	Endurecimento severo; incapaz de deslizar ou beliscar a pele; movimento limitante de articulação ou orifício (p. ex. boca, ânus); limitando autocuidado nas atividades de vida diária	Generalizado; associado com sinais ou sintomas de dificuldade respiratória ou de alimentação	Morte

Fonte: National Cancer Institute (2017)

A graduação do enrijecimento da pele e tecido subcutâneo (Quadro 2) e da mama (Quadro 3) e alterações musculares e de tecidos moles (Quadro 4) podem ser obtidas pela escala *Late effects of normal tissues Scoring System: The*

SOMA SCALE) e a graduação das alterações tardias pós-radioterapia (Quadro 5) pela escala *RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema* (Cox et al., 1995; Pavy et al., 1995).

Quadro 2 – Graduação das alterações da pele e tecido subcutâneo pela escala *LENT SOMA (Late effects of normal tissues (LENT) Scoring System: The SOMA SCALE)*

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
SUBJETIVA				
Sensação	Hipersensibilidade, prurido	Dor intermitente	Dor persistente	Disfunção debilitante
OBJETIVA				
Fibrose/cicatriz	Presente/ Assintomática	Sintomática	Disfunção secundária	Disfunção total
Atrofia/Contração (depressão)	Presente/ Assintomática	Sintomática <10%	Disfunção secundária 10% - 30%	Disfunção total >30%
MANEJO				
Sensação	_____	Intervenção médica intermitente	Intervenção médica contínua	_____
Fibrose/cicatriz	_____	_____	Intervenção médica	Intervenção cirúrgica/ amputação

Fonte: Pavy et al. (1995) p. 1091.

Quadro 3 – Graduação das alterações da mama pela escala *LENT SOMA (Late effects of normal tissues (LENT) Scoring System: The SOMA SCALE)*.

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
SUBJETIVA				
Dor	Hipersensibilidade ocasional e mínima, prurido	Intermitente e tolerável	Persistente e intensa	Refratária e excruciante
OBJETIVA				
Fibrose/ Necrose gordurosa	Densidade aumentada quase palpável	Densidade e firmeza aumentadas definitivas	Densidade, retração e fixação muito acentuadas	_____
MANEJO				
Dor	Não narcótico ocasional	Não narcótico regular	Narcótico regular	Intervenção cirúrgica

Fonte: Pavy et al. (1995) p.1065

Quadro 4 – Graduação das alterações musculares e de tecidos moles pela escala *LENT SOMA (Late effects of normal tissues (LENT) Scoring System: The SOMA SCALE)*.

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
SUBJETIVA				
Dor	Ocasional e mínima	Intermitente e tolerável	Persistente e intensa	Refratária e excruciante
OBJETIVA				
Fibrose	Detectável	≤ 20% do músculo	>20 – 50% do músculo	>50% do músculo
Atrofia	≤ 10%	>10% – 20%	>20% – 50%	>50%
Contração	_____	≤ 10% campo linear	>10 – 30% campo linear	>30% campo linear
MANEJO				
Dor	Não-narcótico ocasional	Não-narcótico regular	Narcótico regular	Intervenção cirúrgica
Função de mobilidade e extremidade	Fisioterapia ocasional	Fisioterapia intermitente	Fisioterapia persistente ou intervenção médica	Intervenção cirúrgica
Fibrose	Fisioterapia ocasional	Fisioterapia intermitente	_____	Intervenção cirúrgica
Atrofia	_____	Fisioterapia intermitente	_____	Intervenção cirúrgica

Fonte: Pavy et al. (1995) p.1086

Quadro 5 – Graduação das alterações tardias pós-radioterapia pela escala *RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema*.

Órgãos	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Pele	Nada	Atrofia leve; Alteração de pigmentação; Alguma perda de cabelo.	Atrofia moderada; Telangectasia moderada; Perda total de cabelo	Atrofia intensa; Telangectasia intensa.	Ulce- ração	Morte
Tecidos subcutâneos	Nada	Fibrose leve e perda de gordura subcutânea	Fibrose moderada e assintomática; Contratura leve em campo <10% de redução linear	Fibrose grave e perda de tecido subcutâneo; Contratura em campo > 10% de medição linear	Necro- se	Morte

Fonte: Cox et al. (1995)

A fibrose pode também ser avaliada pelo exame físico (palpação da pele e tecidos subcutâneos), pela escala *modified Rodnan Skin Score (mRSS)*, elastografia, biomarcadores solúveis (sangue e urina), aparelho *Cutometer* (medidor de elasticidade de pele por sucção não invasivo), aparelho *Vesmeter*

(dispositivo que quantifica a elasticidade da pele, viscosidade, relação viscoelástica, profundidade de penetração, tempo de relaxamento, dureza), *Durometry* (dispositivo que quantifica objetivamente a dureza da pele), biópsias de pele e medições do módulo de Young com ultrassom (tração ou rigidez muscular) (Abignano; Del Galdo, 2014; Straub et al., 2015).

A ultrassonografia de alta resolução é um método de avaliação preciso e validado, usado em muitos estudos para avaliar a pele pós-radioterapia (Wong et al., 2011).

Huang et al. (2007) relatam em seus estudo que são de grande utilidade as propriedades do ultrassom para avaliar a fibrose radioinduzida na pele (Huang et al., 2007).

Yang et al. (2015) desenvolveram uma ferramenta de imagem de ultrassom simples para quantificar com precisão e confiabilidade a fibrose cervical radioinduzida. Eles propuseram a caracterização da fibrose por ultrassom por meio da caracterização ultrassônica dos tecidos através do modelo de Nakagami. Segundo os autores, a imagem gerada pelo parâmetro de Nakagami é uma ferramenta potencial para avaliar quantitativamente a fibrose cervical radioinduzida (assintomática e sintomática) (Yang et al., 2015).

Alguns métodos descritos por Moloney et al. (2015) para mensurar a fibrose em pescoço de pacientes tratados por tumor de cabeça e pescoço podem ser feitos por métodos subjetivos, quantitativos mecânicos e elétricos, técnicas de ultrassonografia e de ressonância magnética. Dentre os subjetivos, os autores citam as escalas *MRC (Medical Research Council)*, *RTOG/EORTC* e a *LENT/SOMA*). Dentre os quantitativos mecânicos, os autores mencionam os métodos de Indentometria (*TCM – Tissue Compliance Meter* e o módulo de Young com ultrassom), os métodos de sucção (aparelhos *Dermaflex* e o *Cutometer*), o método de torção (aparelho *DTM - Dermal Torque meter*) e o método de balistrometria, mas este não tem sido utilizado para quantificar a fibrose cervical. Em relação aos métodos quantitativos elétricos, os autores citam a constante dielétrica e a bioimpedância. As técnicas de ultrassonografia descritas são a elastografia por ultrassom e a elastografia por ondas de cisalhamento e as técnicas de ressonância magnética e elastografia por ressonância magnética (Moloney et al., 2015).

No estudo de Abignano e Del Galdo (2014), um outro método de avaliação mencionado é a tomografia de coerência óptica (Abignano; Del Galdo, 2014).

2.4.4 Tratamento da fibrose radioinduzida

Segundo Delanian e Lefaix (2007), há muitas estratégias de tratamento para a fibrose, baseadas na patofisiologia desta. Porém, necessita-se de cautela pois muitas pesquisas utilizando fármacos para o tratamento da fibrose são realizadas *in vitro* ou em animais com resultados positivos (controle da proliferação de fibroblastos, do metabolismo de colágeno e das interações da matriz celular). Mas quando realizadas em humanos, as doses são extrapoladas e o resultado é negativo, com alta toxicidade, ineficaz e não seguro. Os autores relataram ainda que se deve observar também que o tratamento prescrito para a fibrose instalada pode não ser o mesmo utilizado para prevenção e que para se estabelecer uma estratégia de tratamento, é preciso considerar a fase de desenvolvimento e a severidade da fibrose; a disponibilidade, eficácia e segurança dos recursos terapêuticos; se a duração do tratamento é suficiente e se a terapia tem um valor estabelecido. Outros tratamentos para fibrose citados pelos autores são a administração de corticosteroides, interferons, clodronato, pentoxifilina, vitamina E, oxigenioterapia hiperbárica, enzima superóxido dismutase, associação de pentoxifilina com vitamina E e associação de pentoxifilina, vitamina E e clodronato. (Delanian; Lefaix, 2007)

Segundo Cassar (2001), na fisioterapia as modalidades mais utilizadas são técnicas de massagem; exercícios alongamento; exercícios de fortalecimento muscular; exercícios posturais, mobilizações fasciais e manipulações viscerais. O autor descreve que a técnica de massagem com deslizamento e amassamento tem o objetivo de aumentar a circulação e diminuir as aderências intramusculares e se utilizadas precocemente, logo após o aparecimento da fibrose muscular e o tratamento for contínuo com massagem pode-se obter a cessação do processo progressivo da fibrose por meio da melhora da circulação local e alongamento. Ele relata também que quando a

fibrose é crônica, utilizam-se as técnicas de fricção e de deslizamento com o objetivo de alongar as fibras transversalmente (Cassar, 2001).

Warpenburg (2014) publicou um estudo de caso no qual utilizou a massagem manual como técnica de tratamento para a fibrose induzida por radioterapia em uma paciente tratada por câncer de mama submetida à lumpectomia e radioterapia adjuvante na mama e axila. Neste estudo de caso foram realizadas 7 sessões de massagem de fricção profunda, sendo uma sessão a cada 4 semanas. As sessões tinham duração de 60 minutos e a técnica consistia na fricção profunda nos músculos torácicos e intercostais, no lado ipsilateral e contralateral à mama tratada. Os resultados encontrados foram uma redução nos espasmos musculares dolorosos que a paciente apresentava com uma frequência de 1 a 2 vezes por semana e tinham duração de até 10 minutos. Após o tratamento a paciente referiu apenas um episódio de espasmo e este foi de menor intensidade e por um menor período de duração do que antes. A conclusão do autor foi que a técnica de massagem com fricção profunda favorece a diminuição dos espasmos, a liberação das aderências ocasionada pela fibrose, regride o processo inflamatório e a concentração de radicais livres, os quais são consequentes à radioterapia. O autor menciona também em seu estudo outras modalidades de tratamento como a estimulação com micro correntes e o uso de endermoterapia (massagem mecânica com pressão negativa desenvolvido pelo sistema *LPG*[®]), a qual foi utilizada no estudo de Bourgeois et al. (2008) (Warpenburg, 2014).

Bourgeois et al. (2008) realizaram uma pesquisa com 20 mulheres tratadas previamente com cirurgia conservadora e radioterapia devido ao câncer de mama. As pacientes foram randomizadas em dois grupos (n:10 cada). Um grupo controle e o grupo utilizando endermoterapia com o sistema *LPG*[®]. Esta técnica consiste em uma massagem mecânica através do aparelho *Cellu-M50 LPG*[®] *Systems*. Este aparelho possui 2 rolos que formam uma prega cutânea entre eles e assim desloca e alonga o tecido, realizando a endermoterapia. A massagem era realizada por 10 minutos, 3 vezes na semana (dias alternados) por 1 mês, totalizando 15 sessões. Os resultados desta técnica foram avaliados, antes e após o tratamento, pela análise clínica e de réplica da pele. Os resultados encontrados na avaliação clínica foi uma diminuição do eritema, da dor, do

prurido e uma diminuição da sensação de rigidez da pele comparados com antes do tratamento. Na avaliação da réplica a pele foram observadas mudanças de micro relevo, sugerindo um efeito suavizante na pele. O estudo concluiu que os resultados se mostraram benéficos, porém devem ser confirmados em um grupo maior de pacientes (Bourgeois et al., 2008).

A associação da pentoxifilina com a vitamina E foi pesquisada nos estudos de Delanian et al. (1998); Lefaix et al. (1999), Delanian et al. (1999), Delanian et al. (2003) e Haddad et al. (2005) com tendência promissora e de eficácia, mas se mostrou sem evidência de eficácia nos estudos de Gothard et al. (2004) e Magnusson et al. (2009). Nos estudos preventivos utilizando a associação da pentoxifilina com a vitamina E, Jacobson et al. (2013) e Aygenc et al. (2004) também não encontraram resultados significantes de melhora.

Delanian (1998) realizou um estudo de caso com uma mulher com fibrose radioinduzida no pescoço com vitamina E 1000U e pentoxifilina 800mg por 18 meses. No segundo mês de tratamento houve involução da fibrose, sendo constatada uma regressão progressiva com ausência total da fibrose após 18 meses de tratamento, constatada por tomografia computadorizada (Delanian, 1998).

Em um modelo animal, Lefaix et al. (1999) submeteram três grupos de porcos a uma única radiação de 160 Gy na pele da coxa. Após 26 semanas da radiação foi iniciado o tratamento. Um grupo recebeu pentoxifilina 1600mg/120kg de peso corporal na ração, o outro grupo recebeu pentoxifilina 1600mg/120kg de peso corporal associada com vitamina E 2.000UI/120kg de peso corporal na ração e o grupo controle só recebeu ração normal. Os autores tiveram resultado significativo de redução da fibrose nos animais tratados com a associação. Neste grupo, o exame histológico revelou tecido mais homogêneo e menos células inflamatórias do que no grupo controle ou no tratado apenas com pentoxifilina (Lefaix et al., 1999).

Delanian et al. (1999) realizaram um estudo com 43 pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço ou por câncer de mama, apresentando 50 áreas de fibrose radioinduzida em pele e tecidos subcutâneos. Os pacientes receberam uma combinação de pentoxifilina (800 mg/d) e vitamina E (1.000 UI/d), via oral, por pelo menos 6 meses. Segundo os autores, o tratamento foi bem

tolerado e todas as áreas de fibrose e as pontuações *SOMA* regrediram significativamente de forma contínua e com melhoria funcional em 3, 6 e 12 meses. Os autores concluíram que a combinação pentoxifilina e vitamina E foi eficaz em reverter a fibrose e deve ser considerada uma medida terapêutica (Delanian et al., 1999).

Delanian et al. (2003) realizaram um ensaio clínico randomizado placebo-controlado para investigar os efeitos da vitamina E e pentoxifilina na regressão da fibrose superficial radioinduzida em 24 mulheres que foram irradiadas devido ao tumor de mama. Elas foram alocadas em 4 grupos de igual tamanho (6): grupo A recebeu o tratamento com 800mg/d de pentoxifilina e 1,000 U/d de vitamina E, grupo B recebeu 800mg/d de pentoxifilina e placebo, grupo C recebeu 1,000 U/d de vitamina E e placebo e grupo D recebeu somente placebo. Elas foram reavaliadas após 3 e 6 meses de tratamento. Os resultados encontrados foi que houve melhora estatisticamente significativa da fibrose no grupo A (60%) quanto comparado ao grupo D (43%). Os autores concluíram que os resultados poderiam ter sido melhores se o período de tratamento fosse maior e outros ensaios randomizados maiores são necessários para confirmar a ação antifibrótica da combinação pentoxifilina e vitamina E (Delanian et al., 2003)

Haddad et al. (2005) realizaram um estudo com 37 pacientes com diversos sítios tumorais e idades (10 a 74 anos) que apresentavam fibrose em pele e tecido subcutâneo no campo de radioterapia. Os pacientes receberam pentoxifilina 800 mg/d e vitamina E 1000 U/d durante 3 meses e foram avaliados em 0, 1 e 3 meses. Um subgrupo de 18 pacientes recebeu os medicamentos por mais 3 meses, e foram avaliados ao término (6 meses pós início do tratamento). Das 34 áreas de fibrose avaliadas, 32 apresentaram redução contínua com a terapia em 3 e 6 meses. Os autores relatam que há eficácia da pentoxifilina e da vitamina E na reversão do processo fibroso, assim como no estudo de Delanian (2003), mas enfatiza que as observações são de 6 meses e a fibrose é uma situação de longo prazo (Haddad et al., 2005).

Gothard et al. (2004) publicaram um estudo clínico randomizado duplo cego placebo-controlado no qual investigaram também os efeitos do uso de vitamina E (500 mg) e pentoxifilina (400mg) por 6 meses em 68 pacientes com linfedema crônico de braço e fibrose submetidos à radioterapia e cirurgia para o

tratamento de câncer de mama. Não houve resultados significantes para ambos os desfechos e os autores concluíram que a ingestão via oral de vitamina E e pentoxifilina não foi eficaz para o tratamento nem do linfedema de braço nem da fibrose (Gothard et al., 2004).

Magnusson et al. (2009) realizaram um ensaio clínico randomizado duplo cego, com 83 pacientes tratadas por tumores de mama submetidas à cirurgia e à radioterapia. O grupo experimental recebeu 400mg de pentoxifilina e 100mg de vitamina E/dia nas primeiras 2 semanas; 800mg de pentoxifilina e 200mg de vitamina E/dia nas outras 2 semanas e 1200mg de pentoxifilina e 300mg de vitamina E/dia por 44 semanas (11 meses). Tempo total de tratamento foi 12 meses (48 semanas). O grupo controle recebeu placebo para pentoxifilina e o mesmo tratamento com vitamina E que o experimental por 11 meses. Os autores não encontraram efeitos significativos na melhora da fibrose e na abdução do ombro, mas descobriram que a pentoxifilina e vitamina E é segura e pode ser usada para evitar o desenvolvimento do aumento do volume do braço (Magnusson et al., 2009).

Segundo Delanian e Lefaix (2007, p.101)

Oxigenioterapia hiperbárica reduz o edema tecidual e estimula a angiogênese, a proliferação de fibroblastos e a formação de colágeno no tecido hipóxico irradiado, o que paradoxalmente pode melhorar propriedades fibróticas celulares e da matriz.

Lugo (2012) realizou um ensaio clínico randomizado, com 37 pacientes com fibrose tratados com radioterapia devido ao câncer de cabeça e pescoço. Um grupo recebeu pentoxifilina 800mg/d e vitamina E 1000mg/d por 6 meses e oxigenioterapia hiperbárica por 1 mês e o outro somente pentoxifilina 800mg/d e vitamina E 1000mg/d por 6 meses. Os autores concluíram que a adição de oxigenioterapia hiperbárica melhorou significativamente os resultados do tratamento farmacológico na fibrose subcutânea aos 3 e 6 meses (Lugo, 2012).

O extrato de semente de uva foi utilizado como tratamento para fibrose por Brooker et al. (2006). Eles realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo cego, com 66 pacientes com endurecimento palpável da mama devido à radioterapia para câncer de mama. O grupo experimental recebeu extrato de semente de uva 300mg, via oral, diariamente, por 6 meses enquanto o grupo controle recebeu cápsula placebo. Os resultados não mostraram nenhuma

evidência de melhora nas áreas de dureza do tecido em 6 meses após a randomização (Brooker et al., 2006).

Hojan e Milecki (2014) chamam a atenção que a reabilitação com treinamento neuromuscular, musculoesquelético e funcional objetiva melhorar a qualidade de vida de pacientes com fibrose e que o tratamento é um procedimento complexo que consiste em educação ao paciente, fisioterapia, terapia ocupacional, prescrição de órteses e de medicamento. Os autores afirmam que para controlar a dor e os espasmos musculares advindos da síndrome da fibrose radioinduzida são necessários medicamentos como analgésicos opiáceos associados ou não a antidepressivos e/ou anticonvulsivantes; anti-inflamatórios não esteroides; relaxantes musculares; injeção de anestésico de pontos de gatilho e injeção de toxina botulínica (Hojan; Milecki, 2014)

Straub et al. (2015) relatam que Imatinib é prescrito em estudo pré-clínico para atenuar a fibrose (Straub et al., 2015).

O uso da enzima superóxido dismutase foi pesquisada por Landeen et al. (2018). Eles realizaram um ensaio clínico randomizado, com 68 pacientes com fibrose radioinduzida em cabeça e pescoço. O grupo experimental foi orientado a aplicar ¼ de colher de chá de creme Sodermix® (280UI/g SOD) na área de fibrose, duas vezes ao dia, por 3 meses, enquanto o grupo controle utilizou creme placebo. Segundo os autores, nenhum achado demonstrou significância estatística. Houve melhora no grau de fibrose nos dois braços do estudo. Seriam necessários grupos maiores para determinar a existência de uma relação entre o superóxido dismutase tópico e a redução da fibrose pós-radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (Landeen et al., 2018).

Shrishrimal et al. (2019) destacaram que várias estratégias com o uso de antioxidantes podem ser utilizadas para prevenir ou tratar a fibrose, como a inibição de moduladores epigenéticos, inibição da via de sinalização de *TGF-β* ou inibição de espécies reativas de oxigênio. Os autores relataram também que em estudos com modelos animais com fibrose radioinduzida, antioxidantes e agentes antifibróticos demonstraram eficácia na prevenção dos efeitos adversos da radiação e na inibição das alterações moleculares agudas que levam ao

fenótipo fibrótico (Shrishrimal et al., 2019).

Bourgier et al. (2019) realizaram um estudo prospectivo fase 2 com o uso de pravastatina 40mg/d por 12 meses para tratamento da fibrose radioinduzida cutânea e subcutânea em pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço. Quarenta e dois pacientes completaram o estudo e foram avaliados por ultrassom e pela escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Oito pacientes apresentaram eventos adversos de grau ≥ 2 relacionados à pravastatina e foram excluídos do estudo, mas para a maioria o tratamento foi bem tolerado. Ao término do estudo os autores puderam verificar que houve diminuição da espessura e da gravidade da fibrose, além da melhora significativa na autopercepção dos pacientes, estado de humor e funcionamento social. Os autores concluíram que a pravastatina (40 mg/d por 12 meses) é um agente antifibrótico eficiente em pacientes com fibrose radioinduzida cutânea e subcutânea de grau ≥ 2 em pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço (Bourgier et al., 2019).

Gottölber et al. (2001) realizaram um estudo com interferon gama para tratamento da fibrose radioinduzida em 5 pacientes, sendo dois desses tratados por tumores de mama, um por sarcoma de células fusiformes no braço, um por sarcoma de Ewing no púbis e um por verruga plantar. A terapia com interferon gama foi em baixas doses (100 μ g), 3x por semana, injetado via subcutânea no abdome, por 6 meses, e 1x por semana por mais 6 meses. Ao final do estudo os autores observaram uma regressão da fibrose radioinduzida e salientam que esses resultados certamente justificariam estudos randomizados com interferon gama como uma nova opção terapêutica para fibrose radioinduzida. Os autores citam outras modalidades de tratamento que também têm sido utilizadas para a fibrose como a aplicação sistêmica e tópica de superóxido dismutase e inibidores de proteinase (Gottölber et al., 2001).

Simone et al (2007) relatam que a pirfenidona é um novo regulador seletivo da expressão gênica induzida por sinais moleculares de citocinas. Os autores realizaram um estudo piloto com três doses de 800 mg de pirfenidona, via oral, em 6 pacientes que apresentavam diminuição da amplitude de movimento e função da região acometida pela fibrose radioinduzida (cervical, membros inferiores ou superiores). Dois pacientes foram retirados por evento

adverso (sincope). Os resultados após o tratamento e acompanhamento de 2 anos foi que os pacientes apresentaram melhoria na amplitude de movimento e função. Os autores concluem que este estudo foi o primeiro estudo a testar a pirfenidona no tratamento da fibrose radioinduzida de tecidos moles e sugerem que a pirfenidona pode ser eficaz na melhoria dos efeitos da fibrose, mas estudos maiores são necessários para estabelecer a eficácia (Simone et al., 2007).

Tratamento com aloe vera foi proposto por Acharya (2016) e Acharya et al (2018) que realizaram estudos com pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço com aloe vera 5mg em gel. Os autores concluem que em ambos os estudos houve melhoria no fluxo de saliva, na capacidade de comer e no desconforto oral nos pacientes do grupo experimental (Acharya, 2016; Acharya et al., 2018)

Algumas pesquisas em modelos animais apresentaram resultados promissores com o uso da lipoenxertia e células-tronco. Borrelli et al. (2019) relataram que a fibrose está relacionada com a disfunção do tecido adiposo e a restauração dos adipócitos pode contribuir para a reversão da fibrose. Segundo eles, tratamentos com enxerto de gordura que utilizam células estromais derivadas do tecido adiposo multipotente impulsionam os efeitos regenerativos do enxerto pela capacidade dessas células de tolerar a hipóxia da área receptora e além disso, o próprio ambiente hipóxico pode estimular essas células estromais às ações antifibrótica, como a liberação de interleucina (IL) que está associada à redução da contratura e do espessamento da pele e à redução do colágeno. Os autores concluem que embora ainda necessite de melhores evidências, essa técnica é cada vez mais reconhecida por reverter a fibrose radioinduzida na pele (Borrelli et al., 2019).

Borrelli et al. (2020) injetaram gordura enriquecida com células vasculares estromais em membros posteriores irradiados e contraídos de camundongos. Eles observaram que a lipoenxertia reduziu a rigidez da pele e reverteu as alterações histológicas e esses resultados mostram-se promissores para o tratamento da desafiadora fibrose radioinduzida de tecidos moles (Borrelli et al., 2020).

Em uma outra pesquisa utilizando modelo murino, Horton et al. (2013) demonstraram que a administração sistêmica de células-tronco mesenquimais

derivadas da medula óssea amenizou a fibrose pois reduziu a contração da pele, o espessamento e a deposição de colágeno. Houve aumento da expressão de interleucina - 10 e diminuição de IL - 1 β na pele irradiada de camundongos (Horton et al., 2013).

2.4.5 Prevenção da fibrose radioinduzida

Segundo Delanian & Lefaix (2007), remover os estímulos agravantes das comorbidades (cessar etilismo, monitorar diabetes e hipertensão) e controlar a inflamação na fase aguda (pré-fibrótica) com administração de anti-inflamatórios hormonais e não hormonais, são meios que têm sido propostos para prevenir e controlar a gravidade da fibrose radioinduzida. Além disso, os autores destacam outros fatores relacionados à prevenção da fibrose: evitar nova quimioterapia fibrogênica (como a bleomicina ou a gencitabina) assim como nova cirurgia ou biópsia no local irradiado (Delanian; Lefaix, 2007).

Jacobson et al. (2013), Aygenc et al. (2004) e Zhang et al. (2011), realizaram estudos para prevenção da fibrose radioinduzida. Jacobson et al. (2013) realizaram um ensaio clínico randomizado com 53 pacientes tratados por tumor de mama, imediatamente após a radioterapia. O grupo experimental recebeu pentoxifilina 1200 mg e vitamina E 1200 UI por 6 meses após a radiação e o grupo controle recebeu apenas o acompanhamento padrão. Os autores concluíram que houve uma diferença significativa com diminuição da fibrose no grupo tratado e que o tratamento com pentoxifilina e vitamina E pode ser clinicamente útil na prevenção do desenvolvimento de fibrose após radiação em pacientes de alto risco (Jacobson et al., 2013).

Aygenc et al. (2004) realizaram um ensaio clínico randomizado com 78 pacientes tratados por tumor de cabeça e pescoço. O estudo iniciou no primeiro dia da radioterapia. O grupo experimental recebeu pentoxifilina 1200mg/d durante a radioterapia e por 2 semanas após o término. O grupo controle não foi descrito a intervenção. Os resultados do estudo evidenciaram menos fibrose e menor gravidade da necrose no grupo experimental. Os autores concluíram que administrações profiláticas de pentoxifilina podem reduzir a gravidade de lesões

por radiação tardias pelo efeito protetor contra patologia vascular (Aygenc et al., 2004)

Zhang et al. (2011), realizaram um ensaio clínico randomizado, com 72 pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço. O estudo iniciou no primeiro dia de radioterapia. O grupo experimental utilizou trolamina tópico (Biafine®) e o grupo controle utilizou medicação Qingdiyong. Os autores concluíram que o creme de trolamina (Biafine®) pode ser efetivo para prevenir e curar lesões radioinduzida agudas e crônicas; atrasar a ocorrência dessas e reduzir o tempo de cicatrização de lesões agudas (Zhang et al., 2011).

Shrishrimal et al. (2019) relataram que se pode prevenir a fibrose com poucos efeitos colaterais ao aumentar a capacidade antioxidante celular para níveis fisiológicos durante e após a radioterapia. Os autores observaram em ensaios clínicos que a administração dos fármacos imitadores da enzima superóxido dismutase (MnTE-2-PyP, MnTnBuOE-2-PyP e GC4419) é uma intervenção promissora para a prevenção da fibrose e eles consideram que em breve esses compostos estarão disponíveis para o uso em pacientes com fibrose radioinduzida como também para outros distúrbios fibróticos (Shrishrimal et al., 2019).

Warpenburg (2014) relatou que se pode prevenir a fibrose com o uso de doses adequadas e a utilização de técnicas de radioterapia que minimize o campo de irradiado para preservar os tecidos saudáveis da radiação ionizante (Warpenburg, 2014).

Em um estudo com modelo animal, Shen et al. (2020) utilizaram a deferoxamina transdérmica (quelante de ferro) antes e imediatamente após a irradiação para amenizar os efeitos crônicos da radioterapia na pele. No grupo de camundongos tratado preventivamente, diminuíram espécies reativas de oxigênio e marcadores apoptóticos e melhorou a perfusão da pele. Os camundongos que receberam tanto o tratamento preventivo (durante e após a radioterapia) quanto o tratamento curativo (por 2 semanas após recuperação da radioterapia), melhoraram a perfusão da pele e a vascularização, reduziram a espessura dérmica e teve a rede de fibras de colágeno reorganizada. Esses resultados sugerem que a deferoxamina transdérmica apresenta um efeito benéfico e pode ser um tratamento potencial para os pacientes oncológicos

(Shen et al., 2020).

A *Society and College of Radiographers (SCoR)*, Reino Unido, elaboraram um documento de orientação prática, revisado em abril de 2020, com as diretrizes para o tratamento da dermatite provocada pela radiação. Este documento contém informações úteis para pacientes e profissionais de saúde sobre prevenção, avaliação e manejo da radiodermatite antes, durante e após a irradiação. As orientações são muito importantes para minimizar as reações agudas cutâneas advindas da radiação, como a radiodermite e descamação e pode ser viáveis da mesma forma para minimizar o aparecimento das reações tardias (como o linfedema e fibrose), porém ainda faltam evidências que relacionem a gravidade da reação aguda ao risco de efeitos crônicos tardios. Este *Guideline* foi elaborado após realização de uma revisão sistemática em 2010, (atualizada em 2014 e 2019) com o objetivo de avaliar a eficácia de intervenções e práticas para prevenir, reduzir (ou alterar) as reações cutâneas induzidas por radiação. De acordo com o *Guideline*, os profissionais devem orientar e oferecer cuidados para hidratar e manter a integridade da pele, reduzir o risco de complicações de novos traumas e de infecções e promover conforto. As intervenções encontradas na revisão foram cremes esteroides, fotobiomodulação, filme de barreira e emolientes tópicos, mas até o momento, não há evidências fortes o suficiente para incentivar ou proibir o uso de qualquer uma dessas intervenções (Practice Guideline Document Radiation Dermatitis Guidelines for Radiotherapy Healthcare Professionals, 2020).

Reis et al. (2018) relataram que estudos realizados para prevenção e tratamento da radiodermatite utilizando fotobiomodulação — Diodo emissor de luz (LED) e Laser de baixa intensidade obtiveram resultados positivos, com redução da incidência e da severidade da radiodermatite aguda (Reis et al., 2018).

Zecha et al. (2016) publicaram uma revisão narrativa concluíram que o LBI na epiderme e derme reduz a inflamação e melhora a cicatrização de feridas. Relatam ainda que o uso do LBI se mostra eficaz na redução da inflamação e da dor, promoção da reparação tecidual, redução da fibrose e proteção e regeneração dos nervos, porém, apontam serem necessárias novas e mais sólidas evidências científicas sobre o uso de LBI em pacientes com efeitos

adversos agudos e/ou crônicos da radioterapia (Rodrigues et al., 2020; Zecha et al., 2016)

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados seguindo a metodologia do *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* (Higgins et al., 2019).

3.2 Local do estudo

Estudo realizado no Programa de Pós-graduação em Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

3.3 Salvaguardas éticas

O projeto foi apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em 12/12/2018 (Projeto de Pesquisa nº469/18) – Apêndice A. A troca de título está apresentada no Apêndice C.

3.4 Aprovação do estudo pelo programa de pós-graduação

O projeto foi apresentado e aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Departamento de Radiologia e Oncologia (177/2018) – Apêndice B.

3.5 Registro do protocolo na base prospero

Foi registrado na base de registro de protocolos de revisões sistemáticas PROSPERO, identificado como CRD42019139573 - Interventions for radiation-induced fibrosis in patients with head and neck and breast cancer: systematic review – Apêndice D

3.6 Critérios de inclusão

3.6.1 Tipos de estudos

Nesta revisão sistemática foram elegíveis para a inclusão ensaios clínicos randomizados (ECRs) que abrangessem os critérios de:

- Tipo de participante: idade acima de 18 anos, com diagnóstico clínico e histológico de câncer de mama ou de cabeça e pescoço, em qualquer estágio da doença; tratados com radioterapia (exclusiva ou em associação) e que apresentassem alguma intervenção relacionada à fibrose tecidual (pele e músculos) induzida pela radiação. Não houve restrição quanto à modalidade de radioterapia.
- Tipo de intervenção: deveria realizar qualquer tipo de tratamento para a melhora ou solução da fibrose tecidual pós-radioterapia. Dentre as intervenções estariam os recursos terapêuticos manuais ou com uso de equipamentos, tratamento farmacológico via oral ou tópico ou tratamento cirúrgico. O grupo controle poderia realizar qualquer outra intervenção, como o tratamento placebo ou a não intervenção.

3.7 Tipos de desfechos

Os desfechos, definidos previamente à elaboração da estratégia de busca, somente foram avaliados se os autores dos ensaios clínicos tivessem descritos o método utilizado para avaliação do desfecho ou se utilizassem um instrumento validado e reconhecido que permitisse replicação.

3.7.1 Desfechos primários

- Fibrose
- Eventos adversos da intervenção para a fibrose
- Qualidade de vida

3.7.2 Desfechos secundários

- Aderência à intervenção para a fibrose
- Dor
- Funcionalidade da região afetada

3.8 Estratégias de busca para identificação dos estudos

3.8.1 Bases eletrônicas

Foram realizadas buscas com o intuito de identificar estudos publicados, não publicados e em andamento nas seguintes bases:

- *Cochrane Central Library of Controlled Trials* (CENTRAL) (The Cochrane Library, last Issue 4 of 12, April 2019);
- MEDLINE, via PubMed (1966 até 08 de abril de 2019)

- EMBASE, via OVID (1974 até 08 de abril de 2019)
- LILACS, via Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) (1982 até 08 de abril de 2019)
- BIREME (1982 até 08 de abril de 2019)
- SciELO (1921 até 08 de abril de 2019)
- SCOPUS (1823 até 08 de abril de 2019)
- Web of Science (1900 até 08 de abril de 2019)
- PeDRo (1900 até 02 de agosto de 2019)
- Sigma Nursing Repository (1930 até 09 de agosto de 2019)
- ClinicalTrials.gov (09 de agosto de 2019)
- OpenGrey (1992 até 09 de agosto de 2019)
- WorldCat (24 de março de 2020)
- Portal de Busca Integrada da USP (PBi) (26 de março de 2020)

As estratégias de busca foram baseadas na estratégia desenvolvida para a base MEDLINE via PubMed. Para as outras bases foram realizadas adaptações na estratégia de busca realizada pela MEDLINE para a busca nas bases correspondentes. As buscas nas bases são descritas no ANEXO 1.

3.8.2 Busca em outras fontes

Foram realizadas buscas nas listas de referências dos artigos identificados e no Google.

3.9 Idiomas

Não houve restrições quanto ao idioma

3.10 Coleta de dados e análises

3.10.1 Seleção dos estudos

Os títulos e os resumos identificados nas buscas eletrônicas foram incluídos em um programa de gerenciamento de referências (Endnote) onde foram removidas as duplicações. Dois revisores (NOGUEIRA, RMP e CARVALHO, MB) de forma independente avaliaram os estudos encontrados pelas estratégias de busca de acordo com os critérios de elegibilidade.

Primeiramente foram excluídos por título e resumo os estudos que claramente não se encaixavam aos critérios de inclusão e foram obtidas cópias para análise de texto completo dos estudos potencialmente relevantes. Discordâncias foram resolvidas por discussão entre os 2 primeiros autores e todas razões para as exclusões dos estudos foram documentadas. Em caso de desacordo, um terceiro revisor (VITAL, FMR) seria solicitado para resolver a divergência, mas não houve necessidade.

3.10.2 Extração dos dados

Foram realizadas de forma independente a extração de dados. Os autores dos ensaios clínicos foram contatados quando houve alguma dúvida em relação aos dados ou a metodologia dos estudos. Foi utilizada uma ficha padronizada para a extração de dados dos estudos (Anexo 2).

Nesta ficha foram descritos os dados de identificação do estudo; objetivo do estudo; descrição dos participantes com os critérios de inclusão e exclusão, descrição do(s) grupo(s) (intervenção e controle e/ou placebo); desfechos e duração do seguimento.

Os dados foram lançados no programa Review Manager 5.3.

3.11 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos, foi avaliado o

risco de viés. Dois revisores (NOGUEIRA, RMP e VITAL, FMR), de forma independente, avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos. Não houve discordância entre os avaliadores.

O instrumento utilizado foi uma ferramenta desenvolvida pela [Cochrane Collaboration: Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials - RoB 2](#) (Link e Anexo 4) (Sterne et al., 2019)

Esta ferramenta é composta por 5 domínios e o risco geral:

1. Risco de viés decorrente do processo de randomização
 2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas
 - 2a. Efeito da alocação à intervenção
 - 2b. Efeito da adesão à intervenção
 3. Risco de viés devido à falta de dados de resultados
 4. Risco de viés na medição do resultado
 5. Risco de viés na seleção do resultado relatado
- Risco geral de viés

Cada um desses domínios foi classificado como alto risco de viés (*high risk of bias*) ou baixo risco de viés (*low risk of bias*) ou algumas preocupações (*some concerns*).

O risco geral de viés do estudo é considerado como de baixo risco se o estudo for julgado em todos os domínios para esse resultado. Considera-se que o estudo levanta algumas preocupações em pelo menos um domínio para esse resultado, mas não corre alto risco de viés para qualquer domínio. E o estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para esse resultado ou considera-se que o estudo tem algumas preocupações com vários domínios de uma maneira que reduz substancialmente a confiança no resultado.

Os resultados foram relatados em gráfico do risco de viés e em sumário do risco de viés.

3.12 Análise de dados

Foi realizada na avaliação dos desfechos, análise por intenção de tratar (*intention to treat - ITT*).

3.13 Lidando com os dados perdidos

Os dados incompletos para o desfecho primário não foram analisados. Se os dados fossem falhos ou se apenas os dados imputados fossem relatados, os autores seriam contatados para requerer os dados apenas dos participantes que foram avaliados.

3.14 Avaliação da heterogeneidade

Foi proposta avaliação da heterogeneidade entre os estudos pelo teste de inconsistência de Higgins (I^2), pela estimação da porcentagem de heterogeneidade que não podem ser atribuídas à variação amostral, por um teste estatístico para significância da heterogeneidade, e se possível por análise de subgrupo.

Caso fosse encontrada evidência de heterogeneidade significativa, as possíveis razões (heterogeneidade quanto ao tratamento oncológico; tipo, dose, fracionamento e campo da radioterapia; tipo e duração da intervenção; tempo entre o tratamento e o término da radioterapia; severidade da fibrose; gênero e local do tumor) seriam investigadas e relatadas.

Foi considerado como estatisticamente significativo o valor de $P < 0.10$.

3.15 Avaliação do viés de publicação

Se houvesse estudos suficientes (pelo menos 10), o gráfico de funil teria sido analisado para o desfecho primário para acessar o efeito de pequenos

estudos em relação ao viés de publicação.

Se os gráficos tivessem sugerido que o efeito do tratamento não fosse exemplo de uma distribuição simétrica, como assumido pelo modelo de efeito randômico seria realizado metanálises utilizando modelo de efeito fixo.

3.16 Síntese dos dados

Os dados de estudos semelhantes que puderam ser agrupados, foram analisados em metanálise utilizando o programa RevMan 5.3. Estudos com dados heterogêneos foram descritos em uma síntese narrativa dos achados. Para os desfechos dicotômicos, foi proposto calcular a razão de risco ou risco relativo (risk ratio - RR) com 95% de intervalo de confiança para cada estudo, que seriam agrupados. Para os resultados estatisticamente significantes, foi proposto apresentar o número necessário para tratar (NNT) ou o número necessário para que o tratamento cause danos (NND). Para desfechos contínuos, as diferenças médias entre os grupos de tratamento no final do acompanhamento foram agrupadas nos estudos que mensuraram os desfechos por uma mesma escala. Foi utilizado o efeito modelo randômico com variância inversa para as metanálises.

3.17 Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade

Foi proposta a realização da análise de subgrupo para explorar possíveis fontes de heterogeneidade. Se possível, essa análise seria baseada em:

- Tratamento oncológico recebido: pacientes que realizaram radio quimioterapia combinada versus participantes que realizaram tratamento cirúrgico associado com radioterapia e/ou quimioterapia adjuvantes; comparar estudos em que participantes tenham feito cirurgia apenas versus radioterapia como monoterapias,
- Tipo de radioterapia;

- Quantidade de radiação (número de sessões e dose total)
- Local da irradiação;
- Tipo de intervenção: Técnicas de terapia manual (massagens) combinadas ou não com utilização de fármacos; utilização exclusiva de fármacos; outras modalidades de intervenção;
- Duração da intervenção: serão agrupados estudos considerados como curto prazo e longo prazo;
- Tempo entre a radioterapia até o início da intervenção: serão agrupados estudos com intervalo de tempo menor que 4 meses e estudos com mais de 4 meses.
- Gênero: masculino versus feminino.
- Severidade da fibrose: leve, moderado e severa.
- Localização primária do tumor.

3.18 Análise de sensibilidade

Foi proposto, se possível, realizar análise de sensibilidade excluindo estudos com alto risco de viés.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da busca

Após a estruturação das estratégias de busca para identificação dos estudos, realizamos as buscas nas bases de dados Cochrane Central Library of Controlled Trials (CENTRAL); The Cochrane Library; MEDLINE/PubMed; EMBASE; LILACS; BIREME; Scientific Electronic Library Online - SciELO; Web of Science; Scopus. Foram encontradas 1905 referências. Nas outras bases (Sigma Nursing Repository, ClinicalTrials, OpenGrey, WorldCat e Portal de Busca Integrada da USP), foram encontradas 596 referências. Um total de 2501 referências foram encontradas. Dessas, foram removidas por duplicação 391, o que resultou em 2110 referências para análise dos critérios de inclusão e exclusão (Figura 2).

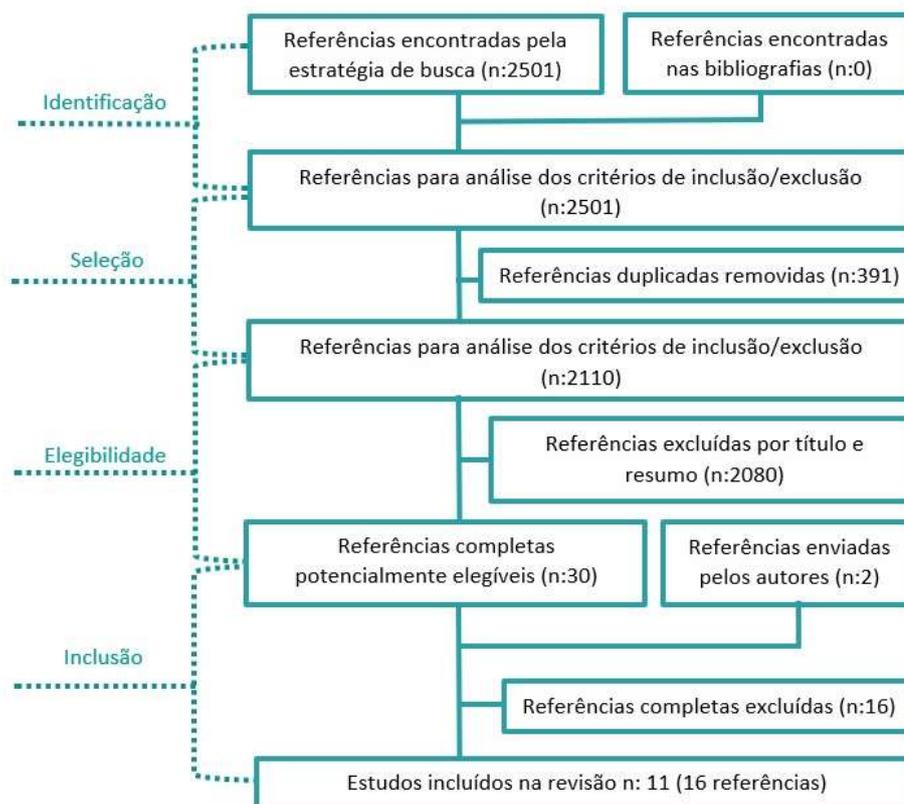


Figura 2 – Fluxograma do processo de identificação e seleção dos estudos

Todas as estratégias de busca e o número de referências encontradas em cada base de dados encontram-se descritas no Anexo 1. Pelo gráfico abaixo (Figura 3) podemos visualizar a quantidade de referências advindas de cada fonte.

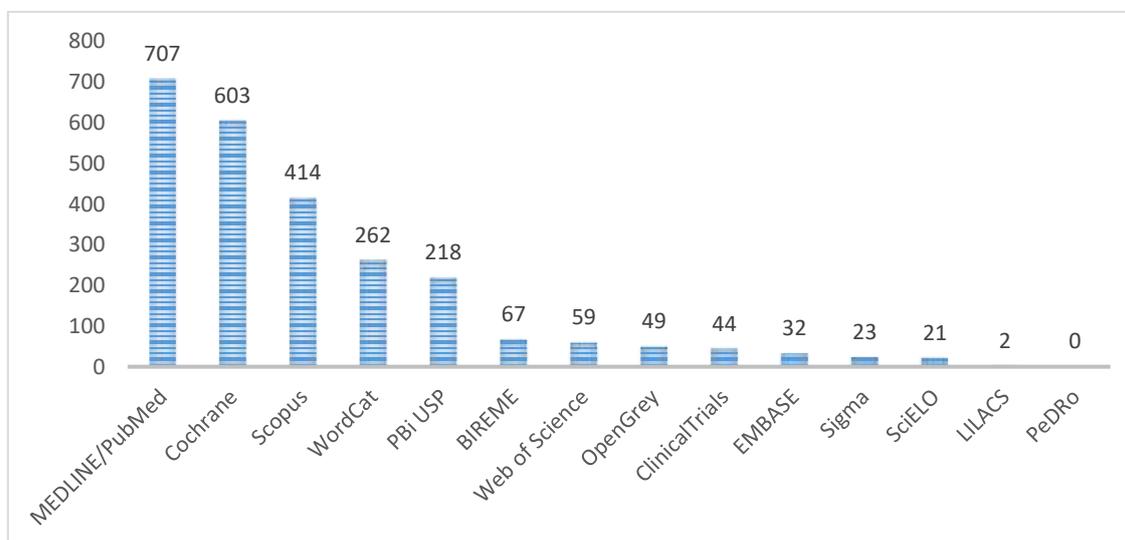


Figura 3 – Quantidade de referências por base de dados

Destas 2501 referências, 2080 foram excluídas após análise de título e resumo por não preencherem um ou mais os critérios de elegibilidade. Das 32 referências selecionadas, 16 foram excluídas após leitura de texto completo. Dezesesseis referências (11 estudos) foram selecionadas para a revisão. Não foram incluídos nenhum estudo proveniente das bases de dados de literatura cinzenta. Removendo as referências duplicadas, 532 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão.

4.2 Estudos excluídos

Dezesesseis estudos foram excluídos. Sete estudos (Benyahia et al., 1996; Bourgier et al., 2019 e o seu registro EUCTR2009-017000-83-FR; Delanian et al., 1994; Delanian et al., 1999; Haddad et al., 2005; Okunieff et al., 2004) são de braço único, sem grupo controle e randomização. Três desses estudos (Delanian et al., 1994; Haddad et al., 2005; Okunieff et al., 2004) e o

registro NCT00001437 foram excluídos por duas razões pois, além de serem de braço único, eles também incluem pacientes com outros sítios tumorais. Somente o estudo de Delanian et al. (1994) apresentou dados individuais de cada participante por tipo histológico de tumor. O registro NCT00001437 apresenta-se concluído, porém sem resultados publicado. O registro NCT02230800 foi excluído pelo sítio do tumor ser na pele. O registro NCT02798263 foi excluído por não se tratar de fibrose radioinduzida, e sim pós-cirúrgica. Os estudos de Acharya (2016) e Acharya et al. (2018) foram excluídos pois o objetivo do estudo foi avaliar o efeito do tratamento da fibrose oral com aloe vera mas o resultado apresentado foi a análise subjetiva do “desconforto oral” mensurado pela escala visual analógica. Muanza et al. (2015) não avaliaram diretamente a fibrose. Eles avaliaram o nível de exercício em horas metabólicas (MET-horas) por semana, a amplitude de movimento articular do ombro e a dor. Não foi descrito no estudo quais foram os instrumentos utilizados para a medida desses resultados. Os autores foram contatados, porém sem retorno. Outros três registros não foram incluídos pois não foram concluídos (ACTRN12612000839808 e NCT01910818) ou por ter sido retirado por falta de recursos (NCT03496909). Podemos visualizar os estudos e os motivos de exclusão resumidamente no quadro 6.

Quadro 6 – Estudos excluídos e razão para exclusão

Benyahia et al, 1996	Estudos de braço único
Delanian et al., 1999	
Bourgier et al., 2019 / EUCTR2009-017000-83-FR	
Delanian et al., 1994	
Haddad et al., 2005	Estudo de braço único e com pacientes com outros tumores sem dados individuais.
Okunieff et al., 2004	
NCT00001437 - Trial of Pentoxifylline in Patients With Functional Disability Caused by Radiation- Induced Advanced Regional Fibrosis.	Pacientes com outros tipos de tumores sem dados individuais. (Estudo concluído, sem resultados)

continua...

...continuação e conclusão.

NCT02230800 - PPALM-Palm Oil and Pentoxifylline Against Late Morbidity (PPALM).	Pacientes com tumor pélvico. (Estudo concluído, sem resultados)
NCT02798263 - Breast Cancer Rehabilitation With Acupuncture and Physical Therapy Protocol.	Pacientes com fibrose pós-cirúrgica. (Estudo em recrutamento)
Acharya, 2016	Resultado apresentado como “desconforto oral” (fibrose oral?)
Acharya et al, 2018	
Muanza et al, 2015	Não foi descrito no estudo quais foram os instrumentos utilizados para a medida dos desfechos.
ACTRN12612000839808 - Pilot study: To determine the effect of physiotherapy on neck stiffness following radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma.	Status: Recrutamento concluído (2012). Sem resultados. Autor não retorna contato.
NCT01910818 - Pilot Study of the Effect of Laser on Reversing Chronic Radiation Injury. ClinicalTrials.gov. Última atualização em 2019.	Status: Em recrutamento (2019). Conclusão estimada em 2022. Não relata o sítio do tumor.
NCT03496909 - PhysioTouch for Treatment of Radiation Fibrosis. ClinicalTrials.gov. Última atualização em 2019.	Status: retirado (falta de recursos)

4.3 Descrição dos estudos incluídos

Os onze estudos (16 referências) que preencheram os critérios de inclusão e incluídos na revisão sistemática foram: Aygenc et al. (2004), Bourgeois et al. (2008), Brooker et al. (2006), Delanian et al. (2003), Gothard et al. (2004), Jacobson et al. (2013), Landeen et al. (2018), Lugo (2012), Magnusson et al. (2009), Oliveira et al. (2009) e Zhang et al. (2011).

Dentre os 11 estudos incluídos, 3 deles foram encontrados em 2 referências cada um, e um estudo foi encontrado em 3 referências (Quadro 7)

Quadro 7 – Estudos incluídos e referências correspondentes

ESTUDO	OUTRAS REFERÊNCIAS ENCONTRADAS
Jacobson et al., 2013	NCT00583700 = Trental & Vitamin E for Radiation-Induced Fibrosis. ClinicalTrials.gov. last update posted 2013.
Landeem et al., 2018	NCT01771991 = Study of Topical Superoxide Dismutase to Treat Radiation Induced Fibrosis (Sodermix). ClinicalTrials.gov last update posted 2019.
Lugo, YG. 2012	NCT01822405 = Oton, C. Treatment of Radiation-induced Fibrosis in the Upper Aerodigestive Tract Cancer by a Combination of Pentoxifylline-tocopherol and Hyperbaric Oxygen (ORT-OXI-2009). ClinicalTrials.gov last update posted 2013.
Lugo, YG. 2012	Sanchez et al. Treatment of radiation-induced cervical fibrosis with pentoxifylline-tocopherol and hyperbaric oxygen. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy 2013;18(S1):S111.
Brooker et al., 2006	NCT00041223 = IH636 Grape Seed Extract in Treating Hardening of Breast Tissue in Women Who Have Undergone Radiation Therapy for Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov last update posted 2013.

As principais características dos 11 estudos incluídos estão apresentadas na quadro 8.

Quadro 8 – Características dos estudos incluídos

	Delanian et al. (2003)	Gothard et al. (2004)	Aygenç et al. (2004)	Brooker et al. (2006)	Bourgeois et al. (2008)	Magnusson et al. (2009)	Oliveira et al. (2009)	Zhang et al. (2011)	Lugo, YG (2012)	Jacobson et al. (2013)	Landeen et al. (2018)
N de relatórios obtidos	1	1	1	2	1	1	1	1	3	2	2
País de origem	França	Reino Unido	Turquia	Reino Unido	França	Suécia	Brasil	China	Espanha	Estados Unidos	Estados Unidos
N grupos	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Alocação	1:1:1:1	1:1	1:1	2:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1
N total	24	68	78	66	20	83	69	72	37	53	68
N total E	6/6/6	35	40	44	10	42	35	40	19	26	35
N total C	6	33	38	22	10	41	34	32	18	27	33
N total perdas	2 (8,3%)	5 (7,3%)	11 (14,1%)	5 (7,6%)	0 (0%)	23 (27,7%)	9	NI	11 (29,7%)	6 (11,3%)	NI
N perdas E	1	NI	7	4	0	12	6	NI	NI	3	NI
N perdas C	1	NI	4	1	0	11	3	NI	NI	3	NI
Sexo (%)											
Feminino	24	67	0	66	20	83	66	NI	9	NI	(22%)
Masculino	0	1	78	0	0	0	0	NI	28	NI	(78%)
Idade (Média)	Média de 57 (±8)	Entre 37 a 87 (63)	Entre 58 a 72 (63.4)	Média de 65	Entre 43 a 55	Entre 46 a 65 (56.5)	Média de 50 (±10)	NI	Entre 39 a 70 (58.02)	Média de 57	61.37
Sítio tumoral	Mama	Mama	Cabeça e pescoço	Mama	Mama	Mama	Mama	Cabeça e pescoço	Cabeça e pescoço	Mama	Cabeça e pescoço
Tratamento oncológico prévio ao estudo	RXT (assoc. ou não à QT) e CIR	CIR (66), EA e RXT	CIR. (sem QT ou RXT)	CIR e RXT	CIR e RXT	CIR c/s EA, assoc. ou não à QT e RXT	CIR c/s EA, assoc. ou não à QT	NI	CIR(20), QT(25), RXT(37)	CIR, LS, EA e QT	CIR, QT e RXT
Estudo iniciou durante ou após RXT?	Após. Média de 7 anos (±4) da RXT	Após. Entre 2 a 41 anos da RXT. Média 15.5	Durante (no 1º dia da RXT)	Após. Média de 11 anos da RXT	Após. Entre 6 a 16 meses da RXT	Após 1 a 3 meses da RXT	Durante (no 1º dia da RXT)	Durante (no 1º dia da RXT)	Após. Entre 8 meses a 12 anos e 3 meses. Média de 3,5 anos da RXT	Após. Em seguida	Após. 86% após 6 meses e 14% com menos de 6 meses

	Delanian et al. (2003)	Gothard et al. (2004)	Aygenç et al. (2004)	Brooker et al. (2006)	Bourgeois et al. (2008)	Magnusson et al. (2009)	Oliveira et al. (2009)	Zhang et al. (2011)	Lugo, YG (2012)	Jacobson et al. (2013)	Landeem et al. (2018)
Grupo (s) Experimental	Grupo A: Ptx 800mg e Vit E 1000mg via oral Grupo B: Ptx 800mg e placebo via oral Grupo C: Placebo e Vit E 1000mg via oral	Ptx 800mg e Vit E 1000mg via oral	Ptx 1200mg via oral	Extrato de semente de uva 300mg via oral	Endermoterapia Técnica LPG®	Ptx 1200mg e Vit E 300mg via oral	Cinesioterapia	Trolamina creme (Biafine) tópico	Ptx 800mg, Vit E 1000mg via oral e HBO	Ptx 1200mg e Vit E 1200UI via oral	Superóxido Dismutase 280UI/g tópico
Grupo Controle	Grupo D: Somente placebo via oral	Placebo via oral	NI	Placebo Via oral	Supervisão médica	Placebo + Vit E 300mg via oral	Sem cinesioterapia	Medicação Qingdiyou	Ptx 800mg e Vit E 1000mg via oral	TTO padrão	Creme placebo tópico
Duração	6 meses	6 meses	Até 14 dias pós RXT	6 meses	1 mês	12 meses	1 e ½ mês	De 3 a 6 meses pós RXT	6 meses (1 mês HBO)	6 meses	3 meses
Follow-up	NI	3 e 6 meses	Mínimo de 10 meses	3 e 6 meses	1 mês	NI	No final da RXT e 6 meses após a RXT	NI	NI	Média de 51 meses	6 meses.
Fase do estudo	NI	Fase 2	NI	Fase 2	NI	Fase 2	NI	NI	Fase 2	Fase 2	NI
Tratamento experimental foi eficaz?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não

Legenda: E (experimental); C (controle); NI (Não informado); CIR (Cirurgia); QT (Quimioterapia); RXT (Radioterapia); EA (Esvaziamento Axilar); LS (Linfonodo sentinela); c/s (com ou sem); assoc. (associada); Pxt (Pentoxilifina); Vit. (Vitamina); HBO (Oxigenioterapia Hiperbárica).

Conforme podemos visualizar no quadro 8, dentre os 11 estudos incluídos, 2 são provenientes da França, 2 dos Estados Unidos, 2 do Reino Unido e temos um estudo do Brasil. Os outros estudos são advindos da Turquia, Suécia, China e Espanha. O estudo que apresentou maior número de grupos foi o estudo de Delanian et al. (2003), com 4 grupos, enquanto que o restante dos estudos apresentou dois. Todos os estudos apresentaram a proporção da alocação 1:1, exceto Brooker et al. (2006), que apresentou 2 experimental:1 controle. Bourgeois et al. (2008) foi o estudo que apresentou menor quantidade de participantes (n:20) enquanto que Magnusson et al. (2009) apresentou a maior quantidade (n:83) dentre os estudos. Dos 11 estudos, 7 tratavam-se de neoplasias de mama enquanto que 4 tratavam-se de neoplasias de cabeça e pescoço. Em relação ao momento do início do estudo, observamos que 5 estudos realizaram tratamento preventivo para fibrose, iniciando o protocolo concomitante com o início da radioterapia (Aygenç et al., 2004; Oliveira et al., 2009; Zhang et al., 2011), imediatamente após (Jacobson et al., 2013) ou até 3 meses após o término da radioterapia (Magnusson et al., 2009). Os 6 estudos restantes tiveram início após, pelo menos, 6 meses da radioterapia. Quanto à duração da intervenção, os estudos variaram de 1 (Bourgeois et al., 2008) à 12 meses (Magnusson et al., 2009). Em relação à conclusão dos autores, o tratamento experimental não foi eficaz nos estudos de Gothard et al., 2004 (pentoxifilina e vitamina E), Brooker et al, 2006 (extrato de semente de uva) e Landeen et al., 2018 (superóxido dismutase).

As características em detalhes de cada estudo encontram-se anexo (Anexo 3).

4.4 Risco de viés dos estudos incluídos

Após julgamento do risco de viés de cada estudo isolado, elaboração e observação dos gráficos com o julgamento de todos os estudos incluídos, observamos que esse conjunto de estudos apresentaram limitações metodológicas que ocasionaram alto risco de viés em mais de 63,6% dos estudos. A maior probabilidade de risco de viés foi encontrada na mensuração dos resultados.

Os julgamentos de cada domínio para cada estudo estão descritos no anexo 5 e também podem ser visualizados pelo gráfico do risco de viés (Figura 4) e pelo sumário do risco de viés (Figura 5)

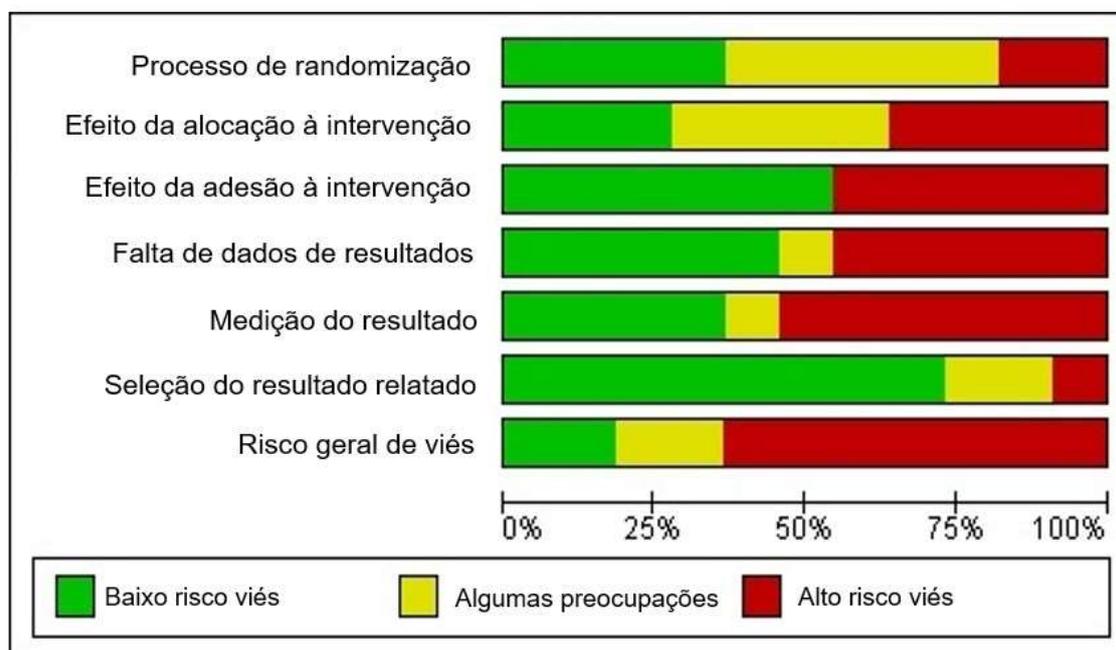


Figura 4 – Gráfico do julgamento do risco de viés para cada domínio em percentagens

	Processo de randomização	Efeito da alocação à intervenção	Efeito da adesão à intervenção	Falta de dados de resultados	Medição do resultado	Seleção do resultado relatado	Risco geral de viés
Aygenç 2004	?	●	●	●	●	●	●
Bourgeois 2008	●	+	+	+	●	+	●
Brooker 2006	+	+	+	+	+	+	+
Delanian 2003	+	?	+	+	+	+	?
Gothard 2004	+	?	+	●	●	?	●
Jacobson 2013	?	?	●	+	●	+	●
Landeen 2018	?	●	●	●	+	+	●
Lugo 2012	?	●	●	●	●	+	●
Magnusson 2009	+	+	+	+	+	+	+
Oliveira 2009	?	?	+	?	?	+	?
Zhang 2011	●	●	●	●	●	?	●

Figura 5 – Sumário do julgamento do risco de viés para cada estudo incluído

4.5 Efeitos das Intervenções

Os dados de 3 estudos (Delanian et al., 2003; Jacobson et al., 2013; Magnusson et al., 2009) foram agrupados em 2 metanálises. Nos 3 estudos, o grupo experimental recebeu tratamento de pentoxifilina associada à vitamina E em pacientes com câncer de mama e foram avaliados pela escala *LENT SOMA* para o desfecho fibrose. A fibrose foi avaliada em 6 meses no estudo de Delanian et al. (2003), em 18 meses no estudo de Jacobson et al. (2013) e em 12 meses no estudo de Magnusson et al. (2009).

Foram realizadas duas metanálises nesta comparação. Uma das metanálises (Figura 9) comparou o tratamento com pentoxifilina e vitamina E com o controle placebo ou acompanhamento. Nesta comparação participaram o estudo de Delanian et al. (2003) e Jacobson et al. (2013). No estudo de Delanian et al. (2003) foram utilizados os dados do grupo pentoxifilina com vitamina E e do grupo somente de placebo.

A outra metanálise (Figura 10) comparou o tratamento com pentoxifilina e vitamina E com o controle placebo e vitamina E. Nesta comparação participaram o estudo de Delanian et al. (2003) e Magnusson et al. (2009). No estudo de Delanian et al. (2003) foram utilizados os dados do grupo pentoxifilina com vitamina E e do grupo placebo e vitamina E.

Os julgamentos do risco de viés para os 3 estudos que foram agrupados nas metanálises para o desfecho fibrose, foram de baixo risco de viés no estudo de Magnusson et al. (2009), de algumas preocupações no estudo de Delanian et al (2003) e alto risco de viés no estudo de Jacobson et al. (2013).

Na metanálise que agrupou os estudos de Delanian et al., 2003 e Jacobson et al., 2013 não foi demonstrada evidência de heterogeneidade no teste I^2 (0%) nem na metanálise que agrupou os estudos de Delanian et al., 2003 e Magnusson et al., 2009 ($I^2 = 19\%$).

Os outros 8 estudos incluídos não puderam ser agrupados por diferenças nos protocolos, nas métricas ou nos desfechos avaliados e tiveram seus resultados descritos em cada desfecho de interesse desta revisão. Podemos visualizar essa variedade de protocolos de tratamento entre os grupos experimentais na figura a seguir (Figura 6).

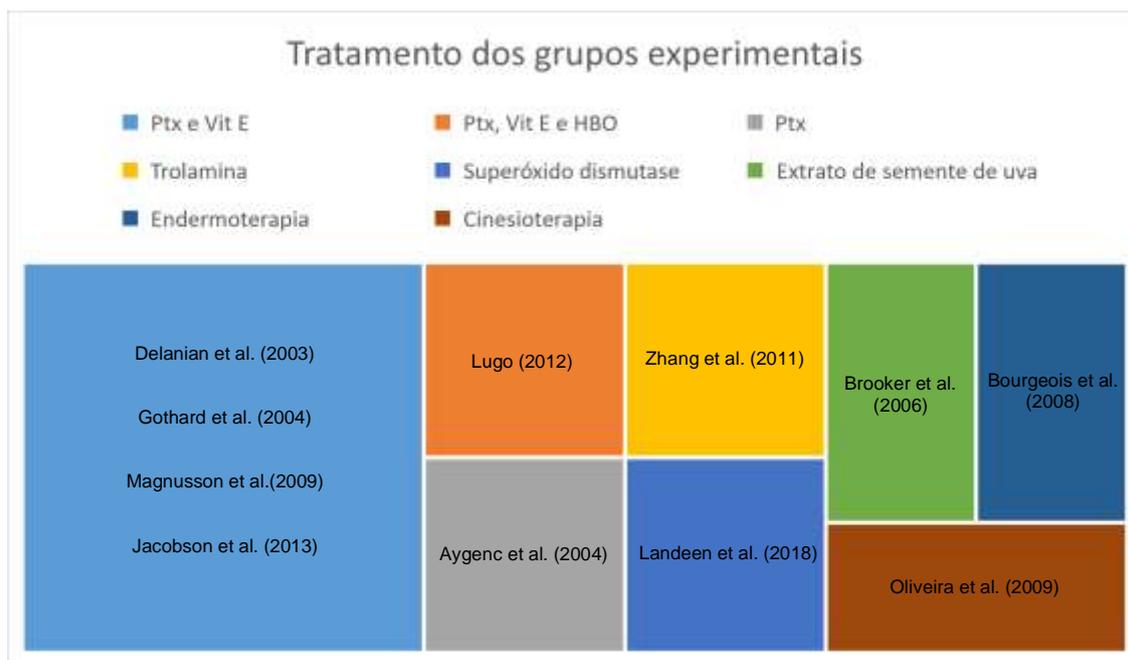


Figura 6 – Modalidades de tratamento dos grupos experimentais dos estudos

Delanian et al. (2003), Gothard et al. (2004), Magnusson et al. (2009) e Jacobson et al. (2013) utilizaram no grupo experimental a administração via oral da associação dos fármacos pentoxifilina e vitamina E.

Delanian et al. (2003) e Gothard et al. (2004) utilizaram a mesma dosagem de ambos os fármacos (pentoxifilina 800 mg/dia e vitamina E 1000 mg/dia) mas não puderam ter seus dados agrupados devido a métricas diferentes na avaliação dos desfechos.

Magnusson et al. (2009) e Jacobson et al. (2013) utilizaram a mesma dosagem de pentoxifilina 1200 mg/dia mas diferiram na dose da vitamina E sendo administrada 300mg no estudo de Magnusson et al. (2009) enquanto que no de Jacobson et al. (2013) utilizaram 1200 UI/dia.

Lugo (2012) utilizou a mesma dosagem e ambos os fármacos (pentoxifilina 800mg/dia e vitamina E 1000mg/dia) que os estudos de Delanian et al. (2003) e Gothard et al. (2004) mas inseriu também a oxigenioterapia hiperbárica no grupo experimental.

Aygenç et al. (2004) utilizaram somente a pentoxifilina 1200mg/dia.

No gráfico abaixo (Figura 7) podemos visualizar as diferenças entre as dosagens utilizadas pelos estudos.

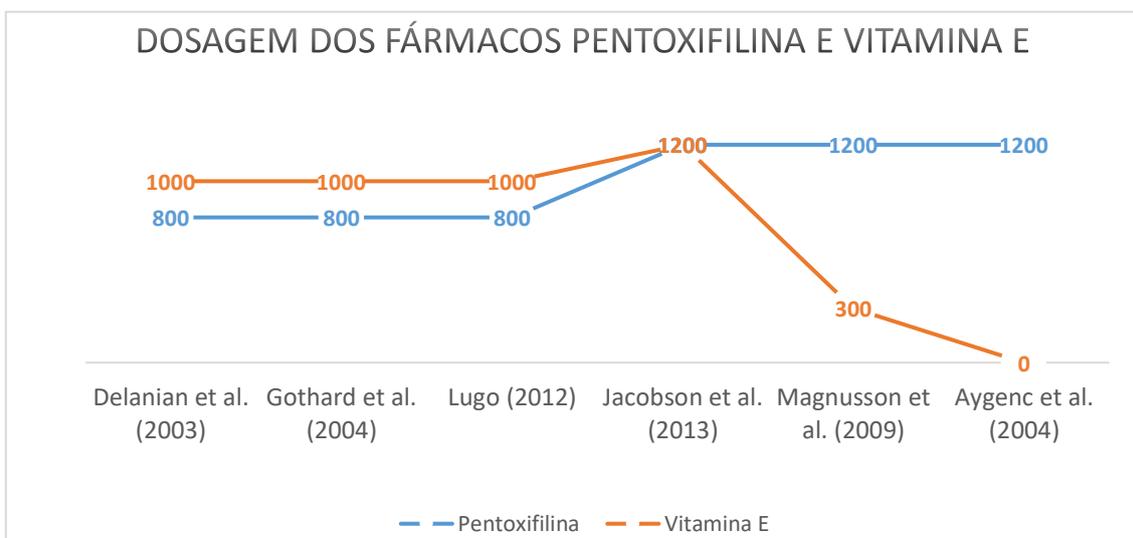


Figura 7 – Dosagens de pentoxifilina e vitamina E utilizadas pelos estudos

Brooker et al. (2006) fizeram uso via oral do extrato de semente de uva (300mg).

Dois estudos utilizaram protocolos de tratamento farmacológico tópico: Zhang et al. (2011) administrou trolamina (Biafine®) e Landeen et al. (2018) utilizou superóxido dismutase 280UI/g (Sodermix®).

E por fim, outros dois estudos utilizaram-se de recursos físicos: Bourgeois et al. (2008) utilizaram a endermoterapia pela técnica LPG® e Oliveira (2009) utilizou a cinesioterapia (exercícios ativos livres e de alongamento).

Em relação aos desfechos de interesse desta revisão, nenhum dos estudos avaliaram todos os desfechos. Somente o desfecho fibrose foi avaliado em todos os estudos, seja de forma direta ou indiretamente. A relação da quantidade de estudos que avaliaram os desfechos de interesse está descrita abaixo, e podemos também visualizar no gráfico a seguir (Figura 8).



Figura 8 – Quantidade de estudos que relataram cada desfecho de interesse

4.5.1 Fibrose

Alguns estudos avaliaram a fibrose diretamente e outros avaliaram indiretamente por meio de outros desfechos relacionados a ela.

Nos estudos de Delanian et al. (2003), Jacobson et al. (2013) e Magnusson et al. (2009), a fibrose foi avaliada pela escala *LENT SOMA*. Essa escala classifica a fibrose em 4 graus (1 a 4), sendo quanto maior a graduação, pior a fibrose. No estudo de Delanian et al. (2003), a mensuração da fibrose pela escala foi realizada no início do estudo e após 3 e 6 meses de tratamento. Os dados apresentados foi o da reavaliação em 6 meses do tratamento. No estudo de Jacobson et al. (2013), a fibrose foi mensurada em cada consulta e os dados apresentados foram após 18 meses do início do tratamento e no estudo de Magnusson et al. (2009) a fibrose foi avaliada no início do tratamento, aos 3, 6, 9 e 12 meses do início do tratamento. Os dados apresentados por Magnusson et al., (2009) foram aqueles coletados em 12 meses.

A metanálise do desfecho fibrose apresentada na figura 9, incluiu 64 participantes (31 no grupo experimental e 33 no controle) e não foi observado resultado estatisticamente significativo ($P= 0.24$) a favor do grupo pentoxifilina e

vitamina E comparado com o controle (placebo ou acompanhamento) (DMP - 0,30 95% IC -0.79 a 0.20).

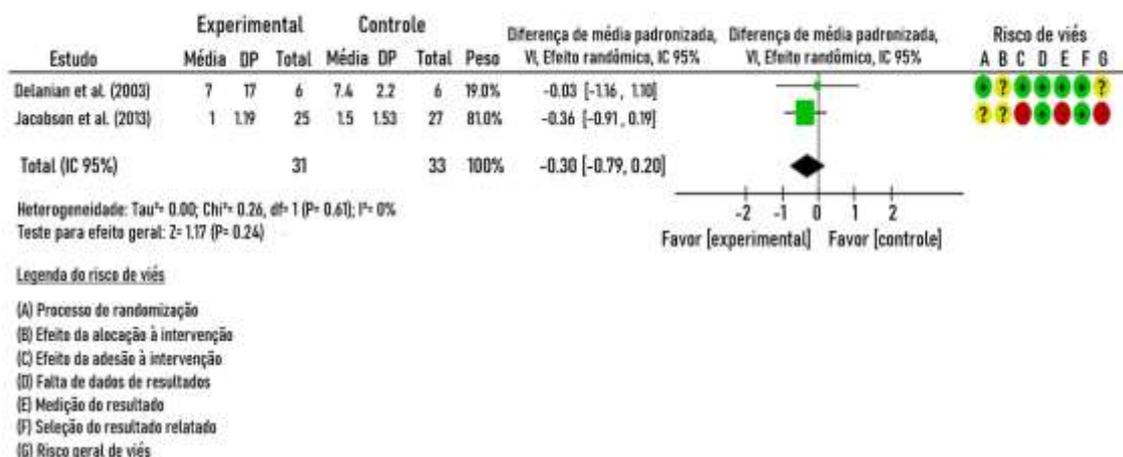


Figura 9 – Gráfico de metanálise de diferença de média padronizada de efeito randômico para o desfecho fibrose mensurada pela escala *LENT SOMA*

A metanálise do desfecho fibrose apresentada na figura 10, incluiu 78 participantes (38 no grupo experimental e 40 no controle) e também não foi observado resultado estatisticamente significativo (P= 0.77) a favor do grupo pentoxifilina e vitamina E comparado com o controle (placebo e vitamina E) (DMP -0,09 95% IC -0.66 a 0.49).

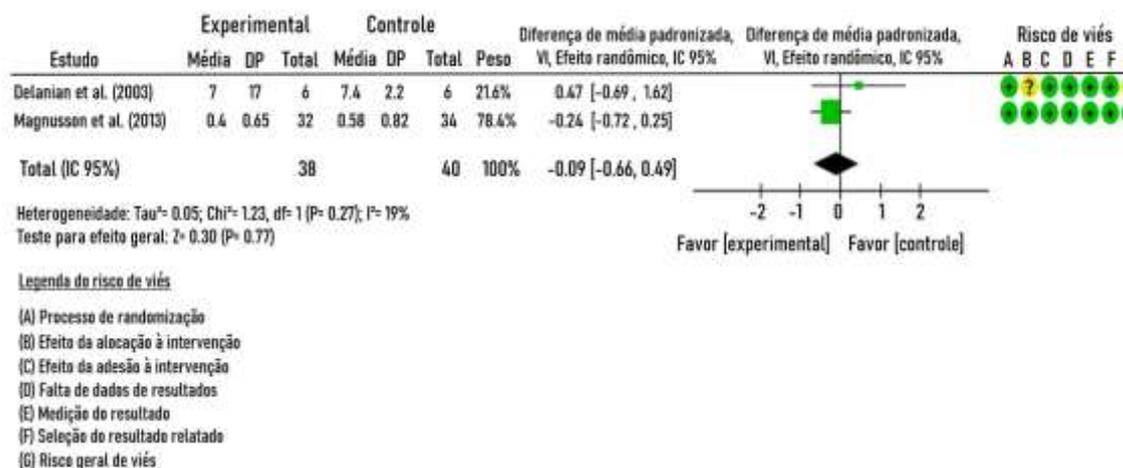


Figura 10 – Gráfico de metanálise de diferença de média padronizada de efeito randômico para o desfecho fibrose mensurada pela escala *LENT SOMA*

Já no estudo de Gothard et al. (2004), os autores avaliaram o endurecimento cutâneo por avaliação clínica por palpação utilizando uma escala de 0 a 3 onde 0= nenhuma, 1= um pouco, 2=bastante e 3= muito. (A melhora foi mensurada se a paciente reduzisse ao menos dois pontos na escala após 12 meses da avaliação inicial). Foram avaliados 2 sítios anatômicos distintos de fibrose (não descrito). No grupo experimental (pentoxifilina e vitamina E), 2 pacientes apresentaram melhora no sítio 1 e 4 pacientes apresentaram melhora no sítio 2, totalizando melhora em 6 dos 31 pacientes do grupo experimental (19%). No grupo controle (placebo), 4 pacientes apresentaram melhora no sítio 1 e 4 pacientes apresentaram melhora no sítio 2, totalizando melhora em 8 dos 34 pacientes do grupo controle (24%). Os autores avaliaram a aparência da pele por fotografias, mas não foi possível interpretar de forma a gerar informações adicionais para comparação proposta e as fotografias obtidas não foram apresentadas no estudo.

Magnusson et al. (2009) avaliaram a fibrose pela escala *LENT SOMA (Late effects of normal tissues (LENT) Scoring System: The SOMA SCALE) - Breast*. Os dados foram obtidos em 12 meses e não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre os grupos na pontuação total da escala ou na subescala de fibrose objetiva. Os resultados apresentados a seguir foram obtidos pelos dados brutos enviados pelos autores por e-mail: média de 0.588 (0.82) graus na escala total para o grupo pentoxifilina e vitamina E e média de 0.406 (0.65) graus na escala total para o grupo placebo e vitamina E.

Landeen et al. (2018) avaliaram a área da fibrose. O exame foi realizado por um fisioterapeuta, mas não foi mencionado o instrumento (p. ex. fita métrica) e a medida utilizada (p. ex. cm²). O grupo experimental (superóxido dismutase) demonstrou uma diminuição média de 19.00 (SD 36.83) enquanto que o grupo controle (placebo) demonstrou uma diminuição média de 24.22 (SD 38.68). Esses achados não foram estatisticamente significantes (P=0.64). Os autores avaliaram também a graduação da fibrose pelo *Common Terminology for Adverse Events (CTCAE)* versão 4.0 para a fibrose superficial de tecidos moles (grau 1 a 5). A melhora da fibrose seria constatada com a diminuição de 1 grau ou mais pelo escore *CTCAE*. No grupo experimental 13 pacientes (46,4%) apresentaram melhora e 15 não tiveram mudanças na graduação. No grupo

controle, 13 pacientes (43,3%) apresentaram melhora enquanto que 17 não. Os autores observaram que os resultados foram similares entre os grupos ($P=0.81$).

Aygenç et al. (2004) avaliaram a fibrose, a qual foi caracterizada por alterações visíveis (telangectasia, atrofia) e mobilidade ou dor limitadas. Foi avaliada medindo o grau de rigidez do tecido e a limitação de movimento. Não está claro no artigo como foi mensurada. Não é mencionado no artigo quando foi o momento da avaliação final, apenas é relatado que o tratamento terminou 2 semanas após a radioterapia e o seguimento foi de no mínimo 10 meses. Os dados finais do grupo experimental (pentoxifilina) demonstrou fibrose em 12 dos 33 pacientes (36,6%) enquanto que o grupo controle (sem descrição) demonstrou fibrose em 21 dos 34 pacientes (61,7%). Segundo os autores, esses resultados foram estatisticamente significantes ($P<0.05$).

Zhang et al. (2011) avaliaram a dermatofibrose crônica. Não está claro no artigo como foi mensurada. Não é mencionado no artigo quando foi o momento da avaliação final, apenas é relatado que o tratamento terminou entre 3 a 6 meses após a radioterapia. Os dados finais do grupo experimental (trolamina) mostraram que 27,5% dos pacientes apresentaram dermatofibrose crônica enquanto que o grupo controle (medicação Qingdiyong) mostraram que 68,8% dos pacientes apresentaram dermatofibrose crônica. Segundo os autores, esses resultados foram estatisticamente significantes ($P<0.05$).

Lugo (2012) avaliou a fibrose de diversas formas e por vários instrumentos de mensurações diferentes: dobra cutânea com paquímetro, avaliação subjetiva do paciente com a escala visual analógica (EVA), espessura da pele por ressonância magnética, análise da correlação clínico-radiológica dos resultados, área de toxicidade tardia por fita métrica e fotografia e toxicidades cutânea, do tecido subcutâneo, da mucosa bucal, das glândulas salivares e da laringe. A avaliação da dobra cutânea na região da mandíbula e região anterior do pescoço com paquímetro foi realizada na avaliação inicial, 3 meses e 6 meses. Ao analisar os resultados obtidos, observou-se que não houve alterações significativas e o desvio foi muito alto, portanto, a autora assume que esse resultado provavelmente se deva a questões metodológicas no momento da dobra. A avaliação subjetiva do paciente em relação à melhora da fibrose pela escala visual analógica foi realizada no início e em 6 meses. Ao realizar a análise

estatística dos valores fornecidos pelos pacientes subjetivamente pelo teste de *Jonkheere-Terpstra*, verificou-se que, nesse caso, não houve diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes ($P = 0,48$). A espessura da derme e epiderme por ressonância magnética foi realizada no início do tratamento e em 3 e 6 meses. Apesar de sua alta resolução, a autora relatou que não foi possível realizar medidas precisas da espessura da pele utilizando a ressonância magnética. A mensuração da área de toxicidade tardia foi realizada por fotografia e pela mensuração por fita métrica da pele no local. Essa mensuração ocorreu na avaliação inicial e em 3 meses e 6 meses, mas os resultados em 3 e 6 meses não foram apresentados (fotos e medidas). A toxicidade cutânea, do tecido subcutâneo, da mucosa bucal, das glândulas salivares e da laringe foi avaliada pela escala *LENT SOMA* na avaliação inicial, 3 meses e 6 meses do início do tratamento. Na avaliação da toxicidade do tecido subcutâneo em seis meses, 14 pacientes estavam melhores (diminuíram do grau III para o grau II) sendo 4 do grupo experimental (pentoxifilina, vitamina E e oxigenioterapia hiperbárica) e 10 do grupo controle (pentoxifilina e vitamina E) e 12 pacientes permaneceram iguais (9 do grupo experimental e 3 do grupo controle). Nenhum paciente apresentou piora. Pelo teste de *Jonkheere-Terpstra*, em três meses após o início do tratamento houve diferenças significativas entre os dois grupos ($P = 0,001$), o que indicava que os pacientes do grupo experimental estavam melhores que o grupo controle. Nenhum paciente apresentou toxicidade cutânea da mucosa bucal e da laringe. Em relação à toxicidade das glândulas salivares nenhum paciente teve alterações significativas.

Bourgeois et al., (2008) avaliaram o tecido irradiado por várias métricas. O endurecimento da pele foi avaliado pela escala visual analógica (0 a 10). As mensurações foram realizadas na avaliação inicial (T0), após 30 dias de tratamento para o grupo experimental ou 35 dias de acompanhamento para o grupo controle (T1) e após 60 dias do tratamento para o grupo experimental ou 65 dias de acompanhamento para o grupo controle (T2). A quantidade de pacientes com endurecimento da pele no grupo experimental (endermoterapia técnica LPG®) em T0, T1 e T2 respectivamente foram 7, 2 e 1, enquanto que no grupo controle (sem tratamento) foram respectivamente 2, 4 e 3. O amolecimento da pele foi mensurado pela escala visual analógica (0 a 10) em T1 e T2, e a

quantidade de pacientes com amolecimento da pele no grupo experimental em T1 e T2 manteve-se 7 e no grupo controle em T1 e T2 manteve-se 1.

Brooker et al. (2006) avaliaram a área de superfície (cm²) do endurecimento palpável da mama. O exame clínico foi realizado por uma enfermeira que identificou a área de endurecimento na mama tratada e delineou com tinta. O contorno foi traçado em um filme transparente, e a imagem foi digitalizada em um computador e a área medida eletronicamente por planimetria. A resposta foi definida como uma redução na área da superfície do endurecimento $\geq 50\%$ em 12 meses. Na avaliação de 12 meses pós-tratamento, 13 dos 44 participantes (29,5%) do grupo experimental (extrato de semente de uva) reduziram $\geq 50\%$ da área da superfície do endurecimento enquanto que o grupo controle (placebo) 6 dos 22 participantes (27,3%) apresentaram essa redução. Esse achado não foi estatisticamente significativo ($P=1.00$). Uma outra avaliação que os autores fizeram foi verificar a aparência da mama por fotografias tiradas da parte superior do corpo (mãos nos quadris e acima da cabeça) na linha de base e 12 meses após a randomização e pontuadas utilizando uma escala graduada ("melhor", "nenhuma alteração" ou "pior", em comparação às fotografias da linha de base). Dos 44 participantes do grupo experimental (extrato de semente de uva), 37 não tiveram nenhuma alteração e 2 tiveram piora na aparência aos 12 meses comparados ao início do estudo. Dos 22 participantes do grupo controle, um apresentou melhora na aparência das mamas e 18 não apresentaram melhora na aparência aos 12 meses. Foi aplicado também, um questionário de autoavaliação do paciente em relação ao endurecimento em 6 e 12 meses, o qual avaliou até três locais de dureza mamária antes de iniciarem o tratamento. O parâmetro foi identificado e pontuado para cada local, na escala de 0 a 3 (0= nenhum; 1= leve; 2= moderado; 3= marcado). Das áreas pontuadas, calculou-se uma média e definiu-se uma resposta parcial como uma melhora mínima de um nível de efeito e resposta completa como grau 0 (sem dureza) aos 12 meses. Na avaliação aos 12 meses, 1/44 (2,3%) dos pacientes do grupo experimental e 1/22 (4,5%) no grupo controle obtiveram uma melhora de mais de 2 graus; 22/44 (50%) dos pacientes do grupo experimental e 10/22 (45,5%) dos pacientes no grupo de placebo obtiveram uma melhora de pelo menos 1 grau, enquanto que 11/44 (25,0%) dos pacientes do

grupo experimental e 9/22 (40,9%) dos pacientes do grupo controle não obtiveram nenhuma alteração ou piora na dureza do tecido. As análises da mudança nas áreas máximas de dureza do tecido da avaliação inicial até 12 meses não mostraram nenhuma evidência de melhora (dados não mostrados). Os autores realizaram também para mensurar a fibrose uma classificação clínica do endurecimento palpável da mama que foi pontuado clinicamente por palpação usando uma escala de 0 a 3 (0= nenhum; 1= leve; 2= moderado; 3= marcado). A resposta parcial foi definida como uma melhora mínima de um nível de efeito aos 12 meses e a resposta completa como endurecimento de grau 0 aos 12 meses após a randomização. Os resultados mostraram que 1/44 dos pacientes do grupo experimental (2,3%) apresentou melhora de 2 graus, em 12 meses, no endurecimento palpável em comparação com nenhum paciente no grupo controle. No grupo experimental 13/44 dos pacientes (29,5%) tiveram uma melhora de 1 grau, enquanto que no grupo controle foram 6/22 dos pacientes (27,3%). Apenas um paciente apresentou uma resposta completa (regressão de grau 1 para grau 0 em 12 meses). Este paciente estava no grupo de placebo.

No estudo de Delanian et al. (2003), os autores avaliaram a fibrose em 3 e 6 meses pela escala *LENT SOMA - Skin/Subcutaneous Tissue*, a regressão da superfície (cm²) da fibrose no início e em 3 e 6 meses, do volume (cm³) da fibrose no início e em 3 e 6 meses e a regressão da inclinação da superfície e do volume da fibrose (%) por mês. Os resultados de 6 meses da avaliação da fibrose pela escala *LENT SOMA Skin/Subcutaneous Tissue*, para os grupos A (pentoxifilina e vitamina E), B (pentoxifilina e placebo), C (placebo e vitamina E) e D (somente placebo) não apresentaram nenhuma diferença significativa entre os quatro grupos. Grupo A (39%) versus grupo D (33%). Os resultados finais foram 7.0 (1.7) para o grupo A, 7.6 (2.9) para o grupo B, 6.0 (2.2) para o grupo C e 7.4 (2.2) para o grupo D. Esses estão apresentados como dados brutos (pontuação total foi obtida pela somatória dos resultados dos 14 subescores da escala *LENT SOMA/ Skin/Subcutaneous Tissue*. Esse resultado não foi dividido pelo número de subescores (14). Por essa razão os valores apresentados no estudo estão mais elevados que os normalmente obtidos pela graduação total do escore total (0 a 3,5). Essa informação foi obtida através da comunicação direta estabelecida com a autora principal do estudo (Sylvie Delanian). Os

resultados de 6 meses da avaliação da superfície da fibrose foi uma regressão de 60% para o grupo A (pentoxifilina e vitamina E) contra 43% de regressão da superfície da fibrose no grupo D (somente placebo) ($P= 0.038$). ANOVA de duas vias para os quatro grupos não revelou efeitos significativos, embora tenha havido uma tendência de significância para o grupo A ($P= 0.09$). Os resultados de 6 meses para as diferenças entre a regressão de volume médio da fibrose em 6 meses no grupo A (pentoxifilina e vitamina E) foi de 73% versus 51% no grupo D (somente placebo) e essas análises mostraram uma tendência de significância ($P=0.054$). Porém, não foi significativa nenhuma das diferenças entre os grupos na ANOVA, considerando os quatro grupos. Os resultados da regressão da inclinação da superfície e regressão do volume da fibrose (%) por mês apresentou resultados mais íngremes na comparação do grupo A (pentoxifilina e vitamina E) com o grupo D (somente placebo) com $P=0.018$ e $P=0.025$, respectivamente. A análise de inclinação da regressão da fibrose foi significativamente mais rápida para o grupo A comparado com os grupos B, C e D ($P= 0.036$).

Jacobson et al. (2013) avaliaram a fibrose pela escala *RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema* e pela escala *LENT SOMA - Breast*. Os dados foram obtidos em cada consulta. O cronograma de acompanhamento foi de 1 mês, 4 meses, 6 meses, 13 meses e 18 meses após o tratamento final com radioterapia. Na avaliação de 18 meses pela escala *RTOG* os pacientes do grupo experimental (pentoxifilina e vitamina E), dos 26, 9 apresentaram grau 0, 12 apresentaram grau 1, 3 apresentaram grau 2, um apresentou grau 3 e 1 apresentou grau 6. Já no grupo controle (acompanhamento padrão), dos 27, 9 apresentaram grau 0, 10 apresentaram grau 1, 4 apresentaram grau 2, 4 apresentaram grau 3 e nenhum apresentou grau 6 ($P=0.6060$). Na avaliação de 18 meses pela escala *LENT SOMA- Breast*, o grupo pentoxifilina e vitamina E apresentou média final de 1.00 (1.19) e o grupo placebo apresentou média final de 1.59 (1.53). Não houve diferença significativa entre os grupos ($P=0.1599$). Os autores avaliaram também a fibrose pelo medidor de complacência de tecidos (*TCM*) como uma avaliação quantitativa da complacência tecidual para medir a fibrose. As medidas foram obtidas em 2 locais de imagem espelhada em cada mama. A média nas 2 diferenças foi pontuada. As diferenças médias nas

medidas de TCM foram comparadas usando um teste t. Os dados foram obtidos aos 18 meses. A escala foi de 0 a 60mm. Os 23 pacientes do grupo experimental apresentaram média de 0.88mm (1.96) enquanto que os 24 pacientes do grupo controle apresentaram média de 2.10mm (2.16). Este desfecho possui um resultado estatisticamente significativo, favorecendo grupo experimental ($P=0.0478$).

Oliveira et al., (2009) avaliaram a formação de tecido cicatricial (aderências) pela palpação digital da cicatriz e da área ao redor com o paciente despido e em repouso. O tecido cicatricial (adesão) foi classificado como presente ou ausente. Na avaliação inicial, 28% dos pacientes do grupo experimental (cinesioterapia) e 27% dos pacientes do grupo controle (sem cinesioterapia) apresentavam aderências ($P = 0.9081$). Na avaliação pós término da radioterapia, houve aumento de aderências em ambos os grupos — 68,8% no grupo experimental e 61,1% no grupo controle — mas sem significância estatística ($P = 0.4021$). Na avaliação de seis meses após a radioterapia, o grupo controle mostrou que 48,8% dos pacientes apresentavam aderências, enquanto que o grupo experimental apresentou diminuição da frequência (24% dos pacientes). Este resultado foi estatisticamente significativo ($P = 0.04$).

4.5.2 Qualidade de vida

O desfecho qualidade de vida foi avaliado por apenas 2 dos 11 estudos. Gothard et al. (2004) avaliaram a qualidade de vida pela autoaplicação dos questionários *QLQ-C30* e *BR23* da *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. A avaliação foi no início (pré-tratamento), 3 meses de tratamento, uma semana antes dos 6 meses de tratamento e no 3° e 6° mês após o término do tratamento (seguimento). Segundo os autores, não foram observadas mudanças significativas em nenhum dos grupos (pentoxifilina e vitamina E *versus* placebo), e por isso os dados não foram mostrados do estudo.

Landeen et al. (2018) avaliaram a qualidade de vida pelo Formulário *Functional Assessment of Cancer Therapy - Head & Neck cancer (FACT-H&N)* preenchidos pelo paciente. Estão incluídas subcategorias de bem-estar físico,

bem-estar social/familiar, bem-estar emocional, bem-estar funcional e preocupações adicionais de cabeça e pescoço. Cada categoria utilizada na escala tinha 5 opções de resposta que variou com pontuação de 0 a 4, com 0 = nada (sem afetar as atividades diárias) a 4 = muito (afetou muito as atividades diárias), com pontuação total de 0 a 156. Comparando os dados da avaliação inicial com os do final do tratamento (3 meses), o grupo experimental (superóxido dismutase) demonstrou um aumento na qualidade de vida total de 2.30 pontos (SD 6.60) enquanto que o grupo controle (placebo) demonstrou uma diminuição de 0.44 pontos (SD 9.17) mas esses achados não foram estatisticamente significantes ($P=0.57$).

4.5.3 Eventos adversos da intervenção para a fibrose

Os eventos adversos foram relatados em 7 dos 11 estudos. Aygenc et al. (2004) observaram efeitos adversos no estudo: Tontura (19,4%) e sintomas gastrointestinais (30,5%). Os sintomas foram intensos e foi preciso reduzir a dose do medicamento pentoxifilina em 3 pacientes e interromper o tratamento em 4 pacientes.

Gothard et al. (2004) relataram que nenhum efeito colateral da medicação foi relatado no estudo.

Lugo (2012) relatou que 2 participantes foram excluídos do estudo por intolerância aos fármacos (pentoxifilina e vitamina E). Os eventos adversos que ocorreram durante o estudo foram náuseas, vômitos, diarreia e mal estar geral.

Bourgeois et al., (2008) avaliaram a secura da pele e o eritema pelo exame clínico e a graduação da coceira pela escala visual analógica (0 a 10). As mensurações foram realizadas na avaliação inicial (T0), após 30 dias de tratamento para o grupo experimental ou 35 dias de acompanhamento para o grupo controle (T1) e após 60 dias do tratamento para o grupo experimental ou 65 dias de acompanhamento para o grupo controle (T2). No desfecho eritema, no grupo experimental (endermoterapia), a quantidade de pacientes observados com eritema em T0, T1 e T2 respectivamente foram 5, 1 e 2 pacientes. No grupo controle (sem tratamento), a quantidade de pacientes observados com eritema em T0, T1 e T2 respectivamente foram 3, 1 e 0. No desfecho secura da pele, no

grupo experimental a quantidade de pacientes observados com secura da pele em T0, T1 e T2 respectivamente foram 4, 2 e 0 pacientes e no grupo controle, a quantidade de pacientes observados com secura da pele em T0 foram 1 e nenhum em T1 e T2. No desfecho coceira, no grupo experimental a quantidade de pacientes observados com coceira em T0 foram 5 e manteve 1 em T1 e T2. No grupo controle, a quantidade de pacientes observados com coceira em T0, T1 e T2 respectivamente foram 3, 1 e 3.

No estudo de Magnusson et al. (2009), segundo os autores, ambos os tratamentos foram bem tolerados de modo geral. Três pacientes do grupo experimental (pentoxifilina e vitamina E) interromperam o estudo por causa de náuseas e um devido a hematomas. No grupo controle (placebo e vitamina E), um paciente interrompeu o estudo por causa de dor neuropática. Três pacientes tiveram redução de dose por causa dos efeitos adversos (2 do grupo experimental e 1 do grupo controle). Outros eventos adversos observados que possivelmente tem relação com a medicação do estudo foram: tireotoxicose, sangramento de conjuntiva (olhos), vômitos, gastrite, diarreia, distúrbio gastrointestinal, depressão, tonturas, cansaço, insônia, perda de peso, dor de cabeça, dor e aumento da transpiração. Seis pacientes apresentaram eventos adversos graves: tontura devido à vertigem postural benigna, ataque isquêmico transitório, sangramento vaginal, fratura de quadril, pancreatite e convulsões devido a metástases cerebrais, porém, segundo os autores, nenhum desses eventos foram considerados relacionados ao tratamento medicamentoso, conforme relato dos médicos dos pacientes.

No estudo de Delanian et al. (2003) 10 dos 22 pacientes apresentaram eventos adversos: 2 pacientes do grupo A (pentoxifilina e vitamina E), 4 pacientes do grupo B (pentoxifilina e placebo) e 4 pacientes do grupo D (somente placebo). Os eventos adversos apresentados foram náuseas e epigastralgia (5 pacientes, sendo 2 do grupo B e 3 do grupo D), ondas de calor (3 pacientes, sendo 1 do grupo A, um do B e um do D), astenia (4 pacientes, sendo 1 do grupo A e 3 do grupo B), vertigem e dor de cabeça (1 paciente do grupo A).

No estudo de Jacobson et al. (2013) um paciente desenvolveu uma erupção cutânea dentro de 1 semana após o início do tratamento com pentoxifilina e vitamina E e foi instruído a interromper o medicamento. Outros

pacientes não interromperam a medicação devido a efeitos colaterais. Vários pacientes relataram náusea, mas nenhum vômito, e esta desapareceu após a primeira semana de tratamento.

4.5.4 Aderência à intervenção para a fibrose

A aderência à intervenção e número de perdas no estudo foram relatados em 9 dos 11 estudos. Somente os estudos de Zhang et al. (2011) e Landeen et al. (2018) não informaram se houve e a quantidade de perdas.

No estudo de Gothard et al. (2004), 63 dos 68 participantes realizaram as reavaliações de 6 e 12 meses (5 perdas). A adesão ao protocolo de tratamento foi de 93%. O estudo realizou análise por protocolo.

No estudo de Aygenc et al. (2004) com 78 participantes, houve 11 perdas (4 não toleraram este medicamento devido ao desenvolvimento de sintomas gastrointestinais e tonturas, 7 morreram, sendo 3 do grupo pentoxifilina e 4 do grupo controle, devido à recorrência local ou metástase durante o período de acompanhamento. O estudo realizou análise por protocolo.

Lugo (2012) relatou que 11 dos 37 participantes foram excluídos (2 por intolerância aos medicamentos, um por diagnóstico de neoplasia do esôfago, um por recorrência de neoplasia do assoalho da boca, um por diagnóstico de neoplasia do reto e 6 por abandono voluntário do estudo). O estudo realizou análise por protocolo.

Bourgeois et al., (2008) obtiveram 100% de aderência ao tratamento. O estudo realizou análise por intenção de tratar (não houve perdas).

No estudo de Brooker et al., (2006) com 66 participantes, houve 5 perdas (4 no grupo experimental e um 1 no grupo controle) na reavaliação de 12 meses. O estudo realizou análise por intenção de tratar.

No estudo de Magnusson (2009) dos 83 participantes, houve 23 perdas (27,7%). Desses 23, 4 saíram do estudo por apresentarem efeitos adversos (3 do grupo experimental e 1 do controle), 7 foram retirados durante o estudo (4 do grupo experimental e 3 do controle) devido à progressão do tumor durante o tratamento, 8 participantes (4 de cada grupo) saíram do estudo por apresentarem menos de 75% de conformidade com o estudo e 4 participantes abandonaram o

estudo (1 do grupo experimental e 3 do controle). O estudo realizou análise por intenção de tratar e também análise por protocolo.

No estudo de Delanian et al. (2003) dos 24 participantes, houve 2 perdas (1 no grupo A e 1 no grupo B). O estudo realizou análise por protocolo.

No estudo de Jacobson et al. (2013) dos 53 participantes, houve 6 perdas. Um paciente do grupo experimental não aderiu e interrompeu antes dos 7 meses de seguimento (1 de 26). Todos os controles completaram o seguimento de 7 meses (0 de 27). Três pacientes no grupo experimental e três no grupo controle não retornam para o acompanhamento de 18 meses. Vinte e três pacientes do grupo experimental e 24 do controle tiveram sua avaliação de 18 meses. O estudo realizou análise por protocolo.

No estudo de Oliveira et al. (2009) dos 69 participantes, houve 9 perdas. Três pacientes do grupo experimental receberam alta entre a primeira e a segunda avaliação por infecção e por complicações de quimioterapia (2) e por desistência do tratamento (1). Os dados dessas pacientes não foram considerados na análise. Além dessas, outras seis pacientes não receberam a terceira avaliação por falecimento dessas (2 no grupo experimental e 1 no grupo controle) ou por mudança de endereço (1 no grupo experimental e 2 no grupo controle), porém, os dados dessas pacientes foram considerados na análise.

4.5.5 Dor

O desfecho dor foi avaliado em 6 dos 11 estudos. Landeen et al. (2018) avaliaram a dor por uma escala numérica (0 a 10) de classificação da dor verbal para a região do pescoço (com "0" sem dor e "10" com dor extrema). Comparando os dados da avaliação inicial com os do final do tratamento (3 meses), o grupo experimental (superóxido dismutase) demonstrou uma diminuição da dor em 0.31 pontos (SD 1.01) enquanto o grupo controle (placebo) demonstrou uma diminuição de 0.13 pontos (SD 1.81). Segundo os autores não houve diferenças entre os grupos e esses achados não foram estatisticamente significantes ($P=0.65$).

Aygenç et al. (2004) avaliaram a dor na mucosa definida como a dor que se pensa ser originária da mucosa e associada a alterações visíveis da

mucosa (telangiectasia, descoloração, atrofia, cicatriz) e / ou endurecimento. A dor foi mensurada pela quantidade de narcótico necessário para obter seu controle. Não é mencionado no artigo quando foi o momento da avaliação final, apenas é relatado que o tratamento terminou 2 semanas após a radioterapia e o seguimento foi de no mínimo 10 meses. Os dados finais do grupo experimental (pentoxifilina) demonstrou dor em 10 dos 33 pacientes enquanto o grupo controle (sem descrição) demonstrou dor em 14 dos 34 pacientes. Segundo os autores, esses resultados foram estatisticamente significantes ($P < 0.05$).

Bourgeois et al., (2008) avaliaram dor à palpação pela escala visual analógica (0 a 10). No grupo experimental (endermoterapia), foi observado na avaliação inicial que 4 pacientes (40%) apresentaram dor à palpação e esse número reduziu à 10% nas duas reavaliações posteriores. No grupo controle (sem tratamento), foi observada dor à palpação em 10% dos pacientes na avaliação inicial, subindo para 20% na avaliação de 35 dias de acompanhamento e retornando à 10% (1 paciente) em 65 dias de acompanhamento.

Brooker et al. (2006) avaliaram por questionários de autoavaliação do paciente em relação à dor e sensibilidade na mama em 6 e 12 meses, o qual avaliou até três locais de dor e sensibilidade mamária antes de iniciarem o tratamento. O parâmetro foi identificado e pontuado para cada local, na escala de 0 a 3 (0= nenhum; 1= leve; 2= moderado; 3= marcado). Das áreas pontuadas no questionário, calculou-se uma média e definiu-se uma resposta parcial como uma melhoria mínima de um nível de efeito e resposta completa como grau 0 (sem dureza/dor/sensibilidade) aos 12 meses. Os resultados mostraram que no grupo experimental (extrato de semente de uva) 5/44 dos pacientes (11,4%) e 2/22 dos pacientes (9,1%) do grupo controle (placebo) apresentaram uma mudança entre 1 e 2 graus. No grupo experimental, 12/44 dos pacientes (27,3%) pontuaram entre 0 e 1 em comparação com 7/22 (31,8%) dos pacientes do grupo controle. A proporção dos pacientes que não apresentaram nenhuma mudança ou piora foi 22/44 (50,0%) dos pacientes no grupo experimental e 12/22 (54,5%) dos pacientes no grupo controle.

Magnusson et al. (2009) avaliaram a dor subjetiva e o seu manejo pela escala *LENT SOMA* e as sensações somáticas e desconfortos (rigidez na pele) pela escala visual analógica (0 a 100 mm). Os pacientes foram avaliados no

início e no final do tratamento (12 meses). O resultado obtido na avaliação da dor subjetiva mostrou uma diminuição significativa ($P = 0.0022$) no grupo controle (placebo e vitamina E), mas no grupo experimental (pentoxifilina com vitamina E) essa diferença não foi significativa ($P = 0.35$). Não foi detectada diferença significativa para dor subjetiva (dor no braço, dor axilar local ou dor na mama) em qualquer ocasião entre os grupos de tratamento. Os dados obtidos para o desfecho manejo da dor, mostraram um aumento da quantidade de medicação no grupo experimental, mas não no grupo placebo. Essa diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($P = 0.0248$). Os dados da avaliação da dor (descrita como rigidez na pele) pela escala visual analógica, mostraram que houve uma diminuição significativa no grupo experimental durante o tempo de tratamento ($P = 0.0001$), mas não houve no grupo controle ($P = 0.77$).

Jacobson et al. (2013) avaliaram a dor pela escala visual analógica. Os dados foram obtidos em cada consulta. O cronograma de acompanhamento foi de 1 mês, 4 meses, 6 meses, 13 meses e 18 meses após o tratamento final com radioterapia. Na avaliação de 18 meses, os pacientes do grupo experimental (pentoxifilina e vitamina E), dos 26, 24 apresentaram dor=0 e 2 apresentaram dor=1. Já no grupo controle (acompanhamento padrão), dos 27, 22 apresentaram dor=0 e 5 apresentaram dor=1 ($P=0.4203$).

4.5.6 Funcionalidade da região afetada

O desfecho funcionalidade foi avaliado por apenas 2 dos 11 estudos. Landeen et al. (2018) avaliaram por goniometria a amplitude de movimento articular cervical. Comparando os dados da avaliação inicial com os do final do tratamento (3 meses), o grupo experimental (superóxido dismutase) demonstrou uma redução da amplitude de -7.14 graus (SD 14.27) enquanto o grupo controle (placebo) demonstrou uma redução de -9.77 graus (SD 20.63). Segundo os autores, não houve diferenças entre os grupos e esses achados não foram estatisticamente significantes ($P=0.57$).

Oliveira et al. (2009) avaliaram amplitude de movimento do ombro (flexão, abdução e rotação externa) por goniometria. Comparando os dados da avaliação inicial com os dados da última avaliação (6 meses do final do

tratamento), o grupo experimental (cinesioterapia) teve aumento de 3.2° na flexão, 7° na abdução e 3.2° na rotação externa, enquanto o grupo controle (sem cinesioterapia) teve uma diminuição de 1.9° na flexão e de 0.2° na abdução e um aumento de 0.6° na rotação externa. Os resultados da avaliação da flexão ($P=0.02$) e abdução ($P=0.006$) foram estatisticamente significantes e favoráveis para o grupo experimental enquanto que o resultado para a rotação externa não foi significativo ($P = 0.71$). Os autores avaliaram também a capacidade funcional do ombro por uma escala funcional subjetiva baseada na escala utilizada no estudo de Wingate et al. (1989) para avaliar a dificuldade em realizar 6 movimentos (fechar o sutiã com fecho posterior, alcançar a escápula ipsilateral por baixo, alcançar a escápula contralateral por cima, fazer a cama e carregar mantimentos com 3 a 4 kg). A graduação da dificuldade pela escala foi de 0 a 4, onde 0=nenhuma dificuldade, 1=leve, 2=moderada, 3=máxima e 4=incapaz de realizar a tarefa. A pontuação total (0 a 24) foi obtida somando a pontuação dos 6 movimentos avaliados. Quanto menor a pontuação total, maior a capacidade funcional. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa ($P = 0.43$) na capacidade funcional entre os grupos. O grupo experimental (cinesioterapia) teve sua pontuação diminuída progressivamente (iniciou com 5.5 (± 5.7)), passou para 4.3 (± 4.7) na segunda avaliação (término da radioterapia) e finalizou com 4.0 (± 5.6) aos 6 meses do término. Já o grupo controle (sem cinesioterapia) apresentou uma redução de 0.2 pontos na segunda avaliação — de 3.6 (± 4.4) reduziu para 3.4 (± 4.3) — mas teve aumento na avaliação final — de 3.4 (± 4.3) aumentou para 5.0 (± 5.3).

Nos quadros 9, 10, 11 e 12 são apresentados os desfechos analisados com os respectivos resultados e estudos relacionados. Os estudos que obtiveram resultados favoráveis ao grupo experimental estão listados no início das tabelas e destacados em linhas mais escuras.

Quadro 9 – Resumo das descobertas para o desfecho fibrose e outros desfechos relacionados

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra Local tumor	Tratamento ou prevenção	Desfecho	Coleta dos dados	Métrica	Resultado/tamanho do efeito
Cinesioterapia <i>versus</i> sem cinesioterapia	Oliveira et al. (2009) N: 69 Tumor de mama	Prevenção	Aderência cicatricial	6 meses pós RXT	Palpação da cicatriz e área adjacente (presente/ausente)	Grupo sem fisioterapia apresentou 48,8% dos pacientes com aderência e o grupo com fisioterapia apresentou 24% dos pacientes com aderência. (P=0.04) (favorecendo grupo fisioterapia)
Endermoterapia técnica LPG® <i>Versus</i> supervisão médica	Bourgeois et al. (2008) N: 20 Tumor de mama	Tratamento	Endurecimento da pele	1 e 2 meses	EVA (0 a 10)	No grupo endermoterapia, 85,72% dos pacientes reduziram o endurecimento em 2 meses e no grupo acompanhamento a quantidade de pacientes com endurecimento aumentou 50%
			Amolecimento da pele	1 e 2 meses	EVA (0 a 10)	Grupo endermoterapia manteve 7 pacientes com amolecimento da pele e o grupo controle só 1
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> Pentoxifilina e placebo <i>versus</i> Placebo e vitamina E <i>versus</i> Placebo duplo	Delanian et al. (2003) N:24 Tumor de mama	Tratamento	Superfície da fibrose (cm ²)	6 meses	Avaliação clínica	Grupo pentoxifilina e vitamina E reduziu 60% enquanto grupo placebo duplo reduziu 43%. (P=0.038). ANOVA de duas vias para os 4 grupos sem significância
			Volume da fibrose (cm ³)	3 e 6 meses	Ultrassom	Grupo pentoxifilina e vitamina E reduziu 73% enquanto grupo placebo duplo reduziu 51%. (P=0.054). ANOVA de duas vias para os 4 grupos sem significância
			Inclinação da superfície e do volume da fibrose (%)	Por mês	Avaliação clínica	Grupo pentoxifilina e vitamina E (P=0.018) enquanto grupo placebo (P=0.025). Grupo pentoxifilina e vitamina E teve inclinação mais rápida quando comparada aos outros 3 grupos (P=0,036).
			Fibrose	6 meses	Escala <i>LENT SOMA Skin/Subcutaneous Tissue</i>	Não houve diferença significativa entre os quatro grupos em 6 meses. Os resultados finais foram 7.0 (1.7) para o grupo pentoxifilina e vitamina E, 7.6 (2.9) para o grupo pentoxifilina e placebo, 6.0 (2.2) para o grupo placebo e vitamina E e 7.4 (2.2) para o grupo placebo duplo (Dados brutos apresentados*)

continua...

...continuação...

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra	Tratamento ou prevenção	Desfecho	Coleta dos dados	Métrica	Resultado/tamanho do efeito
Trolamina <i>versus</i> medicação Qingdiyong	Zhang et al. (2011) N: 72 Tumor de cabeça e pescoço	Prevenção	Dermatofibrose	3 a 6 meses pós-radioterapia	(não descreve o instrumento)	Grupo trolamina- dermatofibrose crônica em 27,5% dos participantes Grupo Qingdiyong – dermatofibrose crônica em 68,8% dos pacientes P<0.05 (favorável ao grupo trolamina)
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> placebo	Jacobson et al. (2013) N: 53 Tumor de mama	Prevenção	Fibrose	18 meses	Escala <i>Late Radiation Morbidity Scoring Schema RTOG/EORTC</i>	Ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes. Somente o grupo pentoxifilina e vitamina E apresentou 1 paciente com grau 6, P=0.6060
				18 meses	Medidor de complacência de tecidos (TCM) (0 a 60mm)	Grupo pentoxifilina e vitamina E apresentou média de 0.88(1.96) e o grupo placebo 2.10 (2,16). P=0.047 (favorecendo o grupo pentoxifilina e vitamina E)
				18 meses	Escala <i>LENT SOMA Breast</i>	Grupo pentoxifilina e vitamina E apresentou média final de 1.00 (1.19) e o grupo placebo apresentou média final de 1.59 (1.53). (P=0.1599)
Pentoxifilina <i>versus</i> controle (sem descrição)	Aygenç et al. (2004) N: 78 Tumor de cabeça e pescoço	Prevenção	Fibrose	Não está claro (entre 2 semanas a 10 meses após a radioterapia)	Mensuração pelo grau de rigidez e limitação de movimento (não descreve instrumento)	Grupo pentoxifilina –fibrose em 36,6% dos participantes Grupo controle – fibrose em 61,7% dos participantes. P<0.05 (favorável ao grupo pentoxifilina)
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> pentoxifilina e placebo	Gothard et al. (2004) N: 68 Tumor de mama	Tratamento	Endurecimento cutâneo	12 meses	Escala 0 a 3 (palpação)	Grupo pentoxifilina e vitamina E melhorou 19% Grupo pentoxifilina e placebo melhora de 24%.
			Aparência da pele	---	Fotografia	Sem informações (Imagens não apresentadas)

continua...

...continuação...

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra Local tumor	Tratamento ou prevenção	Desfecho	Coleta dos dados	Métrica	Resultado/tamanho do efeito
Superóxido dismutase <i>versus</i> placebo	Landeen et al. (2018) N: 68 Tumor de cabeça e pescoço	Tratamento	Área da fibrose Fibrose	3 meses	(não descreve o instrumento) Critérios CTCAE	Grupo superóxido dismutase teve redução de 19.00 (SD 36.83) e grupo placebo teve redução de 24.22 (SD 38.68) P=0.64 Grupo superóxido dismutase teve melhoria de 46,4% e grupo placebo de 43,3% (P=0.81)
Pentoxifilina, vitamina E e oxigenioterapia <i>versus</i> Pentoxifilina e vitamina E	Lugo (2012) N: 37 Tumor de cabeça e pescoço	Tratamento	Dobra cutânea Avaliação subjetiva da fibrose Espessura da pele Área de toxicidade tardia Toxicidade subcutânea Toxicidade mucosa bucal e da laringe Toxicidade glândulas salivares	3 e 6 meses 6 meses 3 e 6 meses 3 e 6 meses 6 meses 6 meses 6 meses	Paquímetro EVA (0 a 10) RNM Fita métrica e fotografia Escala LENT SOMA Escala LENT SOMA Escala LENT SOMA	Sem alterações e alto desvios (dificuldade na mensuração) Sem diferenças entre os grupos (P=0.48) Não foi obtido resultados precisos (sem dados) Resultados não apresentados. Apresentaram melhora de 1 grau: 10 do grupo Pentoxifilina e vitamina E e apenas 4 pacientes do grupo pentoxifilina, vitamina E e oxigenioterapia. Nenhum paciente apresentou toxicidade da mucosa bucal e da laringe Sem alterações significativas
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> placebo e vitamina E	Magnusson et al. (2009) N total: 83 Tumor de mama	Tratamento	Fibrose	12 meses	Escala LENT SOMA - Breast	Não foi encontrado nenhuma diferença significativa entre os grupos na pontuação total da escala ou na subescala de fibrose objetiva.
Extrato de semente de uva <i>versus</i> placebo	Brooker et al. (2006) N: 66 Tumor de mama	Tratamento	Área de endurecimento palpável	12 meses	Fita métrica e planimetria eletrônica.	29,5% dos pacientes do grupo extrato de semente de uva reduziram ≥50% da área e 27,3% dos pacientes do grupo placebo reduziram ≥50% (P=1.00)

continua...

...continuação e conclusão

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra Local tumor	Tratamento ou prevenção	Desfecho	Coleta dos dados	Métrica	Resultado/tamanho do efeito
Extrato de semente de uva versus placebo	Brooker et al. (2006) N: 66 Tumor de mama	Tratamento	Aparência da mama	12 meses	Fotografia	Um do grupo placebo apresentou melhora e 2 do extrato de semente de uva apresentou piora.
			Autoavaliação do endurecimento	12 meses	Questionário auto aplicado (pontuação 0 a 3 graus)	Melhoria de mais de 2 graus foi notada em 2,3% dos pacientes do grupo extrato de semente de uva e em 4,5% dos pacientes do grupo placebo. Melhoria de pelo menos 1 grau foi notada em 50% dos pacientes do grupo extrato de semente de uva e em 45,5% dos pacientes do grupo placebo.
			Endurecimento palpável	12 meses	Palpação clínica (pontuação 0 a 3 graus)	1 paciente melhorou 2 graus (grupo extrato de semente de uva), 1 paciente regrediu completamente (grupo placebo) e 29,5% dos pacientes do grupo extrato de semente de uva e 27,3% dos pacientes do grupo placebo tiveram melhora de 1 grau.

Legenda: RNM (Ressonância Nuclear Magnética); EVA (Escala visual analógica); RTOG (Radiation Therapy Oncology Group); EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer); TCM (Tissue Compliance Meter); CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events); LENT SOMA (Late effects of normal tissues Scoring System: The SOMA SCALE)

Quadro 10 – Resumo das descobertas para os desfechos qualidade de vida e funcionalidade da região afetada.

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra Local tumor	Tratamento ou prevenção	Desfecho	Coleta dos dados	Métrica	Resultado/tamanho do efeito
Cinesioterapia <i>versus</i> sem cinesioterapia	Oliveira et al. (2009) N: 69 Tumor de mama	Prevenção	Funcionalidade (amplitude de movimento articular do ombro)	6 meses	Goniometria	Grupo fisioterapia teve aumento na flexão (3.2°), na abdução (7°) e na rotação externa (3.2°) enquanto o grupo sem fisioterapia teve diminuição na flexão (1.9) e na abdução (0.2°) e aumento na rotação externa (0.6°). Para a flexão (P=0.02) e abdução (P=0.006) os resultados foram favoráveis ao grupo fisioterapia. Para rotação externa não houve diferença (P=0.71)
			Capacidade funcional do ombro	6 meses	Escala funcional (0=nenhuma dificuldade, 1= leve, 2= moderada, 3= máxima e 4= incapacidade de realizar) (0 a 24)	Grupo fisioterapia iniciou o estudo com 5.5 (±5.7) e finalizou os 6 meses com pontuação 4.0 (±5.6) e o grupo sem fisioterapia iniciou com 3.6 (±4.4) e finalizou com 5.0 (±5.3) P=0.43
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> pentoxifilina e placebo	Gothard et al. (2004) N: 68 Tumor de mama	Tratamento	Qualidade de vida	6 meses do término do tratamento	Autoaplicação dos Questionários EORTC (QLQ-C30 e BR23)	Não houve nenhuma mudança significativa em nenhum dos grupos (dados não apresentados)
Superóxido dismutase <i>versus</i> placebo	Landeen et al. (2018) N: 68 Tumor de cabeça e pescoço	Tratamento	Qualidade de vida	3 meses	Autoaplicação do Formulário FACT-H&N	Grupo superóxido dismutase teve 2.30 (6.60) pontos de aumento de qualidade de vida enquanto o grupo placebo teve 0.44 (9.17). (P=0.57)
			Funcionalidade (amplitude de movimento articular da cervical)	3 meses	Goniometria	Grupo superóxido dismutase apresentou menor redução de graus -7.14 (14.27) de amplitude de movimento que o grupo placebo -9.77 (20.63). (P= 0.57)

Legenda: RTOG (Radiation Therapy Oncology Group); EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer); FACT-H&N (Functional Assessment of Cancer Therapy - Head & Neck câncer).

Quadro 11 – Resumo das descobertas para os desfechos dor e eventos adversos relacionados à intervenção para a fibrose.

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra Local tumor	Tratamento ou prevenção	Desfecho	Coleta dos dados	Métrica	Resultado/tamanho do efeito
Pentoxifilina <i>versus</i> controle (sem descrição)	Aygenç et al. (2004) N: 78 Tumor de cabeça e pescoço	Prevenção	Eventos adversos Dor na mucosa	Durante o estudo Não está claro. (entre 2 semanas a 10 meses após a radioterapia)	Avaliação clínica Quantidade de narcótico utilizado	Grupo pentoxifilina: tontura (19%) e sintomas gastrointestinais (30.5%). Sintomas intensos. Redução de dose em 3 pacientes Interrupção do tratamento: 4 pacientes Grupo pentoxifilina apresentou ao final do tratamento 10 dos 33 pacientes com dor e o grupo controle apresentou 14 dos 34 pacientes com dor. (P<0.05)
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> placebo	Jacobson et al. (2013) N: 53 Tumor de mama	Prevenção	Eventos adversos Dor	Durante o estudo 18 meses	Avaliação clínica EVA	Vários pacientes com náuseas sem vômito. Efeito desapareceu após 1 semana de tratamento. Interrupção do tratamento: 1 pacientes do grupo pentoxifilina e vitamina E (erupção cutânea) 92.3% dos pacientes do grupo pentoxifilina e vitamina E apresentaram dor=0 enquanto no grupo placebo foi 81.48% (P=0.4203)
Pentoxifilina, vitamina E e oxigenioterapia <i>versus</i> Pentoxifilina e vitamina E	Lugo (2012) N: 37 Tumor de cabeça e pescoço	Tratamento	Eventos adversos	Durante o estudo	Avaliação clínica	Náuseas, vômitos, diarreia e mal estar geral. Interrupção do tratamento: 2 pacientes
Extrato de semente de uva <i>versus</i> placebo	Brooker et al. (2006) N: 66 Tumor de mama	Tratamento	Dor, dureza e sensibilidade da mama	12 meses	Questionário auto aplicado. (0=nenhuma, 1=leve, 2=moderada e 3=marcada)	11.4% dos pacientes do grupo extrato de semente de uva e 9.1% dos pacientes do grupo placebo reduziram entre 1 e 2 graus. 27.3% dos pacientes do grupo extrato de semente de uva e 31.8% dos pacientes do grupo placebo reduziram entre 0 e 1 grau e 50% dos pacientes do grupo extrato de semente de uva e 54.5% dos pacientes do grupo placebo não apresentaram nenhuma melhora ou piora.

continua...

...continuação...

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra Local tumor	Tratamento ou prevenção	Desfecho	Coleta dos dados	Métrica	Resultado/tamanho do efeito
Endermoterapia técnica LPG® <i>Versus</i> supervisão médica	Bourgeois et al. (2008) N: 20 Tumor de mama	Tratamento	Secura da pele	2 meses	Avaliação clínica	Nenhum paciente apresentou secura em 2 meses.
			Eritema	2 meses	Avaliação clínica	No grupo massagem 2 pacientes permaneceram com eritema e nenhum do grupo supervisão.
			Coceira	2 meses	EVA	Permaneceram 1 paciente do grupo massagem e 3 do grupo supervisão.
			Dor	2 meses	EVA	Grupo técnica LPG® reduziu pacientes com dor de 4 para 1 desde a primeira avaliação. Grupo supervisão apresentou 1 no início, subiu para 2 (1 mês) e finalizou com 1 (2 meses).
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> placebo e vitamina E	Magnusson et al. (2009) N:83 Tumor de mama	Tratamento	Eventos adversos	Durante o estudo	Avaliação clínica	Náuseas, hematomas, dor neuropática, tireotoxicose, sangramento de conjuntiva, vômitos, gastrite, diarreia, distúrbio gastrointestinal, depressão, tonturas, cansaço, insônia, investigações, perda de peso, dor de cabeça e aumento da transpiração. Redução de dose: 2 pacientes do grupo Pentoxifilina e vitamina E e 1 paciente do grupo placebo e vitamina E. Interrupção do tratamento: 3 pacientes do grupo pentoxifilina e vitamina E e 1 paciente do grupo placebo e vitamina E. (Houveram eventos grave, mas não relacionados ao estudo)
			Dor subjetiva e manejo da dor	12 meses	Escala LENT SOMA	Grupo placebo e vitamina E apresentou redução significativa (P=0.0022) enquanto o grupo pentoxifilina e vitamina E não obteve significância (P=0.35). Manejo da dor mostrou aumento no uso de medicação no grupo pentoxifilina e vitamina E (P=0.0248)
			Dor e desconfortos (rigidez na pele)	12 meses	EVA (0 a 100mm)	Diminuiu significativamente a dor (rigidez na pele) no grupo pentoxifilina e vitamina E (P=0.0001) mas não no grupo placebo e vitamina E (P=0.77)

continua...

...continuação e conclusão

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra Local tumor	Tratamento ou prevenção	Desfecho	Coleta dos dados	Métrica	Resultado/tamanho do efeito
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> Pentoxifilina e placebo <i>versus</i> Placebo e vitamina E <i>versus</i> Placebo duplo	Delanian et al. (2003) N:24 Tumor de mama	Tratamento	Eventos adversos	Durante o estudo	Avaliação clínica	Total de 10 de 22 pacientes apresentaram eventos adversos. Grupo pentoxifilina e vitamina E: ondas de calor (1), astenia (1), vertigem e dor de cabeça (1) Grupo pentoxifilina e placebo: náuseas e epigastralgia (2), ondas de calor (1), astenia (3) Grupo placebo e vitamina E: não apresentou nenhum evento adverso Grupo placebo duplo: náuseas e epigastralgia (3), ondas de calor (1)
Superóxido dismutase <i>versus</i> placebo	Landeen et al. (2018) N: 68 Tumor de cabeça e pescoço	Tratamento	Dor	3 meses	Escala numérica para região do pescoço (0 a 10)	Grupo superóxido dismutase apresentou redução em 0.31 (1.01) pontos e o grupo placebo apresentou redução de 0.13 (1.81). (P=0.65)

Legenda: EVA (Escala visual analógica); *LENT SOMA* (*Late effects of normal tissues Scoring Sistem: The SOMA SCALE*).

Quadro 12 – Resumo das descobertas para o desfecho aderência à intervenção para a fibrose

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra Local tumor	Tratamento ou prevenção	N total de perdas	N perdas grupo experimental e razões	N perdas grupo controle e razões	Tipo de análise
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> pentoxifilina e placebo	Gothard et al. (2004) N: 68 Tumor de mama	Tratamento	5	NI	NI	Análise por protocolo

continua...

...continuação...

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra Local tumor	Tratamento ou prevenção	N total de perdas	N perdas grupo experimental e razões	N perdas grupo controle e razões	Tipo de análise
Pentoxifilina <i>versus</i> controle (sem descrição)	Aygenç et al. (2004) N: 78 Tumor de cabeça e pescoço	Prevenção	11	4 não toleraram o medicamento pentoxifilina e vitamina E 3 morreram pela recorrência ou metástase do tumor	4 morreram pela recorrência ou metástase do tumor	Análise por protocolo
Trolamina <i>versus</i> medicação Qingdiyau	Zhang et al. (2011) N: 72 Tumor de cabeça e pescoço	Prevenção	NI	NI	NI	NI
Pentoxifilina, vitamina E e oxigenioterapia <i>versus</i> Pentoxifilina e vitamina E	Lugo (2012) N: 37 Tumor de cabeça e pescoço	Tratamento	11 Intolerância à pentoxifilina e vitamina E (2), neoplasia de esôfago (1), recidiva assoalho bucal (1), neoplasia do reto (1) e abandono voluntário do estudo (6).	NI	NI	Análise por protocolo
Endermoterapia técnica LPG® <i>Versus</i> supervisão médica	Bourgeois et al. (2008) N: 20 Tumor de mama	Tratamento	Não houve perdas	0	0	Análise por intenção de tratar
Extrato de semente de uva <i>versus</i> placebo	Brooker et al. (2006) N: 66 Tumor de mama	Tratamento	5 perdas	4	1	Análise por intenção de tratar
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> placebo	Jacobson et al. (2013) N: 53 Tumor de mama	Prevenção	6 perdas	3 perdas, 1 não aderiu e interrompeu antes dos 7 meses de seguimento. 3 pacientes não retornaram à reavaliação de 18 meses.	3 perdas 3 pacientes não retornaram à reavaliação de 18 meses.	Análise por protocolo

continua...

...continuação e conclusão.

Comparação das intervenções	Estudos incluídos Tamanho da amostra Local tumor	Tratamento ou prevenção	N total de perdas	N perdas grupo experimental e razões	N perdas grupo controle e razões	Tipo de análise
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> placebo e vitamina E	Magnusson et al. (2009) N:83 Tumor de mama	Tratamento	23 perdas	12 perdas 3 saíram por efeitos adversos, 4 foram retiradas por progressão do tumor, 4 por apresentarem menos de 75% de conformidade com o estudo e 1 abandonou o estudo.	11 perdas 1 saiu por efeito adverso, 3 foram retiradas por progressão do tumor, 4 por apresentarem menos de 75% de conformidade com o estudo e 3 abandonaram o estudo.	Análise por intenção de tratar e por protocolo
Pentoxifilina e vitamina E <i>versus</i> Pentoxifilina e placebo <i>versus</i> Placebo e vitamina E <i>versus</i> Placebo duplo	Delanian et al. (2003) N:24 Tumor de mama	Tratamento	2 perdas	1 perda 1 no grupo pentoxifilina e vitamina E	1 perda 1 no grupo pentoxifilina e placebo	Análise por protocolo
Superóxido dismutase <i>versus</i> placebo	Landeen et al. (2018) N: 68 Tumor de cabeça e pescoço	Tratamento	NI	NI	NI	NI
Cinesioterapia <i>versus</i> sem cinesioterapia	Oliveira et al. (2009) N: 69 Tumor de mama	Prevenção	9 perdas	6 perdas 2 receberam alta por infecção e complicações de quimioterapia, 1 desistiu do tratamento, 2 morreram, 1 mudou de endereço	3 perdas 1 morreu, 2 mudaram de endereço	Análise por intenção de tratar e por protocolo

Legenda: NI (Não informado)

5 DISCUSSÃO

5.1 Sumário dos principais resultados

Os estudos mais semelhantes para avaliar o desfecho fibrose foram os de Delanian et al. (2003), Jacobson et al. (2013) e Magnusson et al. (2009). Eles utilizaram participantes tratados por tumor de mama, que receberam os mesmos medicamentos (pentoxifilina e vitamina E via oral), embora com doses distintas, e avaliaram pela escala *LENT SOMA*.

O grupo placebo de Delanian et al. (2003) foi comparado com o grupo acompanhamento padrão de Jacobson et al. (2013) mas tiveram algumas diferenças em relação à escala *LENT SOMA*; em relação ao momento da coleta de dados e em relação intervalo de tempo do término da radioterapia até o início do tratamento. Delanian et al. (2003) utilizaram a escala *LENT SOMA - Skin/Subcutaneous tissue*, a coleta dos dados foi em 6 meses pós tratamento e o tempo médio de intervalo entre a radioterapia e o estudo foi de 7 (± 4) anos enquanto Jacobson et al. (2013) utilizaram a escala *LENT SOMA - Breast*, com coleta dos dados em 18 meses e tiveram o estudo iniciado em seguida do término da radioterapia.

O grupo placebo com vitamina E de Delanian et al. (2003) foi comparado com o grupo placebo com vitamina E de Magnusson et al. (2009) mas também tiveram essas diferenças em relação à escala *LENT SOMA*; em relação ao momento da coleta de dados e em relação ao intervalo de tempo do término da radioterapia até o início do tratamento. Magnusson et al. (2009) utilizaram a escala *LENT SOMA - Breast*; a coleta dos dados foi em 12 meses e o estudo iniciou após 1 a 3 meses do término da radioterapia.

Em relação ao desfecho fibrose, 6 estudos apresentaram resultados favoráveis estatisticamente significativos aos grupos experimentais: Oliveira et al., 2009 (cinesioterapia), Bourgeois et al., 2008 (endermoterapia), Aygenc et al., 2004 (pentoxifilina), Delanian et al., 2009 (pentoxifilina e vitamina E), Jacobson et al., 2013 (pentoxifilina e vitamina E) e Zhang et al., 2011 (trolamina). Porém, esses estudos não foram semelhantes, o que impossibilitou a análise conjunta

dos dados para obter uma evidência mais válida e confiável, além de possuírem poucos participantes (entre 20 a 78).

Para o desfecho qualidade de vida, nenhum dos estudos que analisaram esse desfecho apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Para o desfecho funcionalidade, dos 2 estudos que analisaram esse desfecho apenas o estudo de Oliveira et al. (2009) apresentou resultados significativamente favoráveis ao grupo experimental (cinesioterapia).

Para o desfecho dor, 3 estudos mostraram resultados significativamente favoráveis ao grupo experimental: Aygenc et al., 2004 (pentoxifilina), Bourgeois et al., 2008 (endermoterapia) e Magnusson et al., 2009 (pentoxifilina e vitamina E).

Seis estudos relataram eventos adversos: Aygenc et al., 2004 (pentoxifilina), Jacobson et al., 2013 (pentoxifilina e vitamina E), Lugo, 2012 (pentoxifilina, vitamina E e oxigenioterapia hiperbárica), Magnusson et al., 2009 (pentoxifilina e vitamina E), Delanian et al., 2003 (pentoxifilina e vitamina E) e Bourgeois et al., 2008 (endermoterapia). Os primeiros 4 estudos citados apresentaram eventos adversos importantes que levaram à interrupção de alguns participantes nos estudos. No estudo de Aygenc et al. (2004), há relato que os sintomas (tontura e alterações gastrointestinais) foram intensos, interrompendo o tratamento de 4 participantes do grupo experimental (10%) e reduzindo a dose de 3 (7,5%). O estudo utilizou preventivamente 1200mg de pentoxifilina por dia durante todo o período de radioterapia até 2 semanas do término. A dose diária de 1200mg de pentoxifilina foi a dose mais elevada encontrada dentre os estudos desta revisão, utilizada pelos estudos Aygenc et al. (2004), Magnusson et al. (2009) e Jacobson et al. (2013) e foram esses 3 estudos que apresentaram os eventos adversos mais importantes. Lugo (2012) foi o quarto estudo, depois desses 3 que apresentou eventos adversos que acarretaram na interrupção de 2 pacientes. A dose utilizada por Lugo foi mais baixa (800mg). Assim como Lugo (2012), Delanian et al. (2003) também utilizaram dose de 800mg e também relataram eventos adversos.

Com exceção do estudo de Aygenc et al. (2004), que teve duração menor (do início até 2 semanas após a radioterapia) e Magnusson que teve

maior duração (12 meses), todos os outros estudos que utilizaram pentoxifilina e vitamina E tiveram duração de 6 meses. Outra diferença entre eles foi que somente Aygenc et al. (2004) utilizaram pentoxifilina sem associação com vitamina E. Portanto, é oportuno investigar a existência de uma relação entre a dosagem, duração do tratamento e o uso de pentoxifilina isolada com a maior incidência e gravidade dos eventos adversos.

As causas dos altos riscos de viés observadas nesta revisão sistemática são principalmente oriundas da falta de padronização e confiabilidade dos métodos avaliativos para a fibrose, pois muitos mostraram-se inadequados, não padronizados e subjetivos. Outros fatores que vieram a aumentar o risco de viés foram amostras pequenas, falta de cegamento e randomização inadequada. Essa constatação pode ser verificada pelos julgamentos do risco de viés dos estudos e pelos relatos de alguns autores. Delanian et al. (2003) assim como Landeen et al. (2018) relataram que são necessários estudos randomizados maiores para confirmação da ação antifibrótica da associação pentoxifilina e vitamina E e da enzima superóxido dismutase, respectivamente.

A dificuldade da padronização e o uso de métricas ou relato de resultados inadequados, aumentam o risco de viés do estudo. Esse viés é uma das limitações relatadas no estudo de Brooker et al. (2006), bem como em outras pesquisas. Segundo os autores, há grandes inconsistências em relação à delimitação clínica da área endurecida na pele.

Esse fato é corroborado também por Gothard et al. (2004), que relataram sobre a dificuldade em avaliar a fibrose e destacaram a necessidade de identificar e validar métricas independente de operador.

Outra limitação observada foi no estudo de Aygenc et al. (2004). Os autores não descreveram os instrumentos de medição e os resultados não condizem com o que foi proposto mensurar (grau de rigidez e a quantidade de narcóticos). Apenas foi relatado a quantidade de pacientes que apresentaram fibrose e dor. Embora os resultados desse estudo mostraram-se significativamente favorável ao grupo pentoxifilina, em decorrência do viés de medição, e por outros vieses outros metodológicos, os achados podem encontrar-se enviesados e pouco confiáveis.

Contribuindo para minimizar essas limitações metodológicas, alguns estudos utilizaram-se de métodos quantitativos para avaliação da fibrose. O estudo de Bourgeois et al. (2008) foi utilizado uma análise profilométrica 3D dos contornos da pele obtida por uma réplica cutânea de silicone e no de Jacobson et al. (2013) foi utilizado um medidor mecânico de complacência de tecidos para mensurar a fibrose.

Lugo (2012) utilizou métodos quantitativos, mas encontrou limitações. A autora obteve imagens de ressonância magnética com intenção de avaliar alterações na difusão de água nos tecidos fibróticos em tratamento, mas encontrou ausência de contraste de difusão entre os tecidos possivelmente pela baixa hidratação do tecido adiposo e fibrótico. A autora utilizou o paquímetro para mensuração quantitativa da prega cutânea, mas encontrou limitações e descartou essa avaliação.

Outra questão observada foi em relação seguimento dos pacientes. Trinta e seis por cento dos estudos (4) não realizaram. Sabendo que a fibrose induzida pela radiação é uma condição crônica, que pode aparecer tardiamente (entre 4 a 12 meses pós radioterapia) e evoluir por muitos meses ou anos, como já mencionado anteriormente nesta revisão, é imprescindível o acompanhamento por um período longo, principalmente em estudos preventivos que se iniciam simultaneamente ou logo após a radioterapia.

A questão do intervalo entre a radioterapia e o início do tratamento para fibrose deve ser analisada com prudência. A presença de amplo intervalo entre pacientes do mesmo grupo pode levar a heterogeneidade e necessidade de análise de subgrupo. No estudo de Gothard et al. (2004) o intervalo foi de 2 a 41 anos e foi relatado no estudo de Brooker et al. (2006) a questão da necessidade de subgrupos devido a esse intervalo grande.

5.2 Aplicabilidades da evidência

Pelos estudos incluídos nesta revisão sistemática, ainda não é possível concluir a eficácia desses protocolos de tratamento pesquisados para o tratamento da fibrose radioinduzida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de mama. Embora a busca nas bases de dados possa ter sido

bastante abrangente (2501 referências obtidas) ainda é escasso o número de ensaios clínicos randomizados sobre o tema (n=11). Os estudos são muito heterogêneos metodologicamente, o que dificulta o agrupamento em outras metanálises. Não foi possível realizar análise de subgrupos. Os estudos de Oliveira et al., 2009 (cinesioterapia) e Bourgeois et al., 2008 (endermoterapia) foram os estudos não farmacológicos que apresentaram resultados significativamente favorável ao grupo experimental no desfecho fibrose e também se demonstraram seguros pela ausência de efeitos adversos. Os efeitos relatados no estudo de Bourgeois et al., 2008 (eritema e coceira) parece não ter relação com o tratamento em si e sim com os efeitos pós-radioterapia.

Além da fibrose, Oliveira et al. (2009) obteve resultados significativamente favorável ao grupo experimental (cinesioterapia) no desfecho funcionalidade com melhoria na amplitude articular do ombro.

Dentre os estudos farmacológicos, Jacobson et al (2013), Aygenc et al. (2004) e Zhang et al. (2011) foram os que apresentaram resultados significativamente favorável ao grupo experimental no desfecho fibrose.

Embora esses resultados mostraram-se significativos, há incertezas do potencial efeito dessas intervenções, considerando que as amostras dos estudos incluídos foram demasiadamente pequenas para obtermos um poder estatístico e afirmar com algum grau de certeza a eficácia desses protocolos.

5.3 Qualidade da evidência

Após julgamento do risco de viés, encontramos 63,6% dos estudos com alto risco de viés em um ou mais domínios. Essa constatação é algo que se deve levar em consideração no momento da interpretação dos resultados apresentados. Mesmo com resultados estatisticamente favoráveis ao experimento, a confiabilidade da obtenção desses é fraca. Por conseguinte, as evidências incluídas nesta revisão não apresentaram com rigoroso controle para o processo de randomização, para o mascaramento de pacientes e pesquisadores/avaliadores e para a medição dos resultados, o que gera

incertezas sobre a eficácia ou não dos achados dos estudos primários e da metanálise.

Foi realizado um julgamento geral da qualidade de evidência utilizando o software *GRADEpro GDT* do *GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)* nos estudos incluídos nas metanálises. A qualidade da evidência foi considerada muito baixa no desfecho fibrose quando se comparou o grupo pentoxifilina com vitamina E ao grupo placebo ou acompanhamento padrão, pois ambos os estudos apresentaram limitações metodológicas e o estudo de Delanian et al. (2003) apresentou imprecisão dos resultados (Figura 11). Considerando que não houve resultado significativo favorável ao grupo experimental, e considerando ainda a qualidade de evidência ser muito baixa, qualquer estimativa de efeito é muito incerta.

A qualidade da evidência foi julgada como moderada no desfecho fibrose quando se comparou o grupo pentoxifilina com vitamina E ao grupo placebo com vitamina E, pois o estudo de Delanian et al. (2003) apresentou limitações metodológicas (Figura 12). Considerando também que não houve resultado significativo favorável ao grupo experimental, e considerando que a qualidade de evidência é moderada, é possível que a adição de estudos adicionais à esta metanálise tenha um impacto importante na confiabilidade da estimativa de efeito dessa intervenção e possa modificar a estimativa e aumentar a evidência.

Sumário de Resultados:

Pentoxifilina com vitamina E comparado com placebo ou acompanhamento padrão em mulheres tratadas por câncer de mama com fibrose radioinduzida

Pacientes: Mulheres tratadas por câncer de mama

Contexto: Tratamento para fibrose radioinduzida

Intervenção: Pentoxifilina com vitamina E

Comparação: Placebo ou acompanhamento padrão

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	N° de participantes (Estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo ou acompanhamento padrão	Risco com pentoxifilina e vitamina E				
Fibrose avaliada pela escala <i>LENT SOMA</i> . Seguimento: 6 a 18 meses	O escore médio da fibrose foi 4.45	DMP 0.3 DP menor. (0.79 menor para 0.2 maior)		64 (2 ECRs)	 MUITO BAIXA 1,2,a,b	Pentoxifilina com vitamina E provavelmente resulta em muito pouca ou nenhuma diferença na fibrose. Os estudos de Delanian et al. (2003) e Jacobson et al. (2013) apresentaram limitações metodológicas e o estudo de Delanian et al. (2003) apresentou imprecisão dos resultados. Além disso, eles não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

*O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%) IC (Intervalo de confiança), DMP (Diferença de média padronizada), DP (Desvio padrão). ECRs (Ensaio clínico randomizado)

Graus de evidência do GRADE Working Group

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa do efeito.

Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente estará próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que é substancialmente diferente.

Baixa certeza: Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Certeza muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Figura 11 – Julgamento da qualidade de evidência do desfecho analisado nos estudos Delanian et al. (2003) e Jacobson et al. (2013) utilizando o software GRADEpro GDT

Sumário de Resultados:

Pentoxifilina com vitamina E comparado com placebo e vitamina E em mulheres tratadas por câncer de mama com fibrose radioinduzida

Pacientes: Mulheres tratadas por câncer de mama

Contexto: Tratamento para fibrose radioinduzida

Intervenção: Pentoxifilina com vitamina E

Comparação: Placebo e vitamina E

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (Estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo ou acompanhamento padrão	Risco com pentoxifilina e vitamina E				
Fibrose avaliada pela escala <i>LENT SOMA</i> . Seguimento: 6 a 12 meses	O escore médio da fibrose foi 3.29	DMP 0.09 DP menor. (0.66 menor para 0.49 maior)		78 (2 ECRs)	 MODERADA ^a	Pentoxifilina com vitamina E provavelmente resulta em muito pouca ou nenhuma diferença na fibrose. O estudo de Delanian et al. (2003) apresentou limitações metodológicas e imprecisão dos resultados. Além disso, ambos os estudos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. ^{1,2,a}

*O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%) IC (Intervalo de confiança), DMP (Diferença de média padronizada), DP (Desvio padrão). ECRs (Ensaio clínico randomizado)

Graus de evidência do GRADE Working Group

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa do efeito.

Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente estará próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que é substancialmente diferente.

Baixa certeza: Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Certeza muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Figura 12 – Julgamento da qualidade de evidência do desfecho analisado nos estudos Delanian et al. (2003) e Magnusson et al. (2009) utilizando o software GRADEpro GDT

5.4. Potenciais vieses desta revisão sistemática

Foi utilizada uma estratégia de busca sensível para obter o maior número de estudos relevantes sobre o tema. As buscas foram realizadas em várias bases de dados inclusive de estudos não publicados ou não concluídos. Foram analisadas as referências dos estudos incluídos na busca manual por outros estudos potencialmente elegíveis e entramos em contatos com todos os autores dos estudos incluídos para confirmar estudos duplicados e solicitar dados adicionais aos publicados.

A seleção dos estudos e a extração de dados foram realizadas por 2 avaliadores independentes (Nogueira, RMP e Carvalho, MB) e a avaliação do risco de viés pela ferramenta da *Cochrane Collaboration: Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials - RoB 2* foi realizada também com 2 avaliadores independentes (Nogueira, RMP e Vital, FMR). Não houve discordância entre os resultados dos julgamentos entre os avaliadores.

Fragilidades oriundas dessa revisão que impossibilitam a obtenção de afirmações mais robustas são ocasionadas pelo reduzido número de ensaios clínicos randomizados incluídos; por esses ensaios clínicos randomizados possuírem amostragem pequena e por apresentarem grande multiplicidades de intervenções e desfechos, o que dificultou os agrupamentos e impossibilitou análises de subgrupos.

5.5 Acordos e desacordos com outros estudos e revisões

Esta revisão sistemática é a primeira revisão que investiga as intervenções para a fibrose radioinduzida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de mama. Há uma revisão sistemática publicada sobre prevenção e tratamento das reações agudas radioinduzida de Chan et al. (2014). As duas maiores diferenças da revisão de Chan et al. (2014) para esta, é que a desses autores avaliaram os efeitos agudos da radiação (eritema, descamação, ulceração) e pesquisaram intervenções preventivas e curativas para essas. Os

autores concluíram que lavar a pele com água e sabão não piora os efeitos agudos da radiação e o uso de desodorante sem metais não é contraindicado. Zinco e Wobe-Mugos E[®] oral estão sendo utilizados para prevenção e diminuição da gravidade dos efeitos agudos da radiação. Esta revisão sistemática avalia a fibrose, que é um efeito crônico da radiação, além da população de estudo nesta revisão ser limitada à pacientes com tumores de cabeça e pescoço e de mama, com idade acima de 18 anos. Os resultados dessa revisão mostram que intervenções não farmacológicas (cinesioterapia e endermoterapia) tem se mostrado seguras e apresentaram resultados significantes favoráveis aos grupos experimentais. Alguns fármacos (associação pentoxifilina e vitamina E; pentoxifilina; trolamina) também apresentaram resultados significantes favoráveis aos grupos experimentais. Embora significantes, esses resultados ainda não demonstram confiabilidade da eficácia devido aos vieses e limitações dos estudos.

Há também um protocolo de revisão sistemática de Pareek et al. (2016), publicada na *Cochrane Database of Systematic Reviews* com o objetivo de avaliar a pentoxifilina ou vitamina E, ou ambos, para a prevenção ou tratamento dos efeitos colaterais da radioterapia isolada ou combinada com quimioterapia em pacientes com câncer e avaliar os efeitos adversos da pentoxifilina ou da vitamina E, ou de ambos. Nesta revisão poderão ser incluídos ensaios não randomizados, prospectivos, retrospectivos e série de casos de 30 ou mais participantes. Revisão ainda não foi concluída e não há dados publicados.

6 CONCLUSÃO

6.1 Implicações para a prática

Os resultados dessa revisão sistemática não conseguiram comprovar a eficácia de algum dos protocolos de tratamento proposto para fibrose radioinduzida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de mama, principalmente para os de cabeça e pescoço, devido ao seletivo número de ensaios clínicos com essa população de interesse. Os estudos incluíram uma diversidade de tratamentos e de métricas para os desfechos. Os achados dessa revisão devem ser analisados com bastante cautela devido ao alto risco de viés. Deve-se atentar aos eventos adversos ocorridos nos estudos dessa revisão sistemática para verificação da segurança dos tratamentos testados. Todos os estudos com pentoxifilina apresentaram eventos adversos. Os demais estudos que envolveram outros fármacos (superóxido dismutase, extrato de semente de uva, trolamina) ou outras modalidades de tratamento (cinesioterapia, endermoterapia) mostraram-se mais seguros por não relatarem eventos adversos associados ao tratamento.

6.2 Implicações para pesquisa

São necessários novos ensaios clínicos randomizados, (especialmente em pacientes com tumores de cabeça e pescoço) com maior número de pacientes para que o estudo obtenha maior poder estatístico e possa melhorar a estimativa do efeito da intervenção (estudos multicêntricos podem contribuir positivamente para o alcance de amostras maiores); com melhores desenhos metodológicos, principalmente na elaboração adequada da randomização e ocultação da alocação dos participantes; mensuração dos desfechos com métricas adequadas e padronizadas; com estratégias para minimizar a perda de dados e melhorar o efeito da adesão à intervenção (cegar sempre que possível

os participantes e os avaliadores e optar sempre pela análise por intenção de tratar). Que a lacuna de tempo entre o término da radioterapia e o início do estudo seja o menor possível para que se possa alcançar melhores resultados no tratamento.

Sugerimos novos estudos com os fármacos pentoxifilina e vitamina E, com protocolos e dosagem similares aos estudos existentes descritos nesta revisão para que assim possamos numa futura atualização desta revisão sistemática conseguir elaborar uma evidencia dos efeitos da intervenção.

Incentivamos os pesquisadores a elaborar protocolos não farmacológicos com o uso de terapias físicas ou mecânicas para o tratamento da fibrose visto que as terapias analisadas neste estudo encontraram desfechos significativamente favoráveis e sem eventos adversos.

Informações administrativas

Contribuições dos autores: A concepção da revisão, desenho da revisão, coordenação da revisão, busca e seleção de estudos para inclusão na revisão; coleta de dados para a revisão tiveram contribuição dos autores Nogueira, RMP e Carvalho, MB. A análise de dados, interpretação dos dados e redação da resenha tiveram contribuição dos autores Nogueira, RMP; Carvalho, MB e Vital, FMR. A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos teve contribuição dos autores Nogueira, RMP e Vital, FMR.

Declarações de interesse: Não há conflitos de interesse.

Diferenças entre protocolo e revisão: Duas alterações foram realizadas entre o protocolo e a revisão: alteramos a ferramenta de avaliação do risco de viés pois esta teve uma nova versão atualizada após a finalização do protocolo. Acrescentamos escrita em Tipo de participante. Onde estava "...e que apresentassem fibrose tecidual (pele e músculos) induzida pela radiação", está "...e que apresentassem alguma intervenção relacionada à fibrose tecidual (pele e músculos) induzida pela radiação".

Fontes de apoio: Esta revisão sistemática não teve apoio financeiro.

ANEXO 1 - Estratégia de busca para as bases de dados

Estratégia de busca para a base de dados SCOPUS

(ALL (radiotherapy OR radiotherapies OR radiodermatitis OR radiodermatitides OR chemoradiotherapy OR radiation* OR "Radiation Effects" OR "Radiation-induced Fibrosis" OR "Radiation-induced Skin Toxicities" OR "Radiation Fibrosis Syndrome") AND ALL (fibrosis OR "Skin Fibrosis" OR "Soft tissue fibrosis" OR "Tissue Adhesions " OR "Tissue Adhesion ") AND ALL ("Physical Therapy" OR "Physical Therapist" OR "Physical Therapists" OR "Physical Therapy Modality" OR "Physical Therapy Techniques" OR "Physical Therapy Technique" OR physiotherapy OR physiotherapies OR "Group Physiotherapy" OR "Group Physiotherapies" OR massage* OR intervention* OR treatment* OR "Soft Tissue Therapy" OR therapeutics OR therapeutic OR therapy OR therapies) AND TITLE-ABS-KEY ("Skin Fibrosis")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (EXCLUDE (SUBJAREA , "PHYS") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "ENGI") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "AGRI") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "MATE") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "ENVI") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "NEUR") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "CENG") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "CHEM") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "COMP") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "ENER") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "VETE"))

Estratégia de busca para a base de dados MEDLINE/Pubmed

(((((Radiotherapy OR "Radiotherapy/adverse effects" OR "Radiotherapy/rehabilitation" OR "Radiotherapy/therapy" OR Radiotherapies OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies" OR "Therapies, Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR "Treatment, Radiation" OR Radiodermatitis OR "Radiodermatitis/prevention and control" OR "Radiodermatitis/radiotherapy" OR "Radiodermatitis/rehabilitation" OR "Radiodermatitis/therapy" OR Radiodermatitides OR "Radiation-Induced Dermatitis" OR "Radiation Induced Dermatitis" OR "Dermatitis, Radiation-Induced" OR "Dermatitides, Radiation-Induced" OR "Dermatitis, Radiation Induced" OR "Radiation-Induced Dermatitides" OR "Radiation Recall Dermatitis" OR "Dermatitides, Radiation Recall" OR "Dermatitis, Radiation Recall" OR "Radiation Recall Dermatitides" OR "Radiation Recall Reaction" OR "Radiation Recall Reactions" OR "Reaction, Radiation Recall" OR "Reactions, Radiation Recall" OR "Recall Reaction, Radiation" OR "Recall Reactions, Radiation" OR Chemoradiotherapy OR Radiation* OR "Radiation Effects" OR "Radiation-induced Fibrosis" OR "Radiation-induced Skin Toxicities" OR "Radiation Fibrosis Syndrome"))) AND (Fibrosis OR "Skin Fibrosis" OR "Soft tissue fibrosis" OR "Fibrosis/complications" OR "Fibrosis/growth and development" OR "Fibrosis/physiopathology" OR "Fibrosis/prevention and control" OR "Fibrosis/radiation effects" OR "Fibrosis/radiotherapy" OR "Fibrosis/rehabilitation" OR "Fibrosis/therapy" OR "Cicatrix/radiation effects" OR "Cicatrix/radiotherapy" OR "Tissue Adhesions/radiotherapy" OR "Tissue Adhesion/radiotherapy" OR "Connective Tissue/radiation effects" OR "Connective Tissue/radiotherapy"))) AND ("Physical Therapy" OR "Physical Therapist" OR "Physical Therapists" OR "Modalities, Physical Therapy OR "Modality, Physical Therapy" OR "Physical Therapy Modality" OR "Physical Therapy Techniques" OR "Physical Therapy Technique" OR "Techniques, Physical Therapy" OR "Physiotherapy (Techniques)" OR "Physiotherapies (Techniques)" OR "Group Physiotherapy" OR "Group Physiotherapies" OR "Physiotherapies, Group" OR "Physiotherapy, Group" OR Massage* OR Intervention* OR Treatment* OR "Soft Tissue Therapy" OR "Therapeutics/radiation effects" OR "Therapeutics" OR Therapeutic OR Therapy OR Therapies) Filtro: Clinical Trial and Human

Estratégia de busca para a base de dados Sigma Nursing Repository

(Radiation-induced Fibrosis)

Estratégia de busca para a base de dados EMBASE

#1(radiotherapy OR 'radiotherapy/adverse effects' OR 'radiotherapy/rehabilitation' OR 'radiotherapy/therapy' OR radiotherapies OR 'radiation therapy' OR 'radiation therapies' OR 'therapies, radiation' OR 'therapy, radiation' OR 'radiation treatment' OR 'radiation treatments' OR 'treatment, radiation' OR radiodermatitis OR 'radiodermatitis/prevention and control' OR 'radiodermatitis/radiotherapy' OR 'radiodermatitis/rehabilitation' OR 'radiodermatitis/therapy' OR radiodermatitides OR 'radiation-induced dermatitis' OR 'radiation induced dermatitis' OR 'dermatitis, radiation-induced' OR 'dermatitides, radiation-induced' OR 'dermatitis, radiation induced' OR 'radiation-induced dermatitides' OR 'radiation recall dermatitis' OR 'dermatitides, radiation recall' OR 'dermatitis, radiation recall' OR 'radiation recall dermatitides' OR 'radiation recall reaction' OR 'radiation recall reactions' OR 'reaction, radiation recall' OR 'reactions, radiation recall' OR 'recall reaction, radiation' OR 'recall reactions, radiation' OR chemoradiotherapy OR radiation* OR 'radiation effects' OR 'radiation-induced fibrosis' OR 'radiation-induced skin toxicities' OR 'radiation fibrosis syndrome') AND (fibrosis OR 'skin fibrosis' OR 'soft tissue fibrosis' OR 'fibrosis/complications' OR 'fibrosis/growth and development' OR 'fibrosis/physiopathology' OR 'fibrosis/prevention and control' OR 'fibrosis/radiation effects' OR 'fibrosis/radiotherapy' OR 'fibrosis/rehabilitation' OR 'fibrosis/therapy' OR 'cicatrix/radiation effects' OR 'cicatrix/radiotherapy' OR 'tissue adhesions/radiotherapy' OR 'tissue adhesion/radiotherapy' OR 'connective tissue/radiation effects' OR 'connective tissue/radiotherapy') AND ('physical therapy' OR 'physical therapist' OR 'physical therapists' OR 'physical therapy modality' OR 'physical therapy techniques' OR 'physical therapy technique' OR physiotherapy OR physiotherapies OR 'group physiotherapy' OR 'group physiotherapies' OR massage* OR intervention* OR treatment* OR 'soft tissue therapy' OR therapeutics OR therapeutic OR therapy OR therapies) AND 'radiation-induced':ti,ab,kw
 #1 AND 'Article'/it
 #1 AND 'Article'/it AND 'clinical trial'/de

Estratégia de busca para a base de dados Web Of Science

((Radiotherapy OR Radiotherapies OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR Radiodermatitis OR Radiodermatitides OR "Radiation-Induced Dermatitis" OR "Radiation Induced Dermatitis" OR "Radiation-Induced Dermatitides" OR "Radiation Recall Dermatitis" OR "Radiation Recall Dermatitides" OR "Radiation Recall Reaction" OR "Radiation Recall Reactions" OR Chemoradiotherapy OR Radiation* OR "Radiation Effects" OR "Radiation-induced Fibrosis" OR "Radiation-induced Skin Toxicities" OR "Radiation Fibrosis Syndrome") AND Todososcampos: (Fibrosis OR "Skin Fibrosis" OR "Soft tissue fibrosis" OR Cicatrix OR "Tissue Adhesions" OR "Tissue Adhesion") AND Todososcampos: ("Physical Therapy" OR "Physical Therapist" OR "Physical Therapists" OR "Physical Therapy Modality" OR "Physical Therapy Techniques" OR "Physical Therapy Technique" OR Physiotherapy OR Physiotherapies OR "Group Physiotherapy" OR "Group Physiotherapies" OR Massage* OR Intervention* OR Treatment* OR "Soft Tissue Therapy" OR Therapeutics OR Therapeutic OR Therapy OR Therapies) AND TÓPICO: ("Skin Fibrosis").Tempo estipulado: Todos os anos. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.

**Estratégia de busca para a base de dados Cochrane Central Register of
Controlled Trials, Issue 4 of 12, April 2019**

Radiotherapy OR Radiotherapies OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR Radiodermatitis OR Radiodermatitides OR "Radiation-Induced Dermatitis" OR "Radiation Induced Dermatitis" OR "Radiation-Induced Dermatitides" OR "Radiation Recall Dermatitis" OR "Radiation Recall Dermatitides" OR "Radiation Recall Reaction" OR "Radiation Recall Reactions" OR Chemoradiotherapy OR Radiation* OR "Radiation Effects" OR "Radiation-induced Fibrosis" OR "Radiation-induced Skin Toxicities" OR "Radiation Fibrosis Syndrome" in All Text AND Fibrosis OR "Skin Fibrosis" OR Cicatrix OR "Soft tissue fibrosis" OR "Tissue Adhesions" OR "Tissue Adhesion" in All Text AND "Physical Therapy" OR "Physical Therapist" OR "Physical Therapists" OR "Physical Therapy Modality" OR "Physical Therapy Techniques" OR "Physical Therapy Technique" OR Physiotherapy OR Physiotherapies OR "Group Physiotherapy" OR "Group Physiotherapies" OR Massage* OR Intervention* OR Treatment* OR "Soft Tissue Therapy" OR Therapeutics OR Therapeutic OR Therapy OR Therapies in All Text - (Word variations have been searched)

Estratégia de busca para a base de dados ClinicalTrials.gov

(Interventional Studies | radiation-induced fibrosis)
(Interventional Studies | Radiation Fibrosis)

**Estratégia de busca para a base de dados Cochrane Database of Systematic
Reviews, Issue 4 of 12, April 2019**

Radiotherapy OR Radiotherapies OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR Radiodermatitis OR Radiodermatitides OR "Radiation-Induced Dermatitis" OR "Radiation Induced Dermatitis" OR "Radiation-Induced Dermatitides" OR "Radiation Recall Dermatitis" OR "Radiation Recall Dermatitides" OR "Radiation Recall Reaction" OR "Radiation Recall Reactions" OR Chemoradiotherapy OR Radiation* OR "Radiation Effects" OR "Radiation-induced Fibrosis" OR "Radiation-induced Skin Toxicities" OR "Radiation Fibrosis Syndrome" in All Text AND Fibrosis OR "Skin Fibrosis" OR Cicatrix OR "Soft tissue fibrosis" OR "Tissue Adhesions" OR "Tissue Adhesion" in All Text AND "Physical Therapy" OR "Physical Therapist" OR "Physical Therapists" OR "Physical Therapy Modality" OR "Physical Therapy Techniques" OR "Physical Therapy Technique" OR Physiotherapy OR Physiotherapies OR "Group Physiotherapy" OR "Group Physiotherapies" OR Massage* OR Intervention* OR Treatment* OR "Soft Tissue Therapy" OR Therapeutics OR Therapeutic OR Therapy OR Therapies in All Text - (Word variations have been searched)

Filtro: Cancer and Intervention

Estratégia de busca para a base de dados Portal de Busca Integrada

((qualquer) (exato) radiation-induced fibrosis E (qualquer) (contém) clinical trial NÃO (qualquer) (contém) Lung)

Estratégia de busca para a base de dados Scielo

(radiotherapy OR radiotherapies OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR radiodermatitis OR radiodermatitides OR "Radiation-Induced Dermatitis" OR "Radiation Induced Dermatitis" OR "Radiation-Induced Dermatitides" OR "Radiation Recall Dermatitis" OR "Radiation Recall Dermatitides" OR "Radiation Recall Reaction" OR "Radiation Recall Reactions" OR chemoradiotherapy OR radiation* OR "Radiation Effects" OR "Radiation-induced Fibrosis" OR "Radiation-induced Skin Toxicities" OR "Radiation Fibrosis Syndrome") AND (fibrosis OR "Skin Fibrosis" OR "Soft tissue fibrosis" OR cicatrix OR "Tissue Adhesions" OR "Tissue Adhesion") AND ("Physical Therapy" OR "Physical Therapist" OR "Physical Therapists" OR "Physical Therapy Modality" OR "Physical Therapy Techniques" OR "Physical Therapy Technique" OR physiotherapy OR physiotherapies OR "Group Physiotherapy" OR "Group Physiotherapies" OR massage* OR intervention* OR treatment* OR "Soft Tissue Therapy" OR therapeutics OR therapeutic OR therapy OR therapies)

Estratégia de busca para a base de dados Bireme

((tw:(radiotherapy OR radiotherapies OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR radiodermatitis OR radiodermatitides OR "Radiation-Induced Dermatitis" OR "Radiation Induced Dermatitis" OR "Radiation-Induced Dermatitides" OR "Radiation Recall Dermatitis" OR "Radiation Recall Dermatitides" OR "Radiation Recall Reaction" OR "Radiation Recall Reactions" OR chemoradiotherapy OR radiation* OR "Radiation Effects" OR "Radiation-induced Fibrosis" OR "Radiation-induced Skin Toxicities" OR "Radiation Fibrosis Syndrome")) AND (tw:(fibrosis OR "Skin Fibrosis" OR "Soft tissue fibrosis" OR cicatrix OR "Tissue Adhesions" OR "Tissue Adhesion")) AND (tw:("Physical Therapy" OR "Physical Therapist" OR "Physical Therapists" OR "Physical Therapy Modality" OR "Physical Therapy Techniques" OR "Physical Therapy Technique" OR physiotherapy OR physiotherapies OR "Group Physiotherapy" OR "Group Physiotherapies" OR massage* OR intervention* OR treatment* OR "Soft Tissue Therapy" OR therapeutics OR therapeutic OR therapy OR therapies)) AND (mj:(fibrosis)) AND (instance:"regional") AND (limit:("humans"))Limite- Humanos.

Estratégia de busca para a base de dados Lilacs

((tw:(radiotherapy OR radiotherapies OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR radiodermatitis OR radiodermatitides OR "Radiation-Induced Dermatitis" OR "Radiation Induced Dermatitis" OR "Radiation-Induced Dermatitides" OR "Radiation Recall Dermatitis" OR "Radiation Recall Dermatitides" OR "Radiation Recall Reaction" OR "Radiation Recall Reactions" OR chemoradiotherapy OR radiation* OR "Radiation Effects" OR "Radiation-induced Fibrosis" OR "Radiation-induced Skin Toxicities" OR "Radiation Fibrosis Syndrome")) AND (tw:(fibrosis OR "Skin Fibrosis" OR "Soft tissue fibrosis" OR cicatrix OR "Tissue Adhesions" OR "Tissue Adhesion")) AND (tw:("Physical Therapy" OR "Physical Therapist" OR "Physical Therapists" OR "Physical Therapy Modality" OR "Physical Therapy Techniques" OR "Physical Therapy Technique" OR physiotherapy OR physiotherapies OR "Group Physiotherapy" OR "Group Physiotherapies" OR massage* OR intervention* OR treatment* OR "Soft Tissue Therapy" OR therapeutics OR therapeutic OR therapy OR therapies)) AND (mj:(fibrosis)) AND (instance:"regional") AND (limit:("humans"))Limite- Humanos.

Estratégia de busca para a base de dados OpenGrey

(discipline:(060-Biological and medical sciences, general) keyword: (Cancer)
keyword:(Therapeutique) keyword:(therapie))
(RADIO-INDUCED FIBROSIS)
(RADIATION-INDUCED FIBROSIS)
(TISSUE FIBROSIS keyword:(radiotherapie))

Estratégia de busca para a base de dados Worldcat

(kw:RADIATION-INDUCED FIBROSIS)

ANEXO 2 - Folha de extração de dados.

Formulário para coleta de dados

Revisão Sistemática: Intervenções para fibrose radioinduzida em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço e de mama

Data: ___/___/_____

Revisor: _____

Estudo:

Identificação do estudo	
Referência encontrada:	
Local do estudo:	
Objetivo do estudo:	
Métodos	
Design dos grupos:	
Quantidade de grupos no estudo:	
Estudo multicêntrico?	
Data de início e término da inscrição:	
Procedimento de recrutamento:	
Geração da sequência de alocação:	
Ocultação da alocação:	
Mascaramento:	
Cálculo do tamanho da amostra:	
Número de participantes randomizados:	
Seguimento:	
Houve perdas durante o tratamento?	
Houve análise de intenção de tratar ou por protocolo?	
Similaridade entre os grupos:	
Participantes	
Critérios de inclusão:	

continua...

...continuação e conclusão.

Critérios de exclusão:	
Idade:	
Gênero:	
Sítio tumoral:	
Tratamento oncológico prévio:	
Outros:	
Intervenção no grupo experimental	
Experimento utilizado:	
Detalhes da intervenção:	
Número de pacientes:	
Dosagem ou intensidade:	
Frequência:	
Via de administração:	
Duração do tratamento:	
Tratamento iniciou antes, durante ou após quanto tempo da radioterapia?	
Intervenção no grupo controle	
Controle utilizado:	
Detalhes do controle:	
Número de pacientes:	
Dosagem ou intensidade:	
Frequência:	
Via de administração:	
Duração do tratamento:	
Tratamento iniciou antes, durante ou após quanto tempo da radioterapia?	
Medidas de Resultados	
Todos os resultados foram avaliados?	
Resultados	Métrica
Notas	
Desfechos incompletos:	
Relato de desfecho seletivo:	
Outras fontes de viés?	
Conflito de interesse?	
Fontes de financiamento?	
Observações (qualquer informação incompleta, dúvidas)	

ResultadosComparação:Resultado:Tempo de medida:

Experimental:		Controle:	
Observado(n)	total (N)	observado (n)	total (N)

Resultado:Tempo de medida:

Experimental:		Controle:	
Média (SE)	total (N)	Média (SE)	total (N)

Resultado:Tempo de medida:

Experimental:		Controle:	
Média (SD)	total (N)	Média (SD)	total (N)

Observações:

ANEXO 3 – Características dos estudos incluídos

Características do estudo Delanian et al. (2003)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, com grupos paralelos. Trinta e uma pacientes foram recrutadas. Dessas, 7 foram excluídas e 24 pacientes foram randomizadas, alocadas 6 em cada grupo (4 grupos).
Participantes	Local do estudo: Hospital Sant Louis em Paris, França. Idade: Média de 57(±8) anos. Sexo: Feminino Sítio tumoral: Mama. Critérios de inclusão: Mulheres que tivessem recebido radioterapia para câncer de mama e apresentassem fibrose radio induzida clinicamente mensurável, ocorrida há mais de 6 meses do término da radioterapia. Seriam excluídas as que estivessem com evidência de câncer em evolução ou recidivado ou apresentassem patologias de pele. Tratamentos oncológico prévio: cirurgia e radioterapia associadas ou não com quimioterapia. Dentre as 24 pacientes, houve uma somatória de 29 áreas de fibrose que pioram gradualmente avaliadas no início do estudo. Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: 7 (±4) anos.
Intervenções	Grupo A: Pacientes receberam 2 tabletes de 400 mg de Pentoxifilina e 2 cápsulas de 500 U de Vitamina E por dia, via oral, por 6 meses. Grupo B: Pacientes receberam 2 tabletes de 400 mg de Pentoxifilina e 2 cápsulas de placebo por dia, via oral, por 6 meses. Grupo C: Pacientes receberam 2 tabletes de placebo e 2 cápsulas de 500 U de Vitamina E por dia, via oral, por 6 meses. Grupo D: Pacientes receberam 2 tabletes de placebo e 2 cápsulas de placebo por dia, via oral, por 6 meses.
Resultados	Número de áreas de fibrose avaliado por avaliação clínica: no início, após 3 e 6 meses de tratamento. Regressão relativa da área da superfície da fibrose (cm ²) avaliada por palpação: no início, após 3 e 6 meses de tratamento. Profundidade da fibrose (volume/cm ³) avaliada por ultrassonografia: no início, após 3 e 6 meses de tratamento. Sintomas (objetivos) na mama mensurados pela escala LENT SOMA: no início, após 3 e 6 meses de tratamento. Tratamento médico da dor local ou edema compressivo mensurados pela escala LENT SOMA: no início, após 3 e 6 meses de tratamento. Eventos adversos foram registrados nas avaliações clínicas de 3 e 6 meses (Não estava proposto inicialmente avaliar os eventos adversos, mas no decorrer do estudo foi documentado).
Notas	Nas avaliações de 3 e 6 meses não foram apresentados no artigo os desfechos: diâmetro da fibrose, necrose. Solicitamos os dados aos autores e estes nos enviaram os dados brutos por e-mail. Aos 6 meses, os autores observaram uma regressão média significativa da superfície do RIF de 60% no grupo PTX / Vit E, contra 43% para o grupo com placebo duplo (P. 0,038). A ANOVA para os quatro grupos não revelou efeitos significativos, embora houvesse uma tendência de significância para o efeito de interação da PTX e Vit E (P= 0,09).

Características do estudo Gothard et al. (2004)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, com grupos paralelos. Estava previsto o recrutamento de 100 pacientes, mas interrompeu-se com 68 para iniciar o estudo antes que o fármaco tivesse a validade vencida. Os pacientes foram alocados em 2 grupos: 35 no experimental e 33 no controle. Estudo financiado por Cancer Research UK.
Participantes	<p>Local do estudo: Hospital Royal Marsden, em Sutton, Reino Unido. Idade: Entre 37 a 87 anos (Média de 63 anos) Sexo: 67 femininos e 1 masculino. Sítio tumoral: Mama.</p> <p>Critérios de inclusão: Pacientes com linfedema de braço ipsilateral após tratamento para câncer de mama, com aumento do volume do braço igual ou acima de 20%, tratamento prévio com radioterapia na parede mamária/torácica mais axila e/ou supraclavicular, livre de recorrência do câncer, disponibilidade para acompanhamento e consentimento informado por escrito.</p> <p>Tratamentos oncológico prévio: Trinta e três dos 68 voluntários tiveram ampla excisão local e 24 (73%) desses pacientes fizeram esvaziamento axilar. Trinta e três dos 68 foram submetidos à mastectomia e 27 (82%) desses pacientes fizeram esvaziamento axilar. Dois dos 68 não fizeram cirurgia primária.</p> <p>Todos realizaram radioterapia na parede mamária/torácica, incluindo axila e/ou fossa supraclavicular.</p> <p>Pediu-se aos voluntários que continuassem seus atendimentos padrão usual, incluindo meias compressivas.</p> <p>Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: Em média 15,5 anos após a radioterapia (variação de 2 a 41 anos).</p>
Intervenções	<p>Grupo experimental: Os pacientes receberam pentoxifilina 800mg/d e vitamina E 1000mg/d, via oral, diariamente, 2x ao dia, por 6 meses.</p> <p>Grupo controle: Os pacientes receberam somente placebos, via oral, diariamente, 2x ao dia, por 6 meses.</p>
Resultados	<p>Medição do volume do braço, medido por Perômetro (Modelo 400T, Pero-System GmbH, Wuppertal, Alemanha). A medição foi a cada 3 mm. O volume do membro ipsilateral foi expresso como uma porcentagem do volume do membro contralateral (controle): no início, uma semana antes dos 6 meses de tratamento e 6 meses após o término do tratamento.</p> <p>Endurecimento subcutâneo dentro do volume da radioterapia foi avaliado por palpação, utilizando uma escala de 0 a 3, onde 0= nenhuma, 1= um pouco, 2=bastante e 3= muito. (A melhora seria mensurada se a paciente reduzir ao menos dois pontos da escala após 12 meses): no início, uma semana antes dos 6 meses de tratamento e 6 meses após o término do tratamento.</p> <p>Avaliar a aparência da pele e do braço irradiado por fotografia clínica com mãos nos quadris e acima da cabeça (sem predefinição): no início, uma semana antes dos 6 meses de tratamento e 6 meses após o término do tratamento.</p> <p>Autoavaliação do paciente pelo EORTC - Questionários de Qualidade de Vida QLQ-C30 e BR23: no início, 3 meses, uma semana antes dos 6 meses de tratamento e no 3° e 6° mês após o término do tratamento.</p>

continua...

...continuação e conclusão.

	Concentração de Alfa-tocoferol (Vitamina E) Mensurada pelo plasma sanguíneo por teste cromatografia líquida de alta eficiência com detecção ultravioleta: no início e 1 a 2 semanas antes dos 6 meses de tratamento.
Notas	<p>Não foi descrito no artigo os resultados da avaliação da aparência da pele e do braço irradiado (segundo os autores, esse desfecho não apresentou informações adicionais) e autoavaliação do paciente pelos questionários (segundo os autores, não foram observadas mudanças significativas em nenhum dos grupos e por isso os dados não foram mostrados). De acordo com os autores, nenhuma piora da fibrose foi registrada durante o julgamento do avaliador, e isso sugere viés nas observações.</p> <p>Este estudo não demonstra eficácia de todos os rac-alfa-tocoferol e pentoxifilina em pacientes com linfedema induzido por radiação. As respostas do placebo relatadas neste estudo ilustram a dificuldade em avaliar a fibrose induzida por radiação e destacam a necessidade de identificar e validar medidas independentes de operador do efeito da radiação.</p>

Características do estudo Aygenc et al. (2004)

Método	Ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos. Setenta e oito pacientes foram randomizados e alocados em 2 grupos (40 no grupo experimental e 38 no controle)
Participantes	<p>Local do estudo: Hospital de Educação e Pesquisa, Ankara, Turquia.</p> <p>Idade: Entre 58 a 72 anos. (Média de 63.4 anos)</p> <p>Sexo: Masculino.</p> <p>Sítio tumoral: Cabeça e pescoço.</p> <p>Critérios de inclusão: Pacientes que estivessem fazendo tratamento com radioterapia no pós-operatório de carcinoma celular da cabeça e pescoço sem radioterapia ou quimioterapia prévias.</p> <p>Tratamentos oncológico prévio: Radioterapia pós-operatória sem quimioterapia associada, sem radioterapia ou quimioterapia prévia.</p> <p>Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: Estudo iniciou no primeiro dia da radioterapia.</p>
Intervenções	<p>Grupo experimental: Pentoxifilina 1200mg/d via oral, diariamente (dose de 400mg, 3x ao dia), por 2 semanas após o término da radioterapia. Se apresentassem efeitos colaterais, redução da dose para 2x por dia.</p> <p>Grupo controle: Não foi descrito no artigo sobre a conduta tomada.</p>
Resultados	<p>Reação cutânea aguda e tardia, avaliada por um sistema de pontuação descritas por Baker & Leigh e Dion. Reações agudas foram avaliadas ao longo da terapia e 8 semanas após a terapia. As reações tardias foram avaliadas posteriormente.</p> <p>Necrose foi classificada medindo o diâmetro e a profundidade da úlcera em milímetros (mínima: menor de 10 mm; média: de 10 a 20 mm; máxima: maior que 20 mm).</p>

continua...

...continuação e conclusão.

	<p>Dor na mucosa avaliada pela quantidade de narcótico necessário para aliviar a dor.</p> <p>Fibrose foi caracterizada com alterações visíveis (telangectasia, atrofia) e mobilidade ou dor limitadas e classificada medindo o grau de rigidez do tecido e a limitação de movimento.</p> <p>Efeitos adversos foram descritos, se presentes.</p>
Notas	<p>Avaliações ocorreram durante todo o tratamento e após 8 semanas após a radioterapia. Os efeitos crônicos foram avaliados posteriormente. Seguimento mínimo de 10 meses.</p> <p>Estudo não apresenta dados iniciais dos pacientes, apenas os dados encontrados no final do estudo (Solicitamos os dados ao autor, mas não obtivemos retorno).</p> <p>Autores concluem que administrações profiláticas de pentoxifilina podem reduzir a gravidade de lesões por radiação tardias pelo efeito protetor contra patologia vascular.</p>

Características do estudo Brooker et al. (2006)

Método	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, com grupos paralelos. Estava previsto o recrutamento de 72 pacientes, mas interrompeu-se com 66 para iniciar o estudo antes que o fármaco tivesse a validade vencida. Os pacientes foram alocados em 2 grupos: 44 no experimental e 22 no controle. Estudo financiado por Cancer Research UK.</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Hospital Royal Marsden, Sutton, Reino Unido.</p> <p>Idade: Média de idade de 62,4 (9,2) anos no grupo de tratamento e de 67,8 (9,6) anos no grupo placebo.</p> <p>Sexo: Feminino</p> <p>Sítio tumoral: Mama.</p> <p>Crítérios de inclusão: Endurecimento palpável da mama devido à radioterapia para câncer de mama precoce realizada pelo menos 24 meses antes da entrada no estudo, livre de recorrência do câncer, disponibilidade de acompanhamento e consentimento por escrito.</p> <p>Tratamentos oncológico prévio: Todas foram submetidas à lumpectomia e radioterapia.</p> <p>Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: Média de 10,1 (5,4) anos no grupo experimental e 12,2 (7,3) anos no grupo placebo.</p>
Intervenções	<p>Grupo experimental: Extrato de semente de uva 300mg, via oral, dose de 100mg, 3x ao dia, diariamente, por 6 meses.</p> <p>Grupo controle: Cápsula placebo, via oral, diariamente, 3x ao dia, por 6 meses.</p>
Resultados	<p>Área de superfície (cm²) do endurecimento palpável da mama foi examinada e delineada com tinta. O contorno foi traçado em um filme transparente, e a imagem foi digitalizada e medida eletronicamente por planimetria. A resposta foi definida como uma redução na área da superfície do endurecimento $\geq 50\%$ em 12 meses. Avaliação no início,</p>

continua...

...continuação e conclusão.

	<p>6 meses e 12 meses</p> <p>Aparência da mama por avaliação fotográfica tiradas da parte superior do corpo (mãos nos quadris e acima da cabeça): início e 12 meses após a randomização.</p> <p>As fotografias tiradas após 12 meses foram comparadas com as do início e pontuadas utilizando uma escala graduada ("melhor", "nenhuma alteração" ou "pior"). A resposta foi definida como uma melhora na aparência da mama aos 12 meses.</p> <p>Questionário de autoavaliação do paciente para avaliar até três locais de dureza, dor e sensibilidade mamária antes de iniciarem o tratamento. Os três parâmetros foram identificados e pontuados separadamente para cada local, na escala de 0 a 3 (0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, marcado). Das áreas pontuadas em cada questionário, calculou-se uma média e definiu-se uma resposta parcial como uma melhoria mínima de um nível de efeito aos 12 meses, resposta completa como grau 0 (sem dureza / dor / sensibilidade) aos 12 meses.</p> <p>Medidas brutas da atividade antioxidante avaliadas por amostras de urina e sangue. Foi mensurado os níveis de 8-OH-deoxiguanosina urinária, creatinina urinária, peróxidos lipídicos plasmáticos e níveis de colesterol plasmático. Foram coletadas de todos os voluntários no início e 1 a 2 semanas antes do final dos 6 meses de tratamento e armazenadas em nitrogênio líquido.</p>
Notas	<p>Os dados das análises da mudança nas áreas máximas de dureza do tecido do início para 12 meses não foram mostrados, mas foi relatado que não mostraram nenhuma evidência de melhora.</p> <p>Segundo os autores, a limitação deste e de outros estudos que testam respostas clínicas tardias do tecido normal na mama após radioterapia é a escassez de parâmetros confiáveis e há grandes inconsistências na marcação da área de endurecimento palpável induzido por radiação na superfície da pele.</p> <p>Nenhuma sugestão de efeito foi observada 6 meses após a randomização.</p>

Características do estudo Bourgeois et al. (2008)

Método	<p>Ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos. Vinte pacientes foram randomizadas e alocadas em 2 grupos: 10 no experimental e 10 no controle.</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Centro Universitário e Regional de Controle do Câncer Val d'Aurelle, Montpellier Cedex, França.</p> <p>Idade: Entre 43 a 55 anos (Média de 49 anos)</p> <p>Sexo: Feminino.</p> <p>Critérios de inclusão: As mulheres foram todas incluídas após cirurgia conservadora de câncer de mama, seguida de radioterapia pós-operatória (50 gray de cobalto +10 gray de elétrons). No mínimo 6 meses pós-radioterapia.</p> <p>Tratamentos oncológico prévio: Cirurgia conservadora e radioterapia prévia (de 6 a 16 meses).</p>

continua...

...continuação e conclusão.

	Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: Média de 15 meses para o grupo controle e 16 meses para o experimental.
Intervenções	<p>Grupo experimental: A técnica LPG® de é uma técnica de massagem mecânica (endermoterapia) fornecida pelo dispositivo médico Cellu-M50 LPG Systems (LPG Systems, Valence, França). O procedimento consiste em um processo de mobilização de tecido entre dois rolos, criando uma dobra na pele e esticando o tecido subjacente. O tratamento (10 min) foi aplicado em dias alternados, três vezes por semana, durante 1 mês (15 sessões), na mama irradiada.</p> <p>Grupo controle: Supervisão médica, sem nenhum tratamento.</p>
Resultados	<p>Secura da pele, eritema e infiltração da pele avaliados por inspeção clínica pelo profissional (sim/não): no início (T0), após 15 sessões (1 mês) de tratamento com LPG® ou 35 dias sem tratamento (T1), um mês após o término do tratamento com LPG® ou após 65 dias sem tratamento(T2).</p> <p>Dor à palpação, coceira, sensação de aperto e endurecimento da pele avaliados pela EVA (0 a 10): no início (T0), após 15 sessões (1 mês) de tratamento com LPG® ou 35 dias sem tratamento (T1), um mês após o término do tratamento com LPG® ou após 65 dias sem tratamento(T2).</p> <p>Rugosidade avaliada pela análise profilométrica 3D (quantitativa) dos contornos da pele obtida por uma réplica cutânea de silicone. A réplica cutânea foi realizada no 1/4 interno superior de cada peito com material de silicone no início (T0), após 15 sessões (1 mês) de tratamento com LPG® ou 35 dias sem tratamento (T1), um mês após o término do tratamento com LPG® ou após 65 dias sem tratamento(T2).</p> <p>Amolecimento da pele avaliado pela EVA (0 a 10). Avaliado apenas em T1 e T2.</p>
Notas	<p>Autores concluíram que a radioterapia causa um aumento significativo da rugosidade da pele irradiada em comparação com a pele saudável da outra mama, aumento causado pela reestruturação dos micros contornos da pele, com a persistência de sulcos em uma única direção e aumento na profundidade dos sulcos e que a endermoterapia é eficaz como parte de um tratamento de desfibrose da pele irradiada, tanto no que diz respeito a um estudo quantitativo (estudo dos micros contornos da pele) quanto a um estudo qualitativo (clínico), levando a um melhor conforto para os pacientes.</p>

Características do estudo Magnusson et al. (2009)

Método	Ensaio clínico randomizado (extratificado para quimioterapia), duplo cego, com grupos paralelos. Oitenta e três pacientes foram randomizadas e alocadas em 2 grupos: 42 no experimental e 41 no controle.
Participantes	Local do estudo: Hospital da Universidade de Lund, Suécia. Idade: Entre 46 a 65 (média de 56 anos no grupo experimental e 57 anos no grupo placebo).

continua...

...continuação...

	<p>Sexo: Feminino Sítio tumoral: Mama. Critérios de inclusão: Câncer de mama primário, mastectomia ou ressecção segmentar, dissecação axilar dos níveis um e dois e radioterapia na parede mamária / torácica, axila e fossa supra / infra clavicular. Outro tratamento ativo contra o câncer teve que ser concluído na inclusão; no entanto, o tratamento endócrino com tamoxifeno, letrozol, anastrozol e exemestano foi permitido como medicação concomitante. Critérios de exclusão: sensibilidade conhecida à pentoxifilina ou vitamina E, distúrbios relacionados aos músculos ou articulações e / ou tratamento com corticosteroides durante o tratamento com radioterapia. Tratamentos oncológico prévio: ressecção segmentar ou mastectomia, com ou sem Esvaziamento axilar e associadas ou não à QT. A maioria dos pacientes (67) já havia recebido quimioterapia. Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: um a três meses após o término da radioterapia.</p>
<p>Intervenções</p>	<p>Grupo experimental: Pentoxifilina 400mg e Vitamina E 100mg, via oral, com dose progressiva: 1 vez ao dia por 2 semanas, 2 vezes ao dia por 2 semanas e 3 vezes ao dia por 44 semanas. Foram administradas 400mg de Pentoxifilina e 100mg de Vitamina E /dia nas primeiras 2 semanas; 800mg de Pentoxifilina e 200mg de Vitamina E /dia nas outras 2 semanas e 1200mg de Pentoxifilina e 300mg de Vitamina E /dia por 44 semanas (11 meses). Se a dose proposta na semana não era tolerada, o paciente receberia a maior dose tolerada. Tempo total de tratamento foi 12 meses (48 semanas). Grupo controle: Placebo e Vitamina E 100mg, via oral, com dose progressiva: 1 vez ao dia por 2 semanas, 2 vezes ao dia por 2 semanas e 3 vezes ao dia por 44 semanas. Foram administradas placebo e 100mg de Vitamina E /dia nas primeiras 2 semanas; placebo e 200mg de Vitamina E /dia nas outras 2 semanas e placebo e 300mg de Vitamina E /dia por 44 semanas (11 meses). Se a dose proposta na semana não era tolerada, o paciente receberia a maior dose tolerada. Tempo total de tratamento foi 12 meses (48 semanas).</p>
<p>Resultados</p>	<p>Abdução passiva do ombro avaliada por goniometria manual, em decúbito dorsal, conforme recomendado pela Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos: no início, 3,6,9 e 12 meses. Alteração do volume do braço avaliado por submersão do braço em água e medindo o volume de deslocamento. O braço não afetado foi usado como referência em cada medição. Foi usada a fórmula: (volume do braço afetado - volume do braço não afetado) / volume do braço não afetado x 100. Uma correção para a assimetria natural dos braços foi realizada com 1,6% para destros e 1,4% para canhotos: no início, 3,6,9 e 12 meses. Dor subjetiva, fibrose objetiva e manejo da dor avaliados pela escore LENT-SOMA: no início, 3,6,9 e 12 meses. Sensações somáticas e desconfortos (rigidez na pele) avaliada pela escala visual analógica (0 a 100 mm): no início, 3,6,9 e 12 meses. Concentrações plasmáticas de pentoxifilina, 3,7-dimetil-1 (50-hidroxi-hexil) e xantina (R-M1 e S-M1) avaliados por amostras de sangue.</p>

continua...

...continuação e conclusão.

	Foram coletadas por punção venosa em tubos de coleta a vácuo contendo heparina sódica. As concentrações plasmáticas foram determinadas por cromatografia líquida de alta eficiência: após 3, 6, 9 e 12 meses.
Notas	O estudo não apresentou os dados dos desfechos: fibrose, dor subjetiva e manejo da dor pelo escore LENT-SOMA e dor pela escala visual analógica. Os autores foram contatados e os dados brutos foram enviados por e-mail. A conclusão dos autores é que pentoxifilina e vitamina E é segura e pode ser usada para evitar efeitos colaterais induzidos por radiação, como o desenvolvimento do aumento do volume do braço. Não foi encontrado efeitos significativos na abdução do ombro, mas descobriram que a rigidez na pele diminuiu no grupo pentoxifilina.
Notas	O estudo não apresentou os dados dos desfechos: fibrose, dor subjetiva e manejo da dor pelo escore LENT-SOMA e dor pela escala visual analógica. Os autores foram contatados e os dados brutos foram enviados por e-mail. A conclusão dos autores é que pentoxifilina e vitamina E é segura e pode ser usada para evitar efeitos colaterais induzidos por radiação, como o desenvolvimento do aumento do volume do braço. Não foi encontrado efeitos significativos na abdução do ombro, mas descobriram que a rigidez na pele diminuiu no grupo pentoxifilina.

Características do estudo Oliveira et al. (2009)

Método	Ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos. Sessenta e nove pacientes foram randomizados e alocados em 2 grupos: 35 no experimental e 34 no controle.
Participantes	Local do estudo: Brasil. Idade: 52,7 ($\pm 10,2$) anos no grupo experimental e 48,0 ($\pm 10,1$) anos no grupo controle) Sexo: Feminino. Sítio tumoral: Mama. Critérios de inclusão: Mulheres que apresentassem amplitude de movimento (ADM) do ombro definido como nenhum déficit ou menor que 20° de flexão e abdução em relação ao ombro contralateral. Critérios de exclusão: Mulheres que se submeteram a RT antes da cirurgia; com linfedema de membro superior e / ou limitação de ADM do ombro antes da RT; para as quais o exercício físico foi clinicamente contraindicado e para aquelas que foram submetidas a cirurgia mamária bilateral e para aquelas com recorrência local. Tratamentos oncológico prévio: Mastectomia radical modificada (Patey) (44,9%), dissecação axilar (94% no grupo experimental e 100% no grupo controle), Irradiação da mama ou parede torácica (100%) e a fossa supraclavicular (71,6%). <i>Boost</i> (56,2%). Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: Iniciou o estudo no primeiro dia de radioterapia.

continua...

...continuação e conclusão.

Intervenções	Grupo experimental: Foram realizadas 18 sessões de cinesioterapia (45 minutos, 3x por semana). A cinesioterapia foi composta por 19 exercícios (flexão, extensão, abdução, adução e movimentos de rotação interna e externa dos ombros), realizados individualmente ou em combinação. Todos os exercícios foram realizados nos dois braços. Os exercícios ativos livres foram realizados com série de 10 repetições. Os exercícios de alongamento foram realizados com série de 10 repetições, com manutenção de 10 segundos em cada repetição.
Resultados	Amplitude de movimento do ombro (flexão, abdução e rotação externa): uma semana antes da RT, ao final da RT e 6 meses após o tratamento. Medida da circunferência do membro superior: uma semana antes da RT, ao final da RT e 6 meses após o tratamento. Capacidade funcional: uma semana antes da RT, ao final da RT e 6 meses após o tratamento. Formação de tecido cicatricial (aderências): uma semana antes da RT, ao final da RT e 6 meses após o tratamento.
Notas	Autores concluíram que o a cinesioterapia favorece a manutenção da ADM da flexão e abdução do ombro e minimiza a formação de tecido cicatricial (adesão) em mulheres com câncer de mama, durante os primeiros seis meses de seguimento.

Características do estudo Zhang et al. (2011)

Método	Ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos. Setenta e dois pacientes foram randomizados e alocados em 2 grupos: 40 no experimental e 32 no controle.
Participantes	Local do estudo: China. Idade: Não informado. Sexo: Não informado. Sítio tumoral: Cabeça e pescoço. Critérios de inclusão: Não informado. Tratamentos oncológico prévio: Não informado. Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: Iniciou o estudo no primeiro dia de radioterapia.
Intervenções	Grupo experimental: Trolamina tópico (Biafine). Grupo controle: Medicação Qingdiyong
Resultados	Taxa de reação cutânea. Reação de radiação, mensurada em graus (I, II, III e IV). Resposta cutânea. Tempo de cicatrização da lesão dérmica aguda, mensurado em dias. Dermatofibrose crônica.
Notas	Autores concluíram que o creme de Trolamina (Biafine) pode ser efetivo para prevenir e curar lesões radioinduzida agudas e crônicas; atrasar a ocorrência dessas e reduzir o tempo de cicatrização de lesões agudas.

Características do estudo Lugo (2012)

Método	Ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos. Trinta e sete pacientes foram randomizados e alocados em 2 grupos: 19 no experimental e 18 no controle.
Participantes	<p>Local do estudo: Universidade de La Laguna, Espanha. Idade: Entre 39 e 70 anos. Média de 58.02 (8.15) anos. Sexo: 28 Masculino e 9 Feminino. Sítio tumoral: Cabeça e pescoço. Critérios de inclusão: Pacientes que receberam tratamento radioterápico após serem diagnosticados com câncer do trato aero digestivo superior e apresentam toxicidade para a pele ou tecido subcutâneo grau II ou superior; com pelo menos um ano de tratamento com radioterapia; acima de 18 anos e até 70 anos; sem doença tumoral. Critérios de exclusão: Pacientes com mais de 70 anos; com alergia ou hipersensibilidade à pentoxifilina e, em geral, às xantinas, bem como à vitamina E; em tratamento com anticoagulantes orais; com diátese hemorrágica devido por distúrbios da coagulação, com cardiopatia isquêmica, incluindo infarto do miocárdio recente; com arritmias cardíacas ou insuficiência hepática grave; com contraindicação para oxigenoterapia hiperbárica; com problemas de mobilidade; Gravidez ou lactação ou com dispositivo eletrônico, como marca-passo, válvula cardíaca artificial ou implante auditivo metálico, ou que tenham qualquer outra contraindicação para a realização de ressonância magnética. Tratamentos oncológico prévio: 20 pacientes foram submetidos à cirurgia e 17 não foram submetidos à cirurgia. Todos receberam radioterapia com intenção radical (16 radioterapia hiperfracionada e 21 convencional). 25 pacientes receberam quimioterapia concomitante com a radiação (19 pacientes usando cisplatina-5FU e 6 pacientes com cisplatina semanal). Critérios de retirada: Os pacientes que, apesar de cumprirem todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão: decidir se retirar do estudo por qualquer motivo; aparecimento de um evento adverso, recorrência do tumor ou outra doença intercorrente que exija suspensão do medicamento ou oxigenoterapia hiperbárica e a saída do paciente do estudo ou por violação do protocolo pelo paciente, que não cumpre os procedimentos do estudo. Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: Entre 8 meses a 12 anos e 3 meses (Média de 3,5 anos)</p>
Intervenções	<p>Grupo experimental: Pentoxifilina 800mg/d e Vitamina E 1000mg/d, 2x ao dia (Pentoxifilina 400mg e Vitamina E 500mg por dose), diariamente, via oral, 6 meses e Oxigenioterapia Hiperbárica com oxigênio a 100% em 25 sessões de 90 minutos, uma vez ao dia, 5 dias por semana em 2,4 atmosferas absolutas em uma câmara hiperbárica por 1 mês. A terapia hiperbárica começou entre as semanas 3 e 9 após o início do tratamento farmacológico Grupo controle: Pentoxifilina 800mg/d e Vitamina E 1000mg/d, 2x ao dia (Pentoxifilina 400mg e Vitamina E 500mg por dose), diariamente, via oral, 6 meses.</p>
Resultados	Toxicidade da mucosa oral, toxicidade da pele e do tecido subcutâneo,

continua...

...continuação e conclusão.

	<p>toxicidade das glândulas salivares e toxicidade da laringe pelo escore <i>LENT-SOMA</i>: no início, 3 meses e 6 meses.</p> <p>Avaliação subjetiva do paciente em relação à melhora em seis meses – fibrose – pela escala visual analógica: no início e 6 meses.</p> <p>Espessura da derme e epiderme, Análise dos valores de T2, T1, densidade de prótons estimada de T2 e T1 e avaliação de imagens aprimoradas por difusão foram obtidas por Ressonância Nuclear Magnética: no início, 3 e 6 meses.</p> <p>Área de toxicidade tardia avaliada por fotografia e mensuração com fita métrica da pele no local no início, 3 meses e 6 meses.</p> <p>Eventos adversos avaliados clinicamente: em 3 e 6 meses.</p> <p>Análise da correlação clínico-radiológica dos resultados avaliadas por DP T1 / DP T2 versus grau de toxicidade do tecido subcutâneo (fibrose): em 6 meses.</p>
Notas	<p>Não foi documentada as fotos e mensurações da pele nas reavaliações de 3 e 6 meses e não foi descrito os eventos adversos no artigo.</p> <p>Os autores concluíram que a adição de oxigenoterapia hiperbárica melhora significativamente os resultados do tratamento farmacológico na fibrose subcutânea aos 3 e 6 meses.</p> <p>Não houve melhora clínica significativa na toxicidade da pele, mucosa oral e laringe.</p> <p>A ressonância magnética com as sequências utilizadas no estudo não mostrou uma boa correlação clínico-radiológica para fibrose subcutânea.</p>

Características do estudo Jacobson et al. (2013)

Método	<p>Ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos. Cinquenta e três pacientes foram randomizados e alocados em 2 grupos: 26 no experimental e 27 no controle.</p>
Participantes	<p>Local do estudo: Universidade de Iowa, Estados Unidos.</p> <p>Idade: 59.65 (\pm11.74) anos no grupo experimental e 54.70 (\pm10.81) no grupo controle.</p> <p>Sexo: Não descrito. (Feminino?)</p> <p>Sítio tumoral: Mama.</p> <p>Critérios de inclusão: Pacientes com câncer de mama tratados com conservação da mama ou mastectomia, sem doença metastática.</p> <p>Tratamentos oncológico prévio: Mastectomia ou Lumpectomia, linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar, Quimioterapia antes da radioterapia.</p> <p>Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: Iniciou imediatamente após a radioterapia.</p>
Intervenções	<p>Grupo experimental: Pentoxifilina 1200 mg e Vitamina E 1200 UI, via oral, diariamente, 3x ao dia (Pentoxifilina 400 mg e Vitamina E 400 UI por dose), por 6 meses após a radiação.</p> <p>A conformidade com a medicação atribuída foi avaliada pelos enfermeiros do estudo, que realizaram uma consulta direta sobre</p>

continua...

...continuação e conclusão.

	recargas de prescrição e revisaram o histórico da medicação com os pacientes. Cronograma de acompanhamento: 1 mês, 4 meses, 6 meses, 13 meses e 18 meses após o tratamento final com radioterapia. Grupo controle: Acompanhamento padrão. Cronograma de acompanhamento: 1 mês, 4 meses, 6 meses, 13 meses e 18 meses após o tratamento final com radioterapia.
Resultados	Fibrose avaliada pelo medidor de complacência de tecidos (<i>Tissue compliance meter</i> - <i>TCM</i>) como uma avaliação quantitativa para medir a fibrose. As medidas foram obtidas em 2 locais de imagem espelhada em cada mama. A média nas 2 diferenças foi pontuada. No caso de pacientes com mastectomia unilateral, as medidas foram obtidas em áreas relativamente planas: próximas ao esterno e na parte superior da mama. As diferenças médias nas medidas do <i>TCM</i> foram comparadas usando um teste t. Escala de 0 a 60mm. Foram obtidas aos 18 meses. Fibrose de pele e subcutâneo avaliada pelo escore RTOG: em cada consulta. Fibrose avaliada pelo escore <i>LENT-SOMA</i> : em cada consulta. Edema avaliado por medidas de circunferência do braço. Foram obtidas em cada consulta. Dor avaliada pela escala visual analógica: em cada consulta. Eventos adversos foram registrados nas avaliações.
Notas	Os autores concluíram que houve uma diferença significativa na fibrose por radiação medida pelo <i>TCM</i> , com diminuição da fibrose mensurável no grupo tratado. O tratamento foi seguro e bem tolerado. Não houve impacto observado no controle local ou na sobrevida. O tratamento com pentoxifilina e vitamina E pode ser clinicamente útil na prevenção do desenvolvimento de fibrose após radiação em pacientes de alto risco.

Características do estudo Landeen et al. (2018).

Método	Ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos. Sessenta e oito pacientes foram randomizados e alocados em 2 grupos: 35 no experimental e 33 no controle.
Participantes	Local do estudo: Clínica de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia de Sanford, Dakota do Sul, Estados Unidos. Idade: Média de 61.34 anos. Sexo: 56 Masculino e 15 feminino (dados extraídos da tabela 2) Sítio tumoral: Cabeça e pescoço. Critérios de inclusão: Adultos com idade ≥ 18 anos, com história de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço tratados com radiação, resultando em fibrose em área da cabeça e pescoço. Tratamentos oncológico prévio: A maioria dos participantes (86%) recebeu radioterapia prévia ao estudo há mais de 6 meses. Cirurgia (82,9% de grupo tratamento, 81,3% do grupo placebo) e/ou quimioterapia (94,3% do grupo tratamento, 78,8% do grupo placebo). A maioria dos pacientes nos dois braços do estudo também foi submetida à dissecação cirúrgica do pescoço.

continua...

...continuação e conclusão.

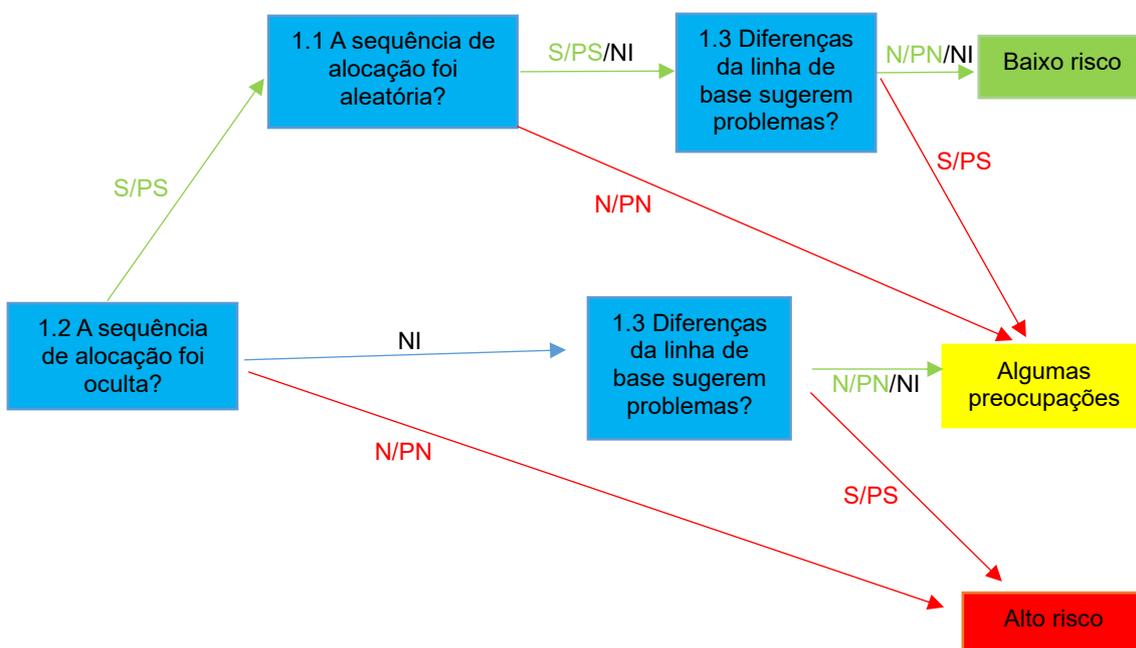
	Latência entre o término da radioterapia e início do estudo: 86% dos participantes após 6 meses e 14% com menos de 6 meses.
Intervenções	<p>Grupo experimental: Pacientes foram orientados a aplicar ¼ de colher de chá de creme Sodermix® (280UI/g SOD; <i>Life Science Investments</i>, Londres, Reino Unido) na área de fibrose, duas vezes ao dia, por 3 meses.</p> <p>Grupo controle: Pacientes foram orientados a aplicar ¼ de colher de chá de creme placebo na área de fibrose duas vezes ao dia, por 3 meses.</p>
Resultados	<p>Área da fibrose mensurada por um fisioterapeuta não afiliado à clínica de Sanford. No artigo não fala qual foi a métrica utilizada.</p> <p>Dor foi avaliada por uma escala numérica de classificação da dor verbal (escala de 0 a 10 específica para a região do pescoço).</p> <p>Medida do grau de amplitude de movimento foi obtida por goniômetro. A mensuração foi realizada pelo fisioterapeuta.</p> <p>Grau da fibrose superficial dos tecidos moles avaliada pelo <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i>, versão 4.0, para a fibrose superficial de tecidos moles. (Grau 1 a 5). (Diminuição de 1 grau). A graduação foi realizada por um fisioterapeuta.</p> <p>Qualidade de vida pelo Formulário <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Head & Neck cancer (FACT-H&N)</i> preenchidos pelo paciente. No <i>FACT H&N</i> estão incluídas subcategorias de bem-estar físico, bem-estar social / familiar, bem-estar emocional, bem-estar funcional e preocupações adicionais de cabeça e pescoço. Cada categoria utilizada na escala tinha 5 opções de resposta que variou com pontuação de 0 a 4, com 0 = nada (sem afetar as atividades diárias) a 4 = muito (afetou muito as atividades diárias). Pontuação total: 0 a 156.</p>
Notas	Faltam informações detalhadas da pontuação e interpretação de cada métrica utilizada. Segundo os autores, nenhum achado demonstrou significância estatística na relação entre o Superóxido Dismutase tópico e qualquer uma das variáveis estudadas. Houve melhoria no grau de fibrose nos dois braços do estudo. Seriam necessários grupos maiores para determinar a existência de uma relação entre o Superóxido Dismutase tópico e a redução da fibrose pós-radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

ANEXO 4 - Tabela para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados da Colaboração (Adaptado de: *RoB 2 – Cochrane Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*)

Legenda: S (Sim), PS (Provavelmente Sim), PN (Provavelmente não), N (Não), NI (Não informado), NA (Não avaliado)

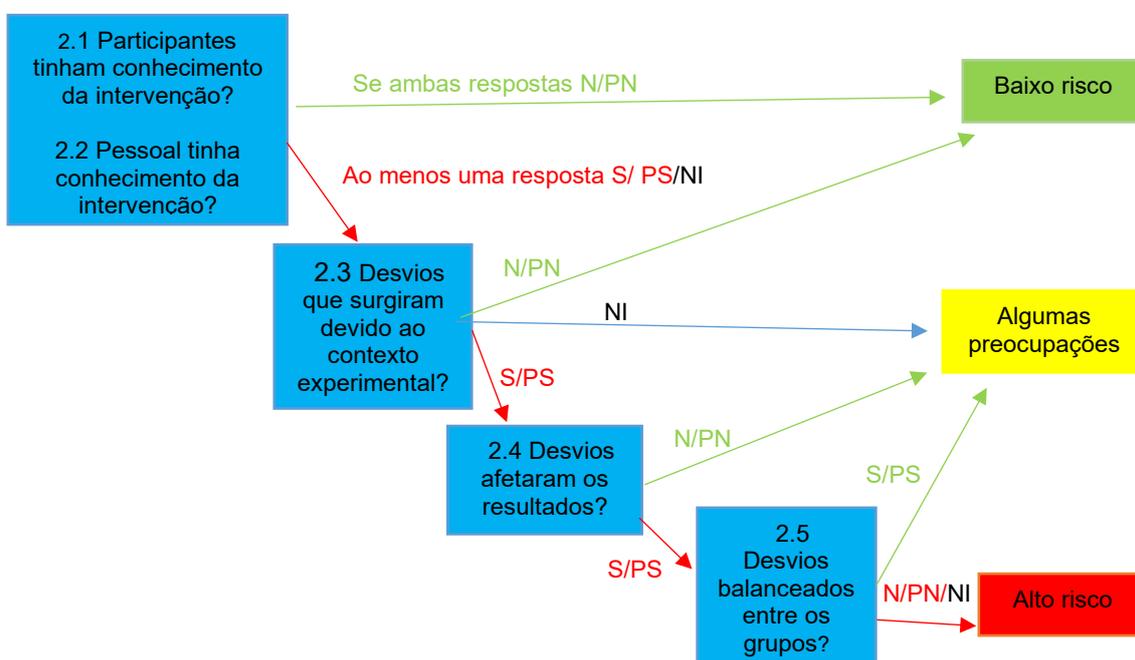
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	
1.1 A alocação foi sequência aleatória?	S/PS/PN/N/NI
1.2 A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para intervenções?	S/PS/PN/N/NI
1.3 As diferenças da linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	S/PS/PN/N/NI
Julgamento de risco de viés	Baixo Alto Algumas preocupações
Opcional: Qual é a direção prevista do viés decorrente do processo de randomização?	Não avaliado / Favorece experimental / Favorece comparador / Perto de nulo / Longe de nulo / imprevisível

Algoritmo para julgamento

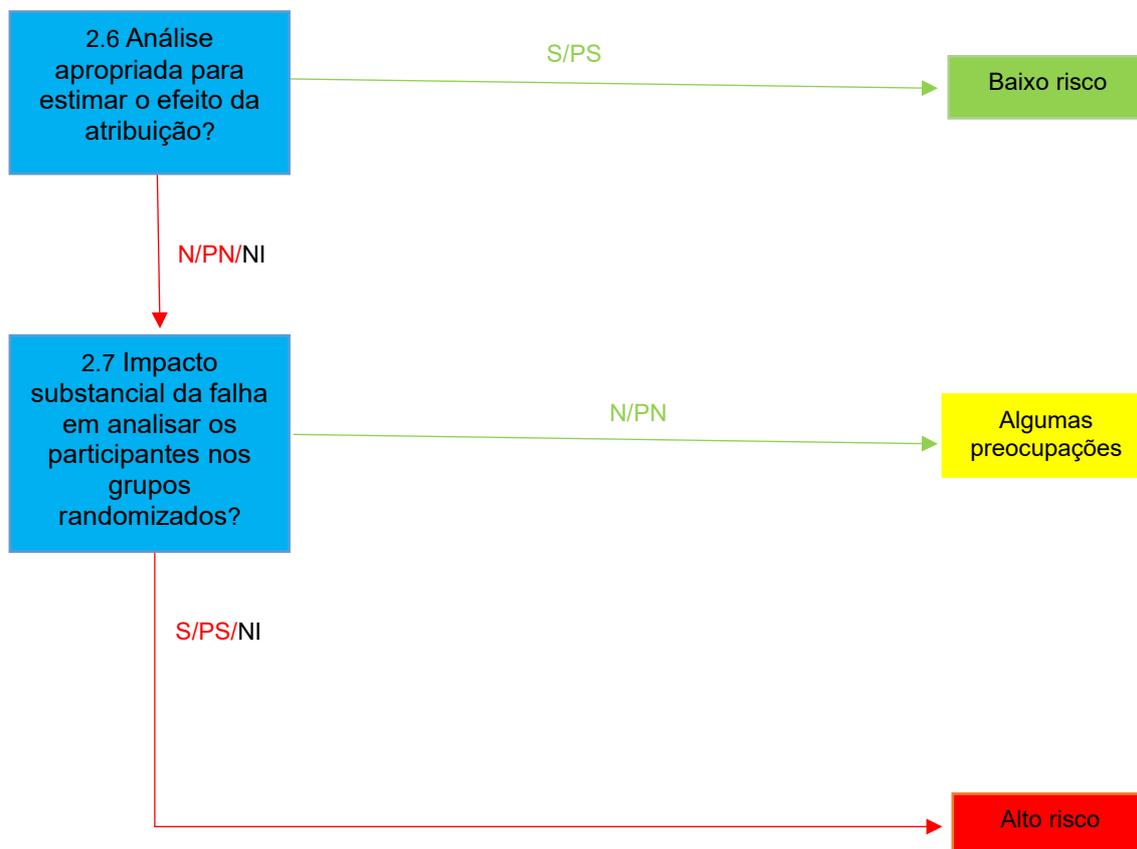


Domínio 2a: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	
2.1 Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o julgamento?	S/PS/PN/N/NI
2.2 Os prestadores de cuidados e as pessoas que estavam realizando as intervenções estavam cientes da intervenção designada pelos participantes durante o estudo?	S/PS/PN/N/NI
2.3 Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto experimental?	NA/S/PS/PN/N/NI
2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA/S/PS/PN/N/NI
2.5 Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?	NA/S/PS/PN/N/NI
2.6 Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção?	S/PS/PN/N/NI
2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Havia potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual eles foram randomizados?	NA/S/PS/PN/N/NI
Julgamento de risco de viés	Baixo Alto Algumas preocupações
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?	Não avaliado / Favorece experimental / Favorece comparador / Perto de nulo / Longe de nulo / imprevisível

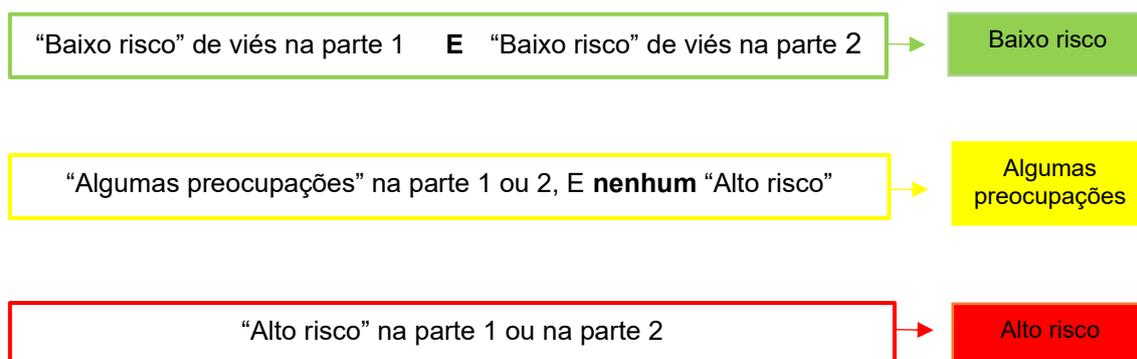
Algoritmo para julgamento das questões 2.1 a 2.5



Algoritmo para julgamento das questões 2.6 e 2.7

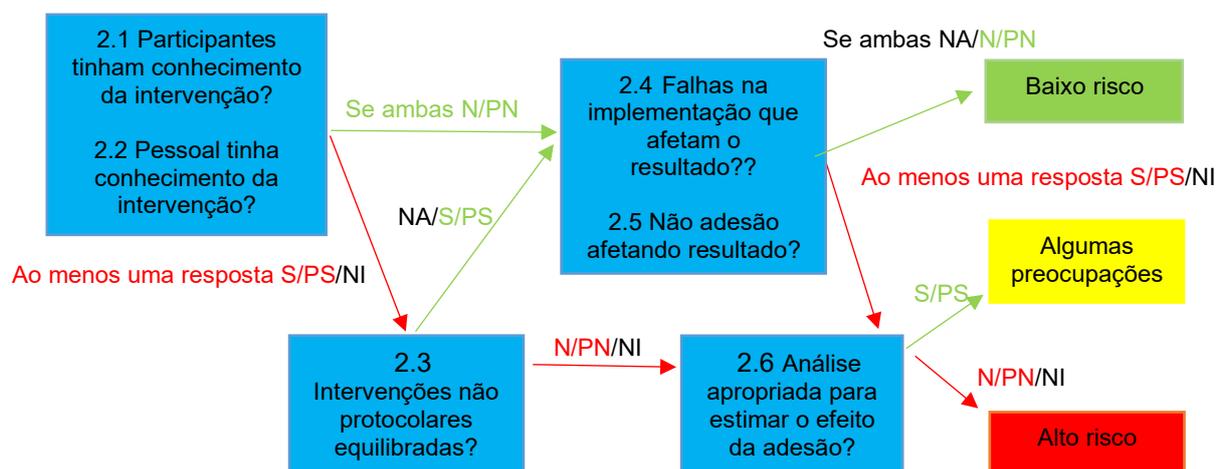


CrITÉrios para o domÍnio



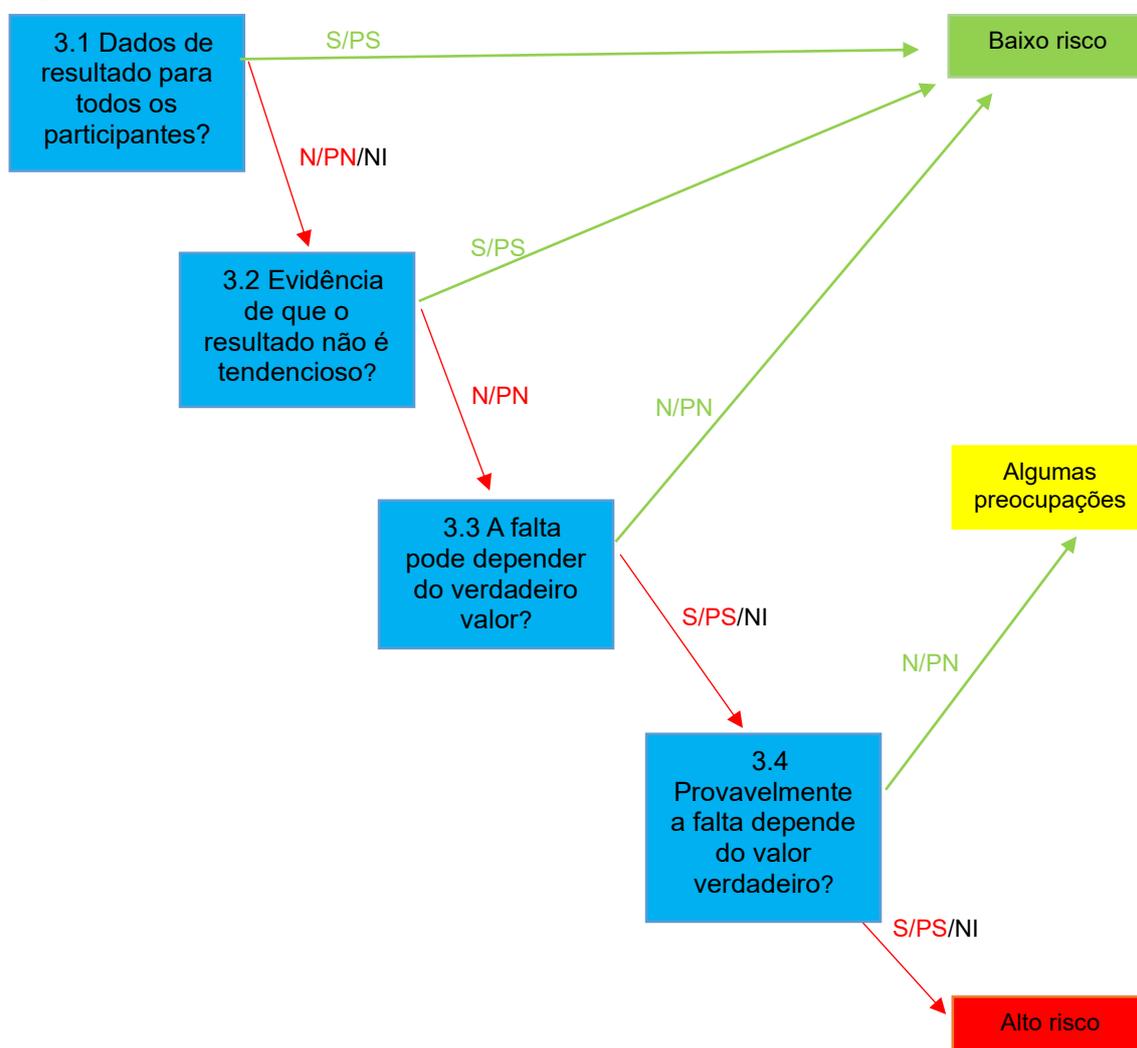
Domínio 2b: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	
2.1 Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o julgamento?	S/PS/PN/N/NI
2.2 Os prestadores de cuidados e as pessoas que estavam realizando as intervenções estavam cientes da intervenção designada pelos participantes durante o estudo?	S/PS/PN/N/NI
2.3 [Se aplicável]: Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções não-protocolo importantes foram equilibradas entre os grupos de intervenção?	NA/S/PS/PN/N/NI
2.4 [Se aplicável]: Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	NA/S/PS/PN/N/NI
2.5 [Se aplicável]: Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	NA/S/PS/PN/N/NI
2.6 Se N/PN/NI para 2.3, ou S/PS/NI para 2.4 ou 2.5: Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção?	NA/S/PS/PN/N/NI
Julgamento de risco de viés	Baixo Alto Algumas preocupações
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?	Não avaliado / Favorece experimental / Favorece comparador / Perto de nulo / Longe de nulo / imprevisível

Algoritmo para julgamento



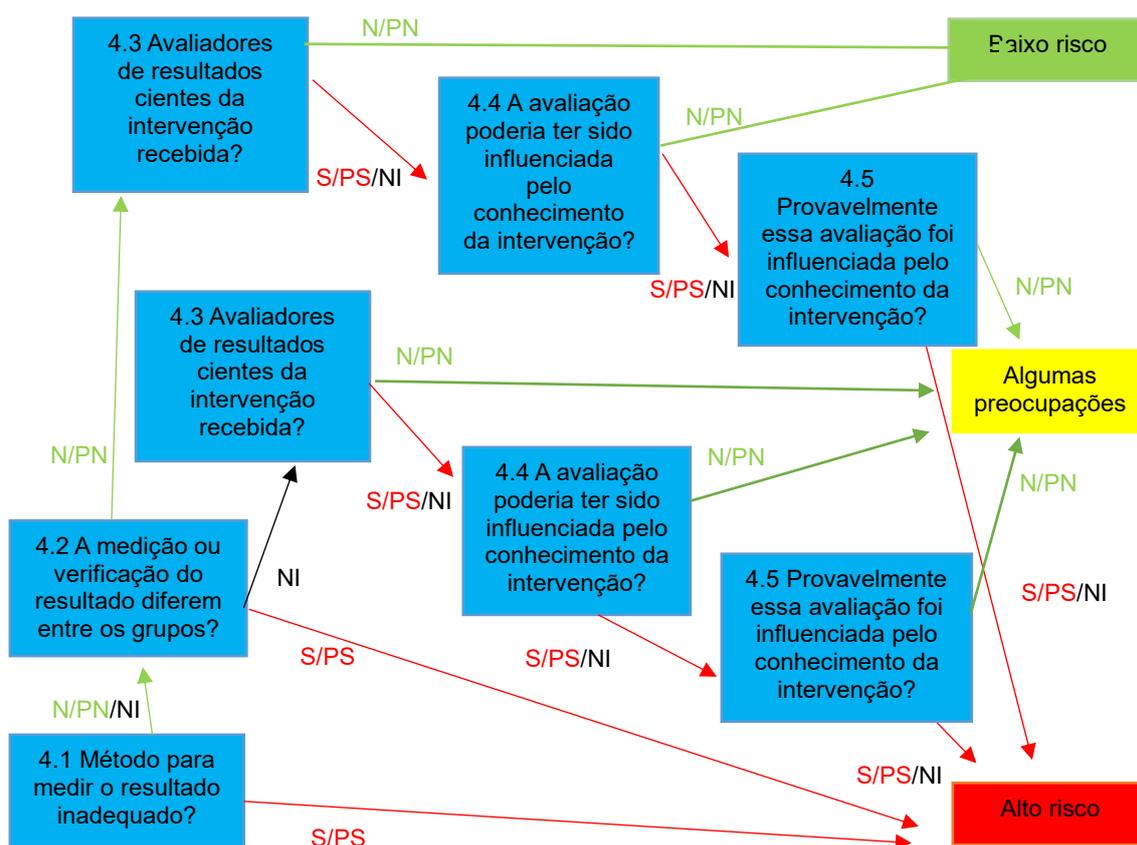
Domínio 3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados	
3.1 Os dados deste resultado estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?	S/PS/PN/N/NI
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Existe evidência de que o resultado não foi enviesado pela falta de dados do resultado?	NA/S/PS/PN/N
3.3 Se N/PN a 3.2: a falta no resultado pode depender de seu verdadeiro valor?	NA/S/PS/PN/N/NI
3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a falta no resultado dependa de seu verdadeiro valor?	NA/S/PS/PN/N/NI
Julgamento de risco de viés	Baixo Alto Algumas preocupações
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à falta de dados de resultados?	Não avaliado / Favorece experimental / Favorece comparador / Perto de nulo / Longe de nulo / imprevisível

Algoritmo para julgamento



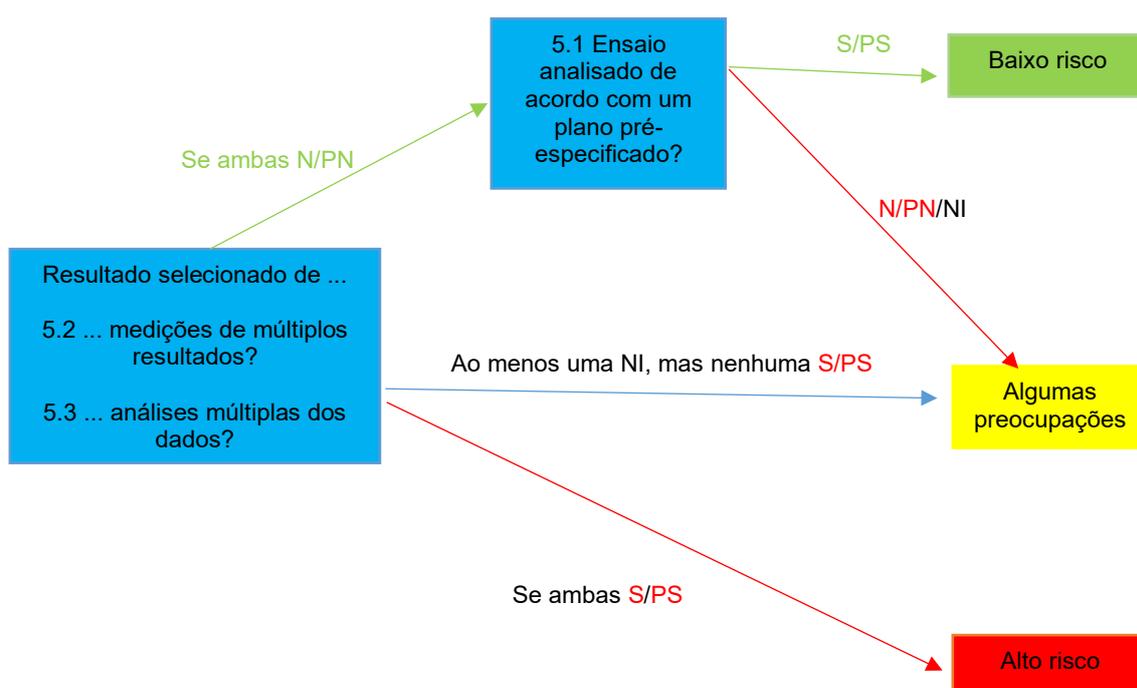
Domínio 4: Risco de viés na medição do resultado	
4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	S/PS/PN/N/NI
4.2 Poderia a medição ou apuração do resultado ter diferido entre os grupos de intervenção?	S/PS/PN/N/NI
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	NA/S/PS/PN/N/NI
4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA/S/PS/PN/N/NI
4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA/S/PS/PN/N/NI
Julgamento de risco de viés	Baixo Alto Algumas preocupações
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à falta de dados de resultados?	Não avaliado / Favorece experimental / Favorece comparador / Perto de nulo / Longe de nulo / imprevisível

Algoritmo para julgamento



Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado	
5.1 Os dados que produziram esse resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não ocultos estivessem disponíveis para análise?	S/PS/PN/N/NI
O resultado numérico que está sendo avaliado provavelmente foi selecionado, com base nos resultados, entre ...	
5.2 ... várias medidas de resultado elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) no domínio do resultado?	S/PS/PN/N/NI
5.3 ... múltiplas análises elegíveis dos dados?	S/PS/PN/N/NI
Julgamento de risco de viés	Baixo Alto Algumas preocupações
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à seleção do resultado relatado?	Não avaliado / Favorece experimental / Favorece comparador / Perto de nulo / Longe de nulo / imprevisível

Algoritmo para julgamento



Risco geral de viés	
Julgamento de risco de viés	Baixo Alto Algumas preocupações
Opcional: Qual é a direção geral prevista do viés para este resultado?	Não avaliado / Favorece experimental / Favorece comparador / Perto de nulo / Longe de nulo / imprevisível

Julgamento do risco geral de viés	Critérios
Baixo risco de viés	O estudo é considerado de baixo risco de viés para todos os domínios para esse resultado.
Algumas preocupações	Considera-se que o estudo levanta algumas preocupações em pelo menos um domínio para esse resultado, mas não corre alto risco de viés para qualquer domínio.
Alto risco de viés	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para esse resultado. Ou Considera-se que o estudo tem algumas preocupações com vários domínios de uma maneira que reduz substancialmente a confiança no resultado.

ANEXO 5 – Julgamento dos autores por estudo em cada domínio do ROB2.

Julgamento do risco de viés - estudo Aygenc et al. (2004)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Algumas preocupações	No estudo está escrito que houve randomização, mas não descreve o método. Não há características iniciais dos participantes. Autor foi contatado, mas não obtivemos resposta
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Alto	Não há informações sobre a ocultação da alocação entre os participantes ou pesquisadores. Três participantes do grupo experimental precisaram diminuir a dose e 4 foram excluídos pois não toleraram a droga.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Alto	Não é informado sobre o cegamento de pacientes ou pesquisadores. Grupo experimental teve 4 participantes que não aderiram ao regime de intervenção por intolerância ao fármaco.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Alto	Os dados dos desfechos fibrose e dor não foram relatados. Somente a quantidade de pacientes que apresentaram o desfecho em cada grupo.
Risco de viés na medição do resultado	Alto	O método foi adequado, mas pela presença de efeitos colaterais do fármaco, os avaliadores poderiam estar cientes da alocação e isso pode ter influenciado na avaliação.
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Alto	Não foi apresentado um protocolo pré-especificado nem os dados da medição dos desfechos fibrose e dor.
Risco geral de viés	Alto	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado

Julgamento do risco de viés - estudo Bourgeois et al. (2008)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Alto	O estudo foi randomizado por bloco aleatório e não houve ocultação da alocação, conforme relatado pelos autores por e-mail.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Baixo	Conforme relatado pelos autores por e-mail os participantes e os pesquisadores estavam cientes da intervenção (grupo controle sem tratamento), porém não houve desvios da intervenção.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Baixo	Os participantes e os pesquisadores estavam cientes da intervenção (grupo controle sem tratamento), porém não houve falhas na intervenção e nem perdas de participantes do estudo.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Baixo	Há dados de todos os participantes e os dados de todos os resultados foram apresentados.
Risco de viés na medição do resultado	Alto	Os métodos de mensuração foram adequados, porém os avaliadores estavam cientes da alocação do paciente e isso pode ter influenciado na avaliação.
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Todos os resultados apresentados estavam de acordo com o plano pré-especificado.
Risco geral de viés	Alto	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado

Julgamento do risco de viés - estudo Brooker et al. (2006)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Baixo	Randomização realizada por telefone, por blocos permutados gerados por computador, conforme relatado pelos autores por e-mail. A alocação foi oculta. Houve desequilíbrio em relação à idade, mas provavelmente foi compatível com o acaso.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Baixo	Os participantes e os avaliadores não estavam cientes da alocação designada (estudo duplo cego). Houve análise de intenção de tratar (ITT) dos participantes com dados faltantes de resultados.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Baixo	Os participantes e os avaliadores não estavam cientes da alocação designada e provavelmente não houve falhas na implementação da intervenção.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Baixo	Estudo apresentou perdas, mas houve análise por intenção de tratar para os resultados de interesse.
Risco de viés na medição do resultado	Baixo	A mensuração do resultado foi apropriada e devido os avaliadores serem cegos à alocação, a medição dos resultados não deve ter diferido entre os grupos.
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Todos os dados das análises pré-especificadas foram apresentados em tabelas, exceto um desfecho (área de dureza) mas este apresentou o resultado descrito como sem evidência de melhora.
Risco geral de viés	Baixo	O estudo é considerado por levantar algumas preocupações em pelo menos um domínio para este resultado, mas não apresenta alto risco de viés para qualquer domínio.

Julgamento do risco de viés - estudo Delanian et al. (2003)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Baixo	O processo de randomização foi gerado por computador por blocos aleatórios e a sequência da alocação foi oculta até o término da randomização.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Algumas preocupações	Os participantes e os avaliadores não estavam cientes da alocação designada, mas a análise por protocolo geralmente é inadequada para estimar o efeito de aderir à intervenção.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Baixo	Os participantes e os avaliadores não estavam cientes da alocação designada e provavelmente não houve falhas na implementação da intervenção.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Baixo	Os dados estavam disponíveis para quase todos os participantes (2 perdas) e os resultados não apresentaram diferença importante para o efeito estimado da intervenção.
Risco de viés na medição do resultado	Baixo	A mensuração do resultado foi apropriada e devido os avaliadores serem cegos à alocação, a medição dos resultados não deve ter diferido entre os grupos.
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Todos os dados das análises pré-especificadas foram apresentados. Os desfechos diâmetro da fibrose e da necrose foram enviados pelos autores por e-mail.
Risco geral de viés	Algumas preocupações	O estudo é considerado por levantar algumas preocupações em pelo menos um domínio para este resultado, mas não apresenta alto risco de viés para qualquer domínio.

Julgamento do risco de viés - estudo Gothard et al. (2004)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Baixo	Randomização realizada por blocos permutados gerados por computador, conforme relatado pelos autores por e-mail. A alocação foi oculta.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Algumas preocupações	Os participantes e os avaliadores não estavam cientes da alocação designada e provavelmente não houve falhas na implementação da intervenção, mas a análise por protocolo geralmente é inadequada para estimar o efeito de aderir à intervenção.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Baixo	Houve perdas no estudo, mas a implementação da intervenção foi bem-sucedida para a maioria dos participantes.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Alto	Os dados não estavam disponíveis para todos os participantes. Não há evidências que os resultados não foram enviesados pela falta de dados (análise de sensibilidade) e é provável que essa falta no resultado dependa de seu verdadeiro valor.
Risco de viés na medição do resultado	Alto	Provavelmente o instrumento de medição foi inadequado (não padronizado) para avaliar a fibrose.
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Algumas preocupações	Todos os resultados apresentados estavam de acordo com o plano pré-especificado. Alguns dados não estavam disponíveis no artigo (fotografias, questionário de qualidade de vida e avaliação de 6 meses da fibrose). Solicitamos aos autores e estes enviarão os dados brutos por e-mail.
Risco geral de viés	Alto	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado

Julgamento do risco de viés - estudo Jacobson et al. (2013)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Algumas preocupações	O estudo apresentou randomização adequada, mas não houve ocultação da alocação conforme relatado pelos autores por e-mail.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Algumas preocupações	Os participantes e os pesquisadores estavam cientes da intervenção (estudo aberto com grupo controle sem tratamento), não houve desvios da intervenção, porém a análise por protocolo geralmente é inadequada para estimar o efeito de adesão.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Alto	Conforme relatado pelos autores por e-mail não houve intervenção fora do protocolo, mas a análise por protocolo geralmente é inadequada para estimar o efeito de aderir à intervenção.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Baixo	Os dados estavam disponíveis para quase todos os participantes (houve 6 perdas no seguimento) e os resultados não apresentaram nenhuma diferença importante para o efeito estimado da intervenção.
Risco de viés na medição do resultado	Alto	Os métodos de mensuração foram adequados, porém os avaliadores estavam cientes da alocação e esse fator pode ter influenciado na avaliação.
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Todos os resultados apresentados estavam de acordo com o plano pré-especificado.
Risco geral de viés	Alto	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado

Julgamento do risco de viés - estudo Landeen et al. (2018)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Algumas preocupações	No estudo está escrito randomização restrita, mas não descreve o método de geração e se houve ocultação da alocação, mas as diferenças na linha de base não sugerem problemas na randomização.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Alto	Os participantes e os avaliadores não estavam cientes da alocação designada, mas a análise por protocolo geralmente é inadequada para estimar o efeito de aderir à intervenção e não há informação se as perdas afetaram o resultado. Há divergências do número de participantes entre os desfecho e grupos.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Alto	Os participantes e os avaliadores não estavam cientes da alocação designada e provavelmente a não adesão à intervenção (muitas perdas) pode ter afetado o resultado.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Alto	Os dados não estavam disponíveis para todos e provavelmente não há evidência que isso não possa ter enviesado os resultados ou se a falta de dados pode depender de seu valor verdadeiro.
Risco de viés na medição do resultado	Baixo	O método de mensuração foi adequado e a medição do resultado não deve ter diferido entre os grupos (avaliador cego).
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Todos os resultados apresentados estavam de acordo com o plano pré-especificado.
Risco geral de viés	Alto	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado

Julgamento do risco de viés - estudo Lugo (2012)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Algumas preocupações	No estudo está escrito que houve randomização, mas não descreve método e ocultação. Provavelmente não houve desequilíbrio da linha de base.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Alto	Provavelmente os participantes e os pesquisadores estavam cientes da intervenção (grupo controle sem oxigenioterapia hiperbárica). Provavelmente não houve desvios da intervenção, porém a análise por protocolo geralmente é inadequada para estimar o efeito de aderir à intervenção e provavelmente houve impacto no resultado.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Alto	Não informado se houve intervenção fora do protocolo e se esta foi desbalanceada entre os grupos. A análise por protocolo geralmente é inadequada para estimar o efeito de adesão.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Alto	Os dados não estavam disponíveis para todos e provavelmente não há evidência que isso não possa ter enviesado os resultados ou se a falta de dados pode depender de seu valor verdadeiro.
Risco de viés na medição do resultado	Alto	Alguns métodos de mensuração foram inadequados e imprecisos.
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Todos os resultados apresentados estavam de acordo com o plano pré-especificado.
Risco geral de viés	Alto	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado

Julgamento do risco de viés - estudo Magnusson et al. (2009)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Baixo	O processo de randomização foi gerado por computador por blocos aleatórios e a alocação foi oculta conforme relatado pelos autores por e-mail.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Baixo	Os participantes e os avaliadores não estavam cientes da alocação designada (estudo duplo cego). Houve análise de intenção de tratar (ITT) dos participantes com dados faltantes de resultados.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Baixo	Os participantes e os avaliadores não estavam cientes da alocação designada e provavelmente não houve falhas na implementação da intervenção.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Baixo	Estudo apresentou perdas, mas houve análise por intenção de tratar para os resultados de interesse.
Risco de viés na medição do resultado	Baixo	A mensuração do resultado foi apropriada e devido os avaliadores serem cegos à alocação, a medição dos resultados não deve ter diferido entre os grupos.
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Todos os resultados apresentados estavam de acordo com o plano pré-especificado. Alguns dados não estavam disponíveis no artigo (desfechos fibrose e dor). Solicitamos aos autores e estes nos enviaram.
Risco geral de viés	Baixo	O estudo é considerado de baixo risco de viés para todos os domínios para este resultado.

Julgamento do risco de viés - estudo Oliveira et al. (2009)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Algumas preocupações	O processo de randomização foi gerado por computador por blocos aleatórios, mas não foi informado sobre a ocultação da alocação
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Algumas preocupações	Os participantes e os pesquisadores estavam cientes da intervenção (estudo com grupo controle sem tratamento), não houve desvios da intervenção, porém a análise por protocolo geralmente é inadequada para estimar o efeito de adesão.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Baixo	Houve perdas no estudo, mas a implementação da intervenção foi bem-sucedida para a maioria dos participantes.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Algumas preocupações	Os dados não estavam disponíveis para todos os participantes. Não há evidências que os resultados não foram enviesados pela falta de dados, mas essa falta no resultado provavelmente não depende de seu verdadeiro valor.
Risco de viés na medição do resultado	Algumas preocupações	Os métodos de mensuração foram adequados. Embora os avaliadores estavam cientes da alocação e esse fator provavelmente não influenciou na avaliação.
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Todos os resultados apresentados estavam de acordo com o plano pré-especificado.
Risco geral de viés	Algumas preocupações	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado

Julgamento do risco de viés - estudo Zhang; Zhang; Zhang (2011)

Domínios	Julgamento dos autores	Comentário sobre o julgamento.
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Alto	No estudo está escrito que houve randomização, mas não descreve o método e a ocultação da alocação. Não há características dos participantes no resumo e como houve diferenças estatisticamente significante nos resultados, pode existir diferenças na linha de base entre os grupos. Entramos em contato com o autor, mas não obtivemos resposta.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da alocação à intervenção)	Alto	Provavelmente os participantes e com certeza os pesquisadores estavam cientes da intervenção (grupo controle recebeu fármaco provavelmente oral e não cita via de administração e participaram de um programa de educação geral e saúde. Não há informação se houve desvios das intervenções.
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da adesão à intervenção)	Alto	Provavelmente os participantes e com certeza os pesquisadores estavam cientes da intervenção. Não há informação de perdas de participantes no estudo e se houve análise adequada para estimar efeito da adesão à intervenção.
Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Alto	Não há informação se houve perdas de participantes no estudo.
Risco de viés na medição do resultado	Alto	Não foram descritos os métodos de mensuração dos resultados e se houve cegamento dos avaliadores.
Risco de viés na seleção do resultado relatado	Algumas preocupações	Não há informação se foi seguido um plano de análise pré-especificado e todos os resultados apresentados.
Risco geral de viés	Alto	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado.

REFERÊNCIAS

Abignano G, Del Galdo F. Quantitating skin fibrosis: Innovative strategies and their clinical implications topical collection on scleroderma. *Current Rheumatology Reports*, v. 16, n. 3, 2014.

Acharya JK. A boon of nature aloe vera against the curse radiation induced xerostomia and oral fibrosis. *Supportive care in cancer*, v. 24, n. 1 CC-Oral Health CC-Complementary Medicine, p. S147 - S148, 2016.

Acharya JK, Beniwal S, Jakhar S, Mohta N. Aloe vera: a multifaceted ayurvedic herb use in palliative care of oral cancer patients. *Supportive care in cancer*, v. 26, n. 2 CC-ENT, p. S192 - S193, 2018.

ACTRN12612000839808. Pilot study: To determine the effect of physiotherapy on neck stiffness following radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. Disponível em: <<https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=362862>>.

Aygenç E, Celikkanat S, Kaymakci M, Aksaray F, Ozdem C. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, v. 130, n. 3, p. 351–356, mar. 2004.

Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagel D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Limbergen EV, Kirova Y, Elkhuisen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. **The lancet. Oncology**, v. 16, n. 1, p. 47-56, 2015.

Benyahia B, Campana F, Perdereau B, Gez E, Fourquet A, Magdelenat H. Effects of superoxide dismutase topical treatment on human skin radiofibrosis: A pathological study. *Breast*, v. 5, n. 2, p. 75–81, 1996.

Borrelli MR, Patel RA, Sokol J, Nguyen D, Momeni A, Longaker MT, Wan DC. Fat chance: The rejuvenation of irradiated skin. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, v. 7, n. 2, p. 1–8, 2019.

Borrelli MR, DeLeon NMD, Adem S, Patel RA, Mascharak S, Shen AH, Irizarry D, Nguyen D, Momeni A, Longaker MT, Wan DC. Fat grafting rescues radiation-induced joint contracture. *Stem Cells*, v. 38, n. 3, p. 382–389, 2020.

Bourgeois JF, Gourgou S, Kramar A, Lagarde JM, Guillot B. A randomized, prospective study using the LPG® technique in treating radiation-induced skin fibrosis: Clinical and profilometric analysis. *Skin Research and Technology*, v. 14, n. 1, p. 71–76, 2008.

Bourgier C, Auperin A, Rivera S, Boisselier P, Petit B, Lang P, Lassau N, Taourel P, Tetreau R, Azria D, Bourhis J, Deutsch E, Vozenin M-C. Pravastatin Reverses Established Radiation- Induced Cutaneous and Subcutaneous Fibrosis in Patients With Head and Neck Cancer : Results of the Biology-Driven Phase 2 Clinical Trial Pravacur. *Radiation Oncology Biology*, v. 104, n. 2, p. 365–373, 2019.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Journal for Clinicians*, 2018.

Brener S, Jeunon FA, Barbosa AA, Grandinetti HAM. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente , estadiamento clínico e tratamento proposto. v. 53, n. 1, p. 63–69, 2007.

Bronstein AD, Nyberg DA, Schwartz NA, Shuman WP, Griffin BR. Soft-tissue changes after head and neck radiation: CT findings. *American Journal of Neuroradiology*, v. 10, n. 1, p. 171–175, 1989.

Brooker S, Martin S, Pearson A, Bagchi D, Earl J, Gothard L, Hall E, Porter L, Yarnold J. Double-blind , placebo-controlled , randomised phase II trial of IH636 grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) in patients with radiation-induced breast induration. v. 79, p. 45–51, 2006.

Cacelli, EMN, Rapport, A. Para-efeitos das irradiações nas neoplasias de boca e orofaringe. *Revista Brasileira de Cirurgia Cabeça e Pescoço*, v. 37, n. 4, p. 198–201, 2008.

Campana IG, Goiato MC. Tumores de cabeça e pescoço: Epidemiologia fatores de risco, diagnóstico e tratamento [Head and neck tumors: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment]. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, N. 34, P. 230–240, 2014.

Cassar, M-P. *Manual de Massagem Terapêutica*. 1° ed. São Paulo: Manole, 2001.

Chan RJ, Webter J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer.*, v. 14, p. 53, 2014.

Chaves ALF. et al. Capítulo 4 - Câncer de cabeça e pescoço. In: *Diretrizes oncológicas*. p. 53–70, 2018.

Colombo J, Rahal P. Alterações Genéticas em Câncer de Cabeça e Pescoço Genetic Changes in Head and Neck Cancer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 55, n. 2, p. 165–174, 2009.

Corrêa TS et al. Câncer de mama – adjuvância e neoadjuvância. In: *Diretrizes oncológicas*. [s.l: s.n.]. p. 85–116.

Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 31, n. 5, p. 1341–1346, 1995.

Delanian S, Baillet F, Huart J, Lefaix J.-L, Maulard C, Housset M. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase: clinical trial. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, v. 32, n. 1, p. 12–20, jul. 1994.

Delanian S. Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol. *British Journal of Radiology*, v. 71, n. AUG., p. 892–894, 1998.

Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix J.-L. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, n. 13, p. 2545–2550, 2003.

Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix J.-L. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *Journal of Clinical Oncology*, v. 17, n. 10, p. 3283–3290, 1999.

Delanian S, Lefaix JL. Current Management for Late Normal Tissue Injury: Radiation-Induced Fibrosis and Necrosis. *Seminars in Radiation Oncology*, v. 17, n. 2, p. 99–107, 2007.

Galbiatti ALS, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Head and neck cancer: Causes, prevention and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 79, n. 2, p. 239–247, 2013.

Gothard L, Cornes P, Earl J, Hall E, MacLaren J, Mortimier P, Peacock J, Peckitt C, Woods M, Yarnold J. Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, v. 73, n. 2, p. 133–139, 2004.

Gottlöber P, Steinert M, Bähren W, Weber L, Gerngross H, Peter RU. Interferon-gamma in 5 patients with cutaneous radiation syndrome after radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 50, n. 1, p. 159–166, 2001.

Haddad P, Kalaghchi B, Amouzegar-Hashemi F. Pentoxifylline and vitamin E combination for superficial radiation-induced fibrosis: a phase II clinical trial. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, v. 77, n. 3, p. 324–326, dez. 2005.

Herskind C, Rodemann HP. Spontaneous and radiation-induced differentiation of fibroblasts. *Experimental Gerontology*, v. 35, n. 6–7, p. 747–755, 2000.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções versão 6.1 (atualizado em setembro de 2020). Cochrane, 2020. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366:l4898. Disponível em: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.

Hojan K, Milecki P. Opportunities for rehabilitation of patients with radiation fibrosis syndrome. *Reports of practical oncology and radiotherapy: journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*, v. 19, n. 1, p. 1–6, jan. 2014.

Horton JA, Hudak KE, Chung EJ, White AO, Scroggins BT, Burkeen JF, Citrin DE. Mesenchymal stem cells inhibit cutaneous radiation-induced fibrosis by suppressing chronic inflammation. *Stem Cells*, v. 31, n. 10, p. 2231–2241, 2013.

Hristov B, Hristov AC, Lin SH, Arceci RJ, Wharam Jr MD. Chemotherapy-refractory cutaneous Langerhans cell histiocytosis treated with radiotherapy. *Practical Radiation Oncology*, v. 1, n. 3, p. 204–207, 2011.

Huang YP, Zheng YP, Leung SF, Choi APC. High Frequency Ultrasound Assessment of Skin Fibrosis: Clinical Results. *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 33, n. 8, p. 1191–1198, 2007.

INCA. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ, Button AM, Bodeker K, Buatti J. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, v. 85, n. 3, p. 604 - 608, 2013.

Jacobson LK, Johnson MB, Dedhia RD, Niknam-Bienia S, Wong AK. Impaired wound healing after radiation therapy: A systematic review of pathogenesis and treatment. *JPRAS Open*, v. 13, p. 92–105, 2017.

Koerdt S, Rohleder NH, Rommel N, Nobis C, Stoeckelhuber M, Pigorsch S, Duma MN, Wolff KD, Kesting MR. An expression analysis of markers of radiation-induced skin fibrosis and angiogenesis in wound healing disorders of the head and neck. *Radiation Oncology*, v. 10, n. 1, 2015.

Landeen KC, Spanos WC, Gromer L. Topical superoxide dismutase in

posttreatment fibrosis in patients with head and neck cancer. *Head & neck*, v. 40, n. 7 CC-ENT CC-Oral Health, p. 1400-1405, 2018.

Lefaix J-L, Delanian S, Vozenin MC, Leplat JJ, Tricaud Y, Martin M. Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and α -tocopherol: An experimental study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 43, n. 4, p. 839–847, 1999.

Lisboa, LN. *Tratamento de Radioterapia em pacientes oncológicos*. p. 15–72, 2014.

Lorencetti A, Simonetti JP. As estratégias de enfrentamento de pacientes durante o tratamento de radioterapia. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 13, n. 6, p. 944–950, 2005.

Lugo YG. *Tratamiento de la fibrosis inducida por radioterapia en tumores de vías aerodigestivas superiores mediante la combinación de pentoxifilina-tocoferol y oxigenoterapia hiperbárica*. [tesis] UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, 2012.

Magnusson M, Höglund P, Johansson K, Jönsson C, Killander F, Malmström P, Weddig A, Kjellén E. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: a phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (Ptx-5). *European journal of cancer (oxford, england : 1990)*, v. 45, n. 14, p. 2488-2495, 2009.

Marta GN, Hannall SA, da Silva JLF, Carvalho HA. Câncer de cabeça e pescoço e radioterapia : breve contextualização. *Diagn Tratamento*, v. 16, n. 3, p. 134–136, 2011.

Marta GN. *Quimioterapia de indução seguida de cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante para pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral : revisão sistemática e metanálise*. [s.l.] University of São Paulo, 2015.

Moloney EC, Brunner M, Alexander AJ, Clark J. Quantifying fibrosis in head and neck cancer treatment: An overview. *Head and Neck*, v. 37, p. 1225–1231, 2015.

Morikawa L. *Radioterapia Contemporanea*. 1. ed. [s.l.] Editora Atheneu, 2017.

Muanza TM, Ibrahim M, Fournier B, Dalzell MA, Shallwani S, Sintharaphone A, Sateren W. Randomized clinical trial of a progressive exercise program for young women with breast cancer undergoing radiation therapy. *International journal of radiation oncology biology physics*, v. 93, n. 3, p. S35-S36, 2015.

National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. p. 146, 2017.

NCT00001437. *Trial of Pentoxifylline in Patients With Functional Disability Caused by Radiation-Induced Advanced Regional Fibrosis* ClinicalTrials.gov. [s.l.:

s.n.].

NCT00041223. IH636 Grape Seed Extract in Treating Hardening of Breast Tissue in Women Who Have Undergone Radiation Therapy for Early Breast Cancer. <https://clinicaltrials.gov/show/nct00041223>, 2002.

NCT00583700. Trental & Vitamin E for Radiation-Induced Fibrosis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct00583700>, 2007.

NCT01771991. Study of Topical Superoxide Dismutase to Treat Radiation Induced Fibrosis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01771991>, 2013.

NCT01822405. Treatment of Radiation-induced Fibrosis in the Upper Aerodigestive Tract Cancer by a Combination of Pentoxifylline-tocopherol and Hyperbaric Oxygen. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/show/nct01822405) [accessed 12 July 2013], [s.d.].

NCT01910818. Pilot Study of the Effect of Laser on Reversing Chronic Radiation Injury. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01910818>, 2013.

NCT02230800. PPALM-Palm Oil and Pentoxifylline Against Late Morbidity. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02230800>, 2014.

NCT02798263. Breast Cancer Rehabilitation With Acupuncture and Physical Therapy Protocol. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02798263>, 2016.

NCT03496909. PhysioTouch for Treatment of Radiation Fibrosis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct03496909>, 2018.

O'Sullivan B, Levin W. Late radiation-related fibrosis: Pathogenesis, manifestations, and current management. *Seminars in Radiation Oncology*, v. 13, n. 3, p. 274–289, 2003.

Okunieff P, Augustine E, Hicks JE, Cornelison TL, Altemus RM, Naydich BG, Ding I, Huser AK, Abraham EH, Smith JJ, Colema N, Gerber LH. Pentoxifylline in the Treatment of Radiation-Induced Fibrosis. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 11, p. 2207–2213, 2004.

Okuno E. Efeitos biológicos das radiações ionizantes. Acidente radiológico de Goiânia. *Estudos Avançados*, v. 27, n. 77, p. 185–199, 2013.

Oliveira MMF de. Eficácia da fisioterapia realizada durante a radioterapia na prevenção de complicações loco-regionais em mulheres em tratamento por câncer de mama: ensaio clínico controlado. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 30, n. 2, fev. 2008.

Oliveira MMF, Souza GA, Miranda MS, Okubo MA, do Amaral, MTP, Pinto e Silva MP, Gurgel MS. Exercícios para membros superiores durante radioterapia para câncer de mama e qualidade de vida. *Rev Bras Ginecol Obstet.*, v. 32, n. 3, p. 133–138, 2010.

Oliveira MMF, Gurgel MSC, Miranda MS, Okubo MA, Feijó LFA, Souza GA. Efficacy of shoulder exercises on locoregional complications in women undergoing radiotherapy for breast cancer : clinical trial. *Rev Bras Fisioter.*, v. 13, n. 2, p. 136–143, 2009.

Paiva, C.; Cesse, E. Aspectos Relacionados ao Atraso no Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama em uma Unidade Hospitalar de Pernambuco Aspects Related to Delay in Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in a Hospital in Pernambuco. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 61, n. 1, p. 23–30, 2015.

Pareek P, Samdariya S, Sharma A, Gupta N, Shekhar S, Kirubakaran R. Pentoxifylline and vitamin E alone or in combination for preventing and treating side effects of radiation therapy and concomitant chemoradiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, 10 mar. 2016.

Parise O, Kowalski LP, Lehn C. Câncer de cabeça e Pescoço: diagnóstico e tratamento. I. ed. rev ed. São Paulo: Âmbito Editores, 2008.

Patel V, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in radiation-induced fibrosis and fibroatrophy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 55, n. 3, p. 235–241, 2017.

Pavy J, Denekamp J, Letschert J. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1049-91. doi: 10.1016/0360-3016(95)90159-0. PMID: 7713776.

Practice Guideline Document Radiation Dermatitis Guidelines for Radiotherapy Healthcare Professionals. 2° ed. London: The Society and College of Radiographers, 2020.

Review Manager (REVMAN). [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, , 2014.

Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiotherapy and Oncology*, v. 35, p. 83–90, 1995.

Rodrigues C, Oliveira MC. Radioimunoterapia : uma abordagem terapêutica promissora no tratamento do carcinoma do ovário [Radioimmunotherapy : a promising therapeutic approach to treat ovarian carcinoma]. *Saúde & Tecnologia*. Novembro.p. 26–35, 2015.

RODRIGUES, J. et al. Uso do laser de baixa intensidade nas radiodermites : revisão sistemática. *J. nurs. health.*, v. 10, n. 2, p. 1–14, 2020.

Rolim AEH, da Costa LJ, Ramalho, LMP. Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. *Radiologia Brasileira*, v. 44, n. 6, p. 388–395, 2011.

Sanchez CO, Lugo YG, Sánchez LO, Dias-Flores L, Calero JJ, Romero PP.

Treatment of radiation-induced cervical fibrosis with pentoxifylline-tocopherol and hyperbaric oxygen. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, v. 18, p. S111, 2013.

Sawada NO, Dias AM. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço The radiotherapy effect on the quality of life of patients with head and neck cancer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 52, n. 4, p. 323–329, 2006.

Serra KP, Ramalho S, Torresan R, Vassallo J, Sarian LOZ, Silva GRP, Derchain S. Nova classificação dos carcinomas da mama: Procurando o luminal a. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, v. 36, n. 12, p. 575–580, 2014.

Shen AH, Borrelli MR, Adem S, Deleon NMD, Patel RA, Mascharak S, Yen SJ, Sun BY, Taylor WL, Januszzyk M, Nguyen DH, Momeni A, Gurtner GC, Longaker MT, Wan DC. Prophylactic treatment with transdermal deferoxamine mitigates radiation-induced skin fibrosis. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2020.

Shrishrimal S, Kosmacek EA, Oberley-Deegan RE. Reactive Oxygen Species Drive Epigenetic Changes in Radiation-Induced Fibrosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2019, p. 1–27, 2019.

Simone NL, Soule BP, Gerber L, Augustine E, Smith S, Altemus RM, Mitchell JB, Camphausen KA. Oral pirfenidone in patients with chronic fibrosis resulting from radiotherapy: a pilot study. *Radiation oncology (London, England)*, v. 2, p. 19, maio 2007.

Stephan P. Brachytherapy for Early-Stage Breast Cancer. Disponível em: <<https://www.verywellhealth.com/brachytherapy-430387>>. Acesso em: 8 set. 2020.

Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnayder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. v. 141, n. 11, p. 1985–1994, nov. 2015.

Stubblefield MD. Radiation fibrosis syndrome: Neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *PM and R*, v. 3, n. 11, p. 1041–1054, 2011.

Tacani, PM. et al. Capítulo 3. Atuação fisioterapêutica nas neoplasias de cabeça e pescoço. In: FIGUEIRA, P. V. G.; MARX, A. G.; PAIM, N. (Eds.). . *Manual de Condutas e Práticas de Fisioterapia em Oncologia*. São Paulo: Editora Manole, 2017. p. 63.

Tiezzi, DG. Cirurgia conservadora no câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 29, n. 8, p. 428–34, 2014.

Warpenburg MJ. Deep Friction Massage in Treatment of Radiation-induced Fibrosis: Rehabilitative Care for Breast Cancer Survivors. *Integrative medicine*

(Encinitas, Calif.), v. 13, n. 5, p. 32–6, 2014.

Williams NR, Williams S, Kanapathy M, Naderi N, Vavourakis V, Mosahebi A. Radiation-induced fibrosis in breast cancer: A protocol for an observational cross-sectional pilot study for personalised risk estimation and objective assessment. *International Journal of Surgery Protocols*, v. 14, p. 9–13, 2019.

Wingate L, Croghan I, Natarajan N, Michalek AM, Jordan C. Rehabilitation of the mastectomy patient: a randomized, blind, prospective study. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 70, n. 1, p. 21–4, 1989.

Wong S, Kaur A, Back M, Lee KM, Baggarley S, Lu JJ. An ultrasonographic evaluation of skin thickness in breast cancer patients after postmastectomy radiation therapy. *Radiation Oncology*, v. 6, n. 1, p. 9, 2011.

Yang X, Yoshida E, Cassidy RJ, Beitler JJ, Yu DS, Curran WJ, Liu T. Noninvasive Ultrasonic Nakagami Imaging of Neck Fibrosis following Head-and-Neck Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 92, n. 2, p. 407–414, 2015.

Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, Barasch A, Migliorati CA, Milstein DMJ, Genot MT, Lansaat L, van der Brink R, Arnabat-Dominguez J, van der Molen L, Jacobi I, van Diessen J, de Lange J, Smeele LE, Schubert MM, Bensadoun RJ. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Supportive Care in Cancer*, v. 24, n. 6, p. 2793–2805, 2016.

Zhang J-Q, Zhang Lun, Zhang Li. Effect of trolamine (biafine) in preventing and treating radiation-induced dermal injury in head and neck carcinoma patients. *Journal of practical oncology*, v. 26, n. 3 CC-ENT, p. 269 - 271, 2011.

* De acordo com:

Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

APÊNDICE A – Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa


MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12/12/2018, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 469/18 intitulado: **Fisiopatologia e tratamento da fibrose de tecidos moles induzida por radioterapia: Revisão Sistemática**. Apresentado pelo Departamento de Radiologia e Oncologia.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Marcos Basilino de Carvalho

Pesquisador (a) Executante: Regine Mazzarioli Pereira Nogueira

CEP-FMUSP, 12 de Dezembro de 2018.



Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

APÊNDICE B – Aprovação pelo departamento de Radiologia e Oncologia.



Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina
Departamento de Radiologia e Oncologia
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, s/nº - CEP 05403-010
São Paulo - SP
11 2661-7861

DRO - APROVAÇÃO 177/2018

APROVAÇÃO

O Departamento de Radiologia e Oncologia aprovou em 14/11/2018 o projeto de pesquisa: Fisiopatologia e tratamento da fibrose de tecidos moles induzida por radioterapia: Revisão Sistemática.

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Marcos Brasilino de Carvalho

Pesquisador(a) Executante: Regiane Mazzarioli Pereira Nogueira

Disciplina: Oncologia

Finalidade: Mestrado

Responsabilidades do Pesquisador:

- Iniciar as atividades do estudo após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq, CEP-FMUSP ou CEUA) e instâncias regulatórias, conforme Resolução CNS nº 466/12 e fornecer cópia a este Departamento;
- Apresentar relatório parcial e/ou final do projeto semestralmente;
- Enviar publicação dos resultados finais do estudo.

São Paulo, 14 de novembro de 2018.


Prof. Dr. Marcelo Tatit Sapienza
Vice-Chefe do Departamento de Radiologia e Oncologia
Faculdade de Medicina da USP

APÊNDICE C – Troca de título no comitê de ética em pesquisa.

NOTIFICAÇÃO

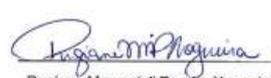
Apresentação da Notificação: Solicitação de mudança de título de projeto.

Objetivo da Notificação: Alterar o título de protocolo de pesquisa.

Detalhe: Solicitamos ao CEP a alteração do título do Protocolo de Pesquisa aprovado pelo Departamento de Radiologia e Oncologia em 14/11/2018, nº 177/2018 e pelo CEP FMUSP em 12/12/2018, nº 469/18, intitulado: **Fisiopatologia e tratamento da fibrose de tecidos moles induzida por radioterapia: Revisão Sistemática.**

Justificativa: Estamos solicitando a mudança do título deste projeto para melhor adequar o título ao modelo de título de revisões sistemáticas elaboradas pela Colaboração Cochrane.

Novo título: **Intervenções para fibrose radioinduzida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e mama: Revisão Sistemática.**

 Dr. Marcos Basílio de Carvalho Pesquisador Responsável	 Regiane Mazzarioli Pereira Nogueira Pesquisadora Executante
--	---


MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24 de Julho de 2019, TOMOU CIÊNCIA do(s) documento(s) abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº 469/18, intitulado: **Fisiopatologia e tratamento da fibrose de tecidos moles induzida por radioterapia: Revisão Sistemática.** Departamento de Radiologia e Oncologia.

·Troca de Título para: **Intervenções para fibrose radioinduzida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e mama: Revisão Sistemática.**

Pesquisador (a) Responsável: Marcos Basílio de Carvalho
Pesquisador (a) Executante: Regiane Mazzarioli Pereira Nogueira

CEP-FMUSP, 24 de Julho de 2019


Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

APÊNDICE D – Registro no PROSPERO

Interventions for radiation-induced fibrosis in patients with head and neck and breast cancer: systematic review

From	To	Date	Subject
CRD-REGISTER	"regianemazzarioli@yahoo.com.br"	Fri, 13 Sep 2019 13:45:39 +0100	PROSPERO Registration message [139573]
CRD-REGISTER	"regianemazzarioli@yahoo.com.br"	Fri, 5 Jul 2019 00:32:46 +0100	PROSPERO acknowledgement of receipt [139573]

Dear Dra Regiane,

Thank you for submitting details of your systematic review "Interventions for radiation-induced fibrosis in patients with head and neck and breast cancer: systematic review" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42019139573

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility and remember to update your record when your review is published. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>.

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at crd-register@york.ac.uk

Is your team looking for a platform to conduct data extraction for your systematic review? SRDR-Plus is a free, powerful, easy-to-use systematic review data management and archival tool. You can get started here: <http://srdplus.ahrq.gov>.

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd