

REVISÃO

Resfriamento do couro cabeludo na prevenção da alopecia induzida por quimioterapia: visão geral^{☆,☆☆}



Giselle de Barros Silva ^{a,*}, Kathryn Ciccolini ^b, Aline Donati ^c
e Corina van den Hurk ^d

^a Centro de Oncologia, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Hematologia/Oncologia, Mount Sinai Hospital, Nova York, NY, Estados Unidos da América

^c Departamento de Dermatologia, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^d Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento, Netherlands Comprehensive Cancer Organisation, Utrecht, Holanda

Recebido em 29 de agosto de 2019; aceito em 20 de março de 2020

Disponível na Internet em 18 de julho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Alopecia;
Esfriamento;
Prevenção e
mitigação;
Protocolos de
quimioterapia
combinada
antineoplásica;
Quimioterapia

Resumo A alopecia induzida por quimioterapia tem um impacto importante em pacientes com câncer e seu risco de persistência é atualmente uma questão a se considerar nos sobreviventes de câncer. Das várias intervenções propostas para a prevenção da alopecia induzida por quimioterapia, o resfriamento do couro cabeludo surge como uma estratégia eficaz e segura. Este artigo tem como objetivo proporcionar uma visão geral sobre o resfriamento do couro cabeludo e a prevenção da alopecia induzida por quimioterapia.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A alopecia induzida por quimioterapia (AIQ), um dos eventos adversos (EA) imprevisíveis mais relatados na literatura, ocorre em pacientes com câncer e naqueles que sobrevivem¹, com uma incidência geral de 65%². Foi descrita como a condição mais perturbadora do tratamento do câncer pela maioria (88%) das mulheres que receberam quimioterapia perioperatória¹. Os pacientes podem recusar a quimioterapia, que pode prolongar a vida, para evitar o desenvolvimento de alopecia^{1,3,4}. Além disso, a AIQ tem uma forte influência sobre como as pessoas percebem os

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.03.005>

☆ Como citar este artigo: Silva GB, Ciccolini K, Donati A, Hurk C. Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia. An Bras Dermatol. 2020;95:631–7.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: giselle_barros@yahoo.com.br (G.B. Silva).



Figura 1 Alopecia induzida por quimioterapia. Paciente com câncer de mama no fim do tratamento com quatro ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida (Foto cortesia de Lívia Nicoletti Ariano).

pacientes com câncer, a visibilidade da doença, as relações sociais e a sexualidade^{1,3,5}. Além do comprometimento físico e psicossocial, a AIQ pode ter um impacto financeiro, em decorrência dos gastos com produtos cosméticos caros, como perucas e tratamentos de regeneração capilar⁶.

Muitas estratégias têm sido testadas para minimizar a AIQ, entre as quais o resfriamento do couro cabeludo, que provou ser o mais eficaz^{7,8}. Devido às publicações recentes sobre sua eficácia e segurança como método preventivo contra a AIQ⁷⁻⁹, esse procedimento tem sido cada vez mais empregado no Brasil e no mundo. As Diretrizes de Prática Clínica em Oncologia da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recentemente passaram a recomendar o tratamento de resfriamento do couro cabeludo para prevenção da AIQ (categoria 2A) para pacientes com câncer de mama¹⁰.

O presente artigo tem como objetivo fornecer uma visão geral da AIQ e do resfriamento do couro cabeludo, para que os dermatologistas possam se familiarizar com esses tópicos, que têm se tornado mais comuns na prática clínica.

A alopecia induzida por quimioterapia

A maioria dos agentes quimioterápicos são fármacos citotóxicos que afetam as células cancerígenas em proliferação. Outras células em seu ciclo normal de proliferação, por exemplo, as células da matriz dos pelos (na fase anágena 90% do tempo) e da medula óssea, são alvos não intencionais da quimioterapia. Pacientes que recebem, entre outros medicamentos, antraciclina (como doxorubicina e epirrubina), taxanos (como docetaxel e paclitaxel) ou etoposídeo desenvolvem alopecia, geralmente denominada eflúvio anágeno (fig. 1)^{8,11-14}. Clinicamente, a alopecia é mais perceptível no couro cabeludo, que tem a maior densidade de folículos pilosos terminais em fase anágena e geralmente aparece dias ou semanas após o início do tratamento com muitos agentes quimioterápicos¹⁴. A interrupção da atividade mitótica do folículo piloso contribui para a fragilidade da porção proximal da haste capilar



Figura 2 Achados tricoscópicos na região do vértice do couro cabeludo da paciente na Figura 1: múltiplos pontos pretos, pelos em círculo e pelos em regeneração. Poucos pelos terminais, alguns mostram pontos de constrição (Pohl-Pinkus) em sua extensão, relacionados a ciclos anteriores de quimioterapia (Foto cortesia de Lívia Nicoletti Ariano).

e, conseqüentemente, sua ruptura dentro do canal capilar². Após a interrupção da quimioterapia, na maioria dos casos, o crescimento começa dentro de um a três meses; no entanto, podem ser observadas alterações na textura, cor e/ou espessura¹³⁻¹⁵. A depender do grau de dano das células-tronco do folículo piloso, a regeneração capilar pode levar até seis meses após a interrupção da quimioterapia^{3,14}.

Os achados tricoscópicos da AIQ mostram as alterações sofridas pela haste capilar ao longo da quimioterapia, que varia de acordo com a fase do tratamento. Pelos quebrados, pontos pretos, pelos em forma de chama e constrições de Pohl-Pinkus podem ser observados nos primeiros meses da quimioterapia. Além disso, pelos regenerados, raros pelos terminais e pelos em círculo são geralmente observados no fim do tratamento (fig. 2)¹⁶.

Considerando o tipo de agente quimioterápico, a incidência de AIQ pode variar de 60% a 100% com inibidores da topoisomerase (como irinotecano, etoposídeo, doxorubicina), > 80% com taxanos (como docetaxel, paclitaxel) e > 60% com agentes alquilantes (como ciclofosfamida, ifosfamida), enquanto antimetabólitos (como 5FU, metotrexato, gencitabina) apresentam menor risco^{17,18}.

Além do tipo de quimioterápico, fatores de risco comuns para AIQ incluem dose, perfil farmacocinético e tratamentos combinados que empregam vários agentes citotóxicos de forma concomitante¹⁴. O grau de perda de cabelo também pode variar de acordo com a idade, comorbidades e estado nutricional/hormonal¹⁴.

Alopecia induzida por quimioterapia persistente: uma preocupação crescente

Em alguns casos, a perda de cabelo pode ser persistente (AIQ persistente [AIQP]), definida como a ausência ou crescimento subótimo de cabelo que persiste além de seis meses após a interrupção da quimioterapia¹³. A incidência de AIQP pode variar de 14% em sobreviventes de câncer infantil a 30% em sobreviventes de câncer de mama¹⁹. Na década de 1990, os primeiros casos relatados de AIQP ocorreram após regimes de quimioterapia em altas doses (bussulfano e ciclofosfamida) recebidos antes do transplante de medula óssea²⁰. Protocolos de tratamento que combinam radioterapia e quimioterapia com taxano também foram envolvidos na AIQP²¹. Em uma coorte recente de pacientes com câncer de mama

na Ásia, 42% apresentavam AIQP após três anos de conclusão da quimioterapia. O maior risco ocorreu com o uso de taxanos, que parecem ser mais citotóxicos para as células-tronco do folículo piloso¹⁵. Foi relatado um impacto relevante na autoimagem nesses pacientes^{15,22}.

Estratégias para prevenção da alopecia induzida por quimioterapia

Considerando o impacto em pacientes com câncer, vários medicamentos e procedimentos foram testados para reduzir ou prevenir a AIQ. Um grande número de estudos usou modelos animais, com resultados variáveis e ainda não clinicamente comprovados²³⁻²⁸. Alguns produtos foram testados em seres humanos em pequenos estudos com resultados positivos, mas faltam mais evidências, exceto o resfriamento do couro cabeludo, cuja segurança e eficácia têm sido frequentemente descritas nos últimos anos (tabela 1). Alguns medicamentos tópicos, como minoxidil ou bimatoprost, mostraram-se eficazes na estimulação da regeneração capilar após a quimioterapia, sem efeito preventivo na AIQ²⁹⁻⁴⁴. Desde a década de 1970, várias técnicas de resfriamento do couro cabeludo – como bolsas de criogel, toucas de resfriamento e máquinas de resfriamento – têm sido usadas para a prevenção da AIQ^{12,25-28}. As toucas de resfriamento (por exemplo, Elasto-gel, Penguin) e as máquinas de resfriamento eletrônico (por exemplo, Paxman, Dignitana) são as mais usadas em todo o mundo.

No Brasil, três dispositivos foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o resfriamento do couro cabeludo durante a quimioterapia: Elasto-gel, Paxman e Capelli. Este último é um dispositivo fabricado no Brasil, usa ar frio, e cujos estudos sobre sua eficácia estão prestes a ser publicados.

Mecanismo de atuação

Os efeitos benéficos do resfriamento do couro cabeludo são causados por vasoconstrição na pele, diminuição da taxa metabólica intrafolicular e diminuição da captação de medicamentos foliculares, o que, em teoria, reduz a exposição folicular aos efeitos citotóxicos nocivos em suas concentrações plasmáticas máximas^{3,11,45-48}.

Eficácia

A eficácia do resfriamento do couro cabeludo foi recentemente confirmada por Nangia et al. em um estudo controlado randomizado com pacientes com câncer de mama em estágio inicial que receberam pelo menos quatro ciclos de quimioterapia à base de taxano e/ou antraciclina. O grupo experimental usou o equipamento Paxman para resfriamento do couro cabeludo, iniciado 30 minutos antes da infusão da quimioterapia e mantido durante toda a infusão e por mais 90 minutos após a infusão. No grupo de resfriamento do couro cabeludo, foi relatado sucesso em 50,5% das mulheres (50,5%; IC95% 40,7%-60,4%) em comparação com 0% no grupo controle (0%; IC95% 0%-7,6%)⁹. Em recente revisão sistemática e metanálise, que incluiu dez ensaios clínicos randomizados (dois com o equipamento Paxman e os

outros com toucas ou bolsa de criogel), Rugo et al. endossaram o efeito positivo do resfriamento do couro cabeludo na redução da AIQ em pacientes com tumores sólidos (RR = 0,54; IC95% 0,46 ± 0,63; I² = 11%; p < 0,00001)⁷. Shah et al. analisaram ensaios clínicos controlados e randomizados (CCT e ECR, respectivamente) e avaliaram a hipotermia do couro cabeludo para prevenção da AIQ, com redução na incidência de AIQ de 2,7 (na CCT) e de 3,9 vezes (na ECR) em pacientes submetidos a resfriamento do couro cabeludo. Essa revisão incluiu 18 ensaios com diferentes técnicas de resfriamento do couro cabeludo – variou de toucas de resfriamento mais antigas e menos complexas a máquinas controladas digitalmente⁴⁹. Os equipamentos de refrigeração do couro cabeludo da Paxman e Dignitana foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e foram incorporadas às diretrizes da NCCN para pacientes com câncer de mama.

Tempo de resfriamento pré- e pós-infusão

A duração do resfriamento do couro cabeludo parece ser um fator influente na preservação dos cabelos⁵⁰. O resfriamento geralmente é iniciado 30 minutos antes da infusão (tempo de pré-resfriamento [TPR]), para que a temperatura da pele do couro cabeludo atinja seu ponto mais baixo no momento em que o medicamento entra nos folículos pilosos. Durante o resfriamento do couro cabeludo, a temperatura intradérmica ou subcutânea do couro cabeludo tende a ficar em média em torno de 22 °C, que é a temperatura-alvo sugerida por Gregory et al.⁵¹ No entanto, por razões desconhecidas, o nível de redução da temperatura do couro cabeludo pode variar de um paciente para outro. Pode ser devido a diferenças na ação isolante das estruturas do couro cabeludo (cabelos, derme e tecido subcutâneo), dissipação de calor, anatomia do crânio e reação térmica reflexa à vasoconstrição. Aqueles com temperatura intradérmica do couro cabeludo menor do que 18 °C têm maior probabilidade de ter melhor proteção capilar com o resfriamento do couro cabeludo^{49,52}.

O procedimento de resfriamento é mantido durante a infusão da quimioterapia e por um certo período após o término (tempo de resfriamento pós-infusão [TRPI]), dependendo do protocolo de quimioterapia.

Alguns estudos que envolveram toucas de resfriamento relataram que elas foram incapazes de manter baixas temperaturas por todo o período planejado para o tratamento. Por isso, foi sugerido que as toucas fossem trocadas três a quatro vezes, ou a cada 25 minutos, durante a infusão da quimioterapia e durante o TRPI, para garantir uma temperatura estável⁴⁸. Por outro lado, as máquinas de resfriamento com gerenciamento de termostato mantêm uma temperatura estável e requerem menos intervenções da enfermagem¹⁸.

Até o momento, a duração exata do TRPI não foi estimada. Idealmente, o TRPI deve considerar a farmacocinética da exposição ao agente citotóxico e/ou seus metabólitos ativos, que correspondem às concentrações plasmáticas máximas, meia-vida do medicamento e interações potenciais^{28,50}. Considerando os pacientes tratados com protocolos de docetaxel, TRPIs de 90' e 45' apresentaram resultados semelhantes na prevenção da queda de cabelos (79% vs. 95% dos pacientes com sucesso, respectivamente; p=0,04)⁵³. Komen et al. estudaram TRPIs de 20' e 45',

Tabela 1 Estratégias preventivas para alopecia induzida por quimioterapia em modelos animais e em ensaios em humanos

Estudado em modelos animais	Estudado em ensaios em humanos: não eficaz	Estudado em ensaios em humanos: eficaz
Antidoxorrubicina ²⁹ Epinefrina tópica e norepinefrina ³¹	Minoxidil tópico ²³ Ligantes do receptor de hormônio paratireoide (PPR) ³² Torniquete de couro cabeludo ³⁶ Calcitriol tópico ³⁷	AS101 ^{a, 30} Resfriamento do couro cabeludo ^{9,33,34}
N-acetilcisteína tópica ³⁵ Antioxidantes tópicos (resveratrol, aminotiol) ³¹ Ciclosporina A tópica ³⁸ Imunomoduladores (Il-1, ⁴⁰ imuvert ⁴¹) FCF ácido, EGF ⁴⁰ Inibidores da CDK2 ⁴² Inibidores da caspase-3 ⁴³ Quelante de ferro multialvo M30 ⁴⁴	DHL-HisZnNA ³⁹	

^a Mais evidências são necessárias.

também em pacientes que tomavam docetaxel, com taxas comparáveis de retenção dos cabelos (73% vs. 79% dos pacientes com sucesso, respectivamente; $p = 0,5$)⁵⁴. Em protocolos de tratamento com antraciclina, TRPIs de 90' ou mais são frequentemente usados; no entanto, prolongar o TRPI não mostrou redução na necessidade de cobertura do couro cabeludo⁵⁵. Mais estudos são necessários para determinar a TRPI mais eficaz para cada protocolo de quimioterapia.

Resultados da avaliação da queda de cabelos e do resfriamento do couro cabeludo

Os Critérios Comuns para Terminologia de Eventos Adversos (CCTEA) são amplamente usados em oncologia para sistematizar os EA do tratamento do câncer. De acordo com o CCTEA v. 5.0, a alopecia grau 1 corresponde à perda de menos de 50% dos cabelos, não exige o uso de peruca ou implante; na alopecia grau 2, a queda de cabelos é superior a 50% e é necessário o uso de peruca ou lenço⁵⁶. A escala de Dean modificada para queda de cabelos também é usada para quantificar a gravidade da AIQ (grau 0: sem perda de cabelos; grau 1: 0 a $\leq 25\%$ de perda de cabelos; grau 2: $> 25\%$ a $\leq 50\%$ de perda de cabelos; grau 3: $> 50\%$ a $\leq 75\%$ de perda de cabelo; grau 4: $> 75\%$ de perda de cabelos). Na literatura, o resfriamento do couro cabeludo é geralmente considerado bem-sucedido quando a alopecia é inferior a 50% (CCTEA v. 5.0, grau 0 ou 1; escala modificada de Dean, grau 0.1 ou 2)^{9,34,57}.

Fatores que influenciam o sucesso do resfriamento do couro cabeludo

O sucesso do resfriamento do couro cabeludo pode variar de acordo com o quimioterápico, a dose e a combinação, além da temperatura alcançada no couro cabeludo, duração do resfriamento e ajuste adequado da touca^{33,48,58}. Na literatura, há variabilidade nas taxas de sucesso do resfriamento do couro cabeludo para o mesmo protocolo e dose de quimioterapia. Devem-se considerar o desenho do estudo, características da população, técnica aplicada, TPR/TRPI,

escala de avaliação de queda de cabelos e os critérios de sucesso selecionados. Em um estudo do registro holandês com 1.411 pacientes no qual o resfriamento do couro cabeludo foi feito com o equipamento Paxman, os protocolos com baixa dose de docetaxel (75 mg/m²) e paclitaxel (70-90 mg/m²) apresentaram melhores taxas de sucesso com o resfriamento do couro cabeludo (94% e 81%, respectivamente). Já entre os pacientes tratados com antraciclina e ciclofosfamida, a taxa de sucesso foi de 39%³³. Rugo et al. relataram sucesso em 66,3% dos pacientes que receberam taxanos com resfriamento do couro cabeludo com o equipamento Dignitana³⁴. Nangia et al. relataram que pacientes submetidos ao resfriamento do couro cabeludo com o equipamento Paxman em protocolos baseados em taxano apresentaram maior probabilidade de taxas mais altas de preservação dos cabelos (sucesso de 59%; paclitaxel usado semanalmente é mais eficaz que docetaxel usado a cada três semanas) do que quimioterapia à base de antraciclina (taxa de sucesso de 16%)⁹.

Resfriamento do couro cabeludo e metástases cutâneas na pele do couro cabeludo

Desde os primeiros relatos de estudos de resfriamento do couro cabeludo, foram levantadas preocupações de segurança com relação à possibilidade da quimioterapia não tratar suficientemente as metástases subclínicas preexistentes da pele do couro cabeludo⁵⁹. A incidência de metástases em pacientes com câncer de mama submetidas a resfriamento do couro cabeludo parece ser inferior a 1,1%, o que é comparável com as taxas (0,03% a 3%) relatadas em pacientes com câncer de mama tratadas sem resfriamento do couro cabeludo^{46,60}. Em um estudo que envolveu 442 pacientes em uso de touca de resfriamento, a incidência geral de metástases na pele do couro cabeludo foi de 0,45% (2/442), foi observada em 0,88% (2/227) das pacientes com câncer de mama⁵⁹. Taxas baixas semelhantes de metástases cutâneas no couro cabeludo (7/640, 1,1%) também foram observadas em um estudo de coorte retrospectivo de mulheres com câncer de mama, no qual a maioria (86,4%) havia sido submetida a resfriamento do couro cabeludo em algum

momento durante o tratamento. É importante ressaltar que em nenhum dos casos as metástases no couro cabeludo se manifestaram como o primeiro local isolado de recorrência – mulheres que apresentavam alto risco de recorrência do câncer de mama, como as em estágio III, eram mais propensas a ter metástases no couro cabeludo, além de outros órgãos⁶¹. Embora sejam necessárias pesquisas adicionais com seguimento mais longo para estabelecer uma associação clara, os dados disponíveis indicam que não há risco aumentado de um desfecho ruim com o resfriamento do couro cabeludo em pacientes com câncer de mama^{7,62}.

Também foi relatada regressão das metástases cutâneas do couro cabeludo, apesar do resfriamento do couro cabeludo (dois casos). Tal achado sugere que a distribuição da quimioterapia nesses locais não é completamente interrompida^{59,63}. No entanto, em pacientes com neoplasias malignas de células sanguíneas que apresentam células cancerígenas em todo o corpo (por exemplo, leucemia, linfoma), o resfriamento do couro cabeludo não é recomendado no momento^{46,64}. Witman et al. relataram um caso de micose fungoide que desapareceu com a quimioterapia de consolidação, mas recorreu no couro cabeludo⁶⁴. Outro caso de recidiva foi descrito em um paciente do sexo masculino de 17 anos cuja leucemia mieloblástica aguda se manifestou com vários nódulos subcutâneos no couro cabeludo, mas sem evidência de recidiva hematológica sete anos após o uso do resfriamento do couro cabeludo durante seus dois cursos de quimioterapia⁶⁵.

Eventos adversos e contraindicações para o resfriamento do couro cabeludo

O resfriamento do couro cabeludo demonstrou ser um tratamento de suporte bem tolerado^{49,66}. Os EA mais comumente relatados são de baixo grau e incluem dores de cabeça, náuseas, tonturas, queixa de friagem e claustrofobia. A queimadura por congelamento foi relatada em alguns casos com touca de resfriamento, que geralmente estão abaixo de -25°C antes de ser aplicadas na cabeça do paciente; nenhum caso foi relatado com os equipamentos de resfriamento^{9,33,50,58,67,68}. As áreas sem pelos (por exemplo, fronte, orelhas, zonas de alopecia no couro cabeludo) devem ser protegidas durante o resfriamento do couro cabeludo com um curativo simples.

O resfriamento do couro cabeludo não é indicado para pacientes com doença de aglutinina do frio, crioglobulinemia, criofibrinogenemia ou sensibilidade ao frio⁵⁰. Não é recomendado para pacientes com neoplasias hematológicas, com maior risco de metástases cutâneas.

Resfriamento do couro cabeludo e impacto na qualidade de vida e no bem-estar

Embora o uso do resfriamento do couro cabeludo esteja cada vez mais difundido na prevenção da AIQ, há estudos que mostram evidências inconsistentes de melhoria na qualidade de vida (QV) dos pacientes, devido a avaliações não específicas da QV (a maioria dos estudos usou EORTC QLQ-C30 e

-BR23), diferenças nos métodos e resultados que relatam a QV e os custos e encargos financeiros globais do resfriamento do couro cabeludo⁴⁷. Quando o resfriamento do couro cabeludo não funciona conforme o esperado, o impacto na QV é pior do que o observado nos controles, ou seja, pacientes que não usam o resfriamento do couro cabeludo³³. Portanto, um instrumento adequado para avaliação da QV ainda está sendo buscado. Em um dos primeiros estudos prospectivos multicêntricos projetados para investigar o impacto no bem-estar em pacientes com câncer de mama submetidos ao resfriamento do couro cabeludo (98/266), 52% das pacientes submetidas a um procedimento eficaz relataram maior bem-estar quando comparadas às pacientes nos quais o procedimento não foi eficaz⁶⁹.

Considerações finais

O resfriamento do couro cabeludo é uma opção aprovada e geralmente bem tolerada para prevenir a AIQ e pode minimizar a carga do tratamento do câncer e possíveis prejuízos na QV e no bem-estar psicossocial dos pacientes. Embora o método de resfriamento do couro cabeludo possa não ser decisivo, é essencial manter baixas temperaturas estáveis na pele do couro cabeludo. Pacientes que recebem protocolos à base de antraciclina têm taxas mais baixas de retenção dos cabelos em comparação com quimioterapias à base de taxano. Pacientes com neoplasias hematológicas e doenças precipitadas pelo frio não devem ser submetidos à terapia de resfriamento do couro cabeludo. O resfriamento do couro cabeludo não parece aumentar o risco de metástases cutâneas no couro cabeludo em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, nem parece comprometer o desfecho do câncer, embora sejam necessários estudos de seguimento a longo prazo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Giselle de Barros Silva: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; redação e edição do manuscrito; coleta, análise e interpretação de dados; participação no desenho do estudo; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Kathryn Ciccolini Hernandez: Aprovação da versão final do manuscrito; redação e edição do manuscrito; participação no desenho do estudo; revisão crítica do manuscrito.

Aline Donati: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Corina van den Hurk: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

- Kiebert GM, Hanneke J, de Haes CJ, Kievit J, van de VC. Effect of peri-operative chemotherapy on the quality of life of patients with early breast cancer. *Eur J Cancer*. 1990;26:1038–42.
- Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010;4:281–4.
- Protière C, Evans K, Camerlo J, d'Ingrado MP, Macquart-Moulin G, Viens P, et al. Efficacy and tolerance of a scalp-cooling system for prevention of hair loss and the experience of breast cancer patients treated by adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2002;10:529–37.
- Parker R. The effectiveness of scalp hypothermia in preventing cyclophosphamide-induced alopecia. *Oncol Nursy Forum*. 1987;14:49–53.
- Auvinen PK, Mähönen UA, Soininen KM, Paananen PK, Ranta-Koponen PH, Saavalainen IE, et al. The effectiveness of a scalp cooling cap in preventing chemotherapy-induced alopecia. *Tumori*. 2010;96:271–5.
- Mols F, Van Den Hurk CJ, Vingerhoets AJ, Breed WPM. Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced hair loss: practical and clinical considerations. *Support Care Cancer*. 2009;17:181–9.
- Rugo HS, Voigt J. Scalp hypothermia for preventing alopecia during chemotherapy. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Breast Cancer*. 2018;18:19–28.
- Shin H, Jo SJ, Kim DH, Kwon O, Myung SK. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136:E442–54.
- Nangia J, Wang T, Osborne C, Niravath P, Otte K, Papish S, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: the SCALP randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:596–605.
- nccn.org. National Comprehensive Cancer Network; c2019 [cited 20 Aug 2019]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
- Katsimbri P, Bamias A, Pavlidis N. Prevention of chemotherapy-induced alopecia using an effective scalp cooling system. *Eur J Cancer*. 2000;36:766–71.
- Ridderheim M, Bjurberg M, Gustavsson A. Scalp hypothermia to prevent chemotherapy-induced alopecia is effective and safe: a pilot study of a new digitized scalp-cooling system used in 74 patients. *Support Care Cancer*. 2003;11:371–7.
- Chon SY, Champion RW, Geddes ER, Rashid RM. Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:e37–47.
- Paus R, Haslam IS, Sharov AA, Botchkarev VA. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol*. 2013;14:e50–9.
- Kang D, Kim I, Choi EK, Im YH, Park YH, Ahn JS, et al. Permanent chemotherapy-induced alopecia in patients with breast cancer: a 3-year prospective cohort study. *Oncologist*. 2019;24:414–20.
- Rossi A, Caterina Fortuna M, Caro G, Cardone M, Garelli V, Grassi S, et al. Monitoring chemotherapy-induced alopecia with trichoscopy. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18:575–80.
- Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Pranteda G, Garelli V, Pompili U, et al. Chemotherapy-induced alopecia management: clinical experience and practical advice. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16:537–41.
- Dunnill CJ, Al-Tameemi W, Collett A, Haslam IS, Georgopoulos NT. A clinical and biological guide for understanding chemotherapy-induced alopecia and its prevention. *Oncologist*. 2018;23:84–96.
- Freites-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, Nangia J, Jimenez JJ, Paus R, et al. Hair disorders in cancer patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1179–96.
- Yeager CE, Olsen EA. Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatol Ther*. 2011;24:432–42.
- Haider M, Hamadah I, Almutawa A. Radiation- and chemotherapy-induced permanent alopecia: case series. *J Cutan Med Surg*. 2013;17:55–61.
- Freites-Martinez A, Chan D, Sibaud V, Shapiro J, Fabbrocini G, Tosti A, et al. Assessment of quality of life and treatment outcomes of patients with persistent postchemotherapy alopecia. *JAMA Dermatol*. 2019;155:724–8.
- Duvic M, Lemak NA, Valero V, Hymes SR, Farmer KL, Hortobagyi GN, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:74–8.
- Wirta D, Baumann L, Bruce S, Ahluwalia G, Weng E, Daniels S. Safety and efficacy of bimatoprost for eyelash growth in. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8:11–20.
- Edelstyn GA, MacDonald M, MacRae KD. Doxorubicin-induced hair loss and possible modification by scalp cooling. *Lancet*. 1977;2:253–4.
- Dean JC, Griffith KS, Cetas TC, Mackel CL, Jones SE, Salmon SE. Scalp hypothermia: a comparison of ice packs and the Kold Kap in the prevention of doxorubicin-induced alopecia. *J Clin Oncol*. 1983;1:33–7.
- Peck HJ, Mitchell H, Stewart AL. Evaluating the efficacy of scalp cooling using the Penguin cold cap system to reduce alopecia in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2000;4:246–8.
- Massey CS. A multicentre study to determine the efficacy and patient acceptability of the Paxman Scalp Cooler to prevent hair loss in patients receiving chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2004;8:121–30.
- Balsari AL, Morelli D, Ménard S, Veronesi U, Colnaghi MI. Protection against doxorubicin-induced alopecia in rats by liposome-entrapped monoclonal antibodies. *FASEB J*. 1994;8:226–30.
- Sredni B, Xu RH, Albeck M, Gafter U, Gal R, Shani A, et al. The protective role of the immunomodulator A5101 against chemotherapy-induced alopecia studies on human and animal models. *Int J Cancer*. 1996;65:97–103.
- Soref CM, Fahl WE. A new strategy to prevent chemotherapy and radiotherapy-induced alopecia using topically applied vasoconstrictor. *Int J Cancer*. 2015;136:195–203.
- Skrok A, Bednarczyk T, Skwarek A, Popow M, Rudnicka L, Olszewska M. The effect of parathyroid hormones on hair follicle physiology: implications for treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Ski Pharmacol Physiol*. 2015;28:213–25.
- van den Hurk CJ, Peerbooms M, van de Poll-Franse LV, Nortier JW, Coebergh JW, Breed WP. Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients - results of the Dutch Scalp Cooling Registry. *Acta Oncol*. 2012;51:497–504.
- Rugo HS, Klein P, Melin SA, Hurvitz SA, Melisko ME, Moore A, et al. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. *JAMA*. 2017;317:606–14.
- Jiménez JJ, Huang HS, Yunis AA. Treatment with l-muVert/N-acetylcysteine protects rats from cyclophosphamide/cytarabine-induced alopecia. *Cancer Invest*. 1992;10:271–6.
- Maxwell MB. Scalp tourniquets for chemotherapy-induced alopecia. *Am J Nurs*. 1980;80:900–3.
- Paus R, Schilli MB, Handjiski B, Menrad A, Henz BM, Plonka P. Topical calcitriol enhances normal hair regrowth but does not prevent chemotherapy-induced alopecia in mice. *Cancer Res*. 1996;56:4438–43.
- Hussein A, Stuart A, Peters WP. Protection against chemotherapy-induced alopecia by cyclosporin a in the newborn rat animal model. *Dermatology*. 1995;190:192–6.
- Sagawa N, Ohno S, Hiratsuka T, Kondo N, Iwata H, Bando H, et al. The utility of DHL-HisZnNa, a novel antioxidant, against anticancer agent-induced alopecia in breast cancer patients:

- a multicenter phase II clinical trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;176:625–30.
40. Jimenez JJ, Yunis AA. Protection from 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine-induced alopecia by epidermal growth factor and fibroblast growth factor in the rat model. *Cancer Res.* 1992;52:413–5.
 41. Houssein AM. Chemotherapy-induced alopecia: new developments. *South Med J.* 1993;86:489–96.
 42. Knockaert M, Greengard P, Meijer L. Pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23:417–25.
 43. Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ.* 1999;6:99–104.
 44. Lim YC, Kim H, Lim SM, Kim JS. Genetic analysis of a novel antioxidant multi-target iron chelator M30 protecting against chemotherapy-induced alopecia in mice. *BMC Cancer.* 2019;19:149.
 45. Tollenaar RA, Liefers GJ, Repelaer van Driel OJ, van de Velde CJ. Scalp cooling has no place in the prevention of alopecia in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer.* 1994;30:1448–53.
 46. Kadakia KC, Rozell SA, Butala AA, Loprinzi CL. Supportive cryotherapy: a review from head to toe. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47:1100–15.
 47. Marks DH, Okhovat JP, Hagigeorges D, Manatis-Lornell AJ, Isakoff SJ, Lacouture ME, et al. The effect of scalp cooling on CIA-related quality of life in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175:267–76.
 48. Grevelman EG, Breed WP. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol.* 2005;16:352–8.
 49. Shah VV, Wikramanayake TC, DelCanto GM, van den Hurk C, Wu S, Lacouture ME, et al. Scalp hypothermia as a preventative measure for chemotherapy-induced alopecia: a review of controlled clinical trials. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32:720–34.
 50. Komen MMC, Smorenburg CH, van den Hurk CJG, Nortier JWR. Factors influencing the effectiveness of scalp cooling in the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Oncologist.* 2013;18:885–91.
 51. Gregory RP, Cooke T, Middleton J, Buchanan RB, Williams CJ. Prevention of doxorubicin-induced alopecia by scalp hypothermia: relation to degree of cooling. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284:1674.
 52. Komen MMC, Smorenburg CH, Nortier JWR, van der Ploeg T, van den Hurk CJG, van der Hoeven JJM. Results of scalp cooling during anthracycline containing chemotherapy depend on scalp skin temperature. *Breast.* 2016;30:105–10.
 53. van den Hurk CJ, Breed WP, Nortier JW. Short post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Support Care Cancer.* 2012;20:3255–60.
 54. Komen MM, Breed WP, Smorenburg CH, van der Ploeg T, Goey SH, van der Hoeven JJ, et al. Results of 20- versus 45-min post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Support care cancer.* 2016;24:2735–41.
 55. Komen MMC, van den Hurk CJG, Nortier JWR, van der Ploeg T, Nieboer P, van der Hoeven JJM, et al. Prolonging the duration of post-infusion scalp cooling in the prevention of anthracycline-induced alopecia: a randomised trial in patients with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2019;27:1919–25.
 56. ctep.cancer.gov. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). [cited 25 Ago 2019]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
 57. Rubio-Gonzalez B, Juhász M, Fortman J, Mesinkovska NA. Pathogenesis and treatment options for chemotherapy-induced alopecia: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2018;57:1417–24.
 58. Friedrichs K, Carstensen MH. Successful reduction of alopecia induced by anthracycline and taxane containing adjuvant chemotherapy in breast cancer - clinical evaluation of sensor-controlled scalp cooling. *Springerplus.* 2014;3:500.
 59. Christodoulou C, Tsakalos G, Galani E, Skarlos DV. Scalp metastases and scalp cooling for chemotherapy-induced alopecia prevention. *Ann Oncol.* 2006;17:350.
 60. van den Hurk CJ, van de Poll-Franse LV, Breed WP, Coebergh JW, Nortier JW. Scalp cooling to prevent alopecia after chemotherapy can be considered safe in patients with breast cancer. *Breast.* 2013;22:1001–4.
 61. Lemieux J, Amireault C, Provencher L, Maunsell E. Incidence of scalp metastases in breast cancer: a retrospective cohort study in women who were offered scalp cooling. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;118:547–52.
 62. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163:199–205.
 63. Satterwhite B, Zimm S. The use of scalp hypothermia in the prevention of doxorubicin-induced hair loss. *Cancer.* 1984;54:34–7.
 64. Witman G, Cadman E, Chen M. Misuse of scalp hypothermia. *Cancer Treat Rep.* 1981;65:507–8.
 65. Forsberg SA. Scalp cooling therapy and cytotoxic treatment. *Lancet.* 2001;357:1134.
 66. Ross M, Fischer-Carlidge E. Scalp cooling: a literature review of efficacy, safety, and tolerability for chemotherapy-induced alopecia. *Clin J Oncol Nurs.* 2017;21:226–33.
 67. Chan A, Bauwens A, Pontre S, Jackson S, Mcglone F, Ernenwein T, et al. Efficacy of scalp cooling in reducing alopecia in early breast cancer patients receiving contemporary chemotherapy regimens. *Breast.* 2018;41:127–32.
 68. Belum VR, de Barros Silva G, Laloni MT, Cicolini K, Goldfarb SB, Norton L, et al. Cold thermal injury from cold caps used for the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157:395–400.
 69. Van Den Hurk CJ, Mols F, Vingerhoets AJ, Breed WP. Impact of alopecia and scalp cooling on the well-being of breast cancer patients. *Psychooncology.* 2010;19:701–9.