

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

AMANDA GOMES DE MENÊSES

USO DO GEL LIPOSSOMAL E DO GEL LIPOSSOMAL COM CAMOMILA NA  
PREVENÇÃO DA RADIODERMATITE EM PACIENTES COM CÂNCER: ENSAIO  
CLÍNICO ALEATORIZADO

BRASÍLIA

2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

AMANDA GOMES DE MENÊSES

USO DO GEL LIPOSSOMAL E DO GEL LIPOSSOMAL COM CAMOMILA NA  
PREVENÇÃO DA RADIODERMATITE EM PACIENTES COM CÂNCER: ENSAIO  
CLÍNICO ALEATORIZADO

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção  
do Título de Doutor em Enfermagem pelo Programa de  
Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de  
Brasília.

Área de Concentração: Cuidado, Gestão e Tecnologias em Saúde e Enfermagem

Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e Enfermagem

Orientadora: Profa. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra

Coorientadora: Profa. Dra. Elaine Barros Ferreira

Brasília

2023

AMANDA GOMES DE MENÊSES

Uso do gel lipossomal e do gel lipossomal com camomila na prevenção da radiodermatite em pacientes com câncer: ensaio clínico aleatorizado

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Aprovado em 06 de janeiro de 2023

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra – Presidente  
Universidade de Brasília

---

Profa. Dra. Marcia A. Ciol  
University of Washington

---

Prof. Dr. Harley Francisco de Oliveira  
Universidade de São Paulo

---

Profa. Dra. Christiane Inocência Vasques  
Universidade de Brasília

---

Profa. Dra. Paula Elaine Diniz dos Reis – Suplente  
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho a todos que enfrentam o tratamento oncológico.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar minha vida e permitir todas as minhas conquistas.

Aos meus pais, Vanda Gomes e José Maria, e ao meu irmão Gustavo, por todo amor incondicional. E obrigada por sempre fazerem a educação ser prioridade em minha vida, não seria possível chegar aqui sem o apoio e incentivo de vocês.

Ao meu companheiro, Odil Garrido, por estar sempre me incentivando e apoiando em todos os momentos da minha vida. Obrigada por compartilhar e viver comigo cada conquista.

À Profa. Dra. Paula Elaine Diniz dos Reis, por me permitir crescer todos estes anos com sua honrosa companhia. Por me acolher, inspirar, incentivar, aconselhar, desafiar e ensinar em toda minha trajetória profissional. Conviver com sua alegria e seu coração enorme sempre me fez ser muito mais humana. Obrigada por exercer muito além do seu trabalho e ser incrível em minha vida.

À Profa. Dra. Elaine Barros Ferreira, por toda contribuição e empenho em minha formação. Por sua amizade, por todo o incentivo profissional e por sempre acreditar no meu potencial. Obrigada por me inspirar e por estar sempre presente em cada conquista minha.

À Profa. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra, por todo incentivo a minha trajetória profissional. Obrigada pela sua generosidade e disposição de ser sempre solícita para a realização e condução dessa pesquisa.

À Profa. Dra. Marcia Ciol, por toda disponibilidade e empenho em colaborar com essa pesquisa. Que mesmo à distância nunca se limitou a me ajudar e incentivar.

À Priscila Bontempo por me acolher e acompanhar no setor de radioterapia da Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Nesse período pude ter um vasto crescimento assistencial adquirido e devo a você minha gratidão. Ter sua companhia no doutorado foi um presente para mim.

Às colegas e amigas do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa Aplicada à Prática Clínica em Oncologia (LIONCO): Beatriz Lima, Flávia Cruz, Laura Martelletti, Cristina Bretas, Carolina Custódio e Profa. Dra. Christiane Vasques, pelo convívio ao longo desses anos e por tornar essa caminhada mais agradável e prazerosa. Em especial à Larissa Corrêa, pela contribuição e dedicação na coleta de dados dessa pesquisa.

À toda equipe de enfermagem da radioterapia da UNACON: Nayara, Anna Karolina, Lariane, Tamires, Erica, Vanda, Kamila e Nilza por me permitirem fazer parte da equipe nesses últimos anos. Obrigada por todo aprendizado, pelo apoio oferecido durante a coleta de dados e

pelas amizades estabelecidas. Agradeço também às recepcionistas Patrícia, Gleice e Liliane, por toda atenção e ajuda, o que fez meu período de coleta de dados muito mais leve e alegre.

Agradeço também a equipe de tecnólogos, físicos médicos e radio-oncologistas da UNACON que tanto me esclareceram dúvidas sobre o planejamento, áreas de tratamento e condutas dos pacientes submetidos à radioterapia.

Aos pacientes que participaram dessa pesquisa, meu aprendizado ao estar com vocês foi muito além de uma coleta de dados, tive um imenso crescimento e realização profissional ao ser responsável pelo cuidado de vocês.

À equipe da Farmacotécnica Instituto de Manipulações Farmacêuticas, pela parceria na manipulação dos produtos utilizados nessa pesquisa. Em especial às Farmacêuticas Leandra e Zenilda por terem sido sempre solícitas na condução dessa pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa a mim concedida, que permitiu minha dedicação ao doutorado e ao programa CAPES PRINT, que possibilitou a vinda de uma professora visitante, que contribuiu para o aprimoramento deste estudo. Ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), ao Decanato de Pós-Graduação da Universidade de Brasília (DPG/UnB), ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (PPGCS/UnB) e ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília (PPGENF/UnB) pelos auxílios financeiros concedidos para a condução dessa pesquisa.

À secretária Thainan, responsável pelo financeiro da secretaria do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde, por ser sempre solícita em todos os auxílios financeiros recebidos para a condução dessa pesquisa e para participação de eventos científicos.

Aos docentes e técnicos administrativos do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília, por todas as contribuições e ensinamentos.

À Universidade de Brasília, minha eterna gratidão pela minha formação profissional.

*"O que eu faço  uma gota no meio do oceano, mas sem ela o oceano seria menor".*

*Madre Teresa de Calcutá*

## RESUMO

Menêses, Amanda Gomes de. **Uso do gel lipossomal e do gel lipossomal com camomila na prevenção da radiodermatite em pacientes com câncer: ensaio clínico aleatorizado**. 2023. 101p. Tese (Doutorado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2023.

**Introdução:** A radiodermatite é uma reação cutânea causada pela exposição à radiação ionizante. Para a prevenção e/ou tratamento da radiodermatite existem diversas intervenções descritas na literatura, porém não há ainda consenso sobre qual intervenção é mais eficaz. O objetivo deste estudo foi o de comparar o uso de um gel lipossomal com um gel lipossomal com camomila para a prevenção de radiodermatite em participantes com câncer de mama e com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. **Método:** Ensaio clínico aleatorizado duplo cego. O estudo foi composto por dois grupos: 1) Aplicação tópica do gel lipossomal de camomila e 2) Aplicação tópica do gel lipossomal. Foram incluídas pessoas com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama ou de cabeça e pescoço, submetidas pela primeira vez à radioterapia, com pele íntegra ao início do tratamento. Como desfecho primário foi avaliada a ocorrência de descamação seca durante a radioterapia. A ocorrência de eritema, descamação úmida, radiodermatite global, sintomas autorreferidos e a dose acumulada de radiação ionizante no momento da primeira ocorrência de cada sinal da radiodermatite também foram avaliados. **Resultados:** A descamação seca nas participantes com câncer de mama ocorreu em 4,3% no grupo do gel lipossomal de camomila e em 8,7% no grupo do gel lipossomal ( $p = 0,43$ ). Nos participantes com câncer de cabeça e pescoço, a ocorrência de descamação seca foi de 76,9% no grupo do gel lipossomal de camomila e em 88,9% no grupo do gel lipossomal ( $p = 0,43$ ). O gel lipossomal de camomila mostrou melhor proteção na ocorrência de eritema, descamação úmida, radiodermatite global comparado ao gel lipossomal. **Conclusão:** O gel lipossomal de camomila demonstrou, clinicamente, melhor efeito na prevenção da radiodermatite comparado ao gel lipossomal, embora não tenham sido demonstradas diferenças significativas. Em comparação com a literatura, ambas as intervenções parecem ser eficazes, o que pode explicar a falta de diferença estatística entre os grupos. Assim, os estudos fornecem informações relevantes para desenhar estudos futuros que possam elucidar as diferenças entre esses dois géis e outras intervenções de prevenção para a radiodermatite.

**Palavras-Chaves:** Radiodermatite; Neoplasias da Mama; Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Matricaria; Lipossomos.

## ABSTRACT

Menêses, Amanda Gomes de. **Use of liposomal gel and liposomal gel with chamomile for prevention of radiation dermatitis in cancer patients: randomized controlled trial.** 2023. 101p. Thesis (Doctoral) – Department of Nursing, School of Health Sciences, University of Brasília, Brasília, 2023.

**Introduction:** Radiation dermatitis is a skin reaction due to the exposure to ionizing radiation. There are several interventions described in the literature for the prevention and/or treatment of radiodermatitis, but there is no consensus on which intervention is most effective. Thus, this study aims to compare the use of a liposomal gel versus a liposomal gel with chamomile to prevent radiation dermatitis in breast cancer participants and head and neck cancer participants undergoing radiotherapy. **Method:** Double-blind, randomized clinical trial. The study was composed of two groups: 1) Topical application of chamomile liposomal gel and 2) Topical application of the liposomal gel. People aged 18 years or older, diagnosed with breast or head and neck cancer, undergoing radiotherapy for the first time, and with intact skin at the beginning of radiotherapy were included. As a primary outcome, the occurrence of dry desquamation during radiotherapy was evaluated. Occurrences of erythema, moist desquamation, global radiation dermatitis, self-reported symptoms and the accumulated dose of ionizing radiation at the time of the first occurrence of each sign of radiation dermatitis were also evaluated. **Results:** Dry desquamation in breast cancer participants occurred in 4.3% of the chamomile liposomal gel group and 8.7% of the liposomal gel group ( $p = 0.43$ ). In participants with head and neck cancer, the occurrence of dry desquamation was 76.9% in the chamomile liposomal gel group and 88.9% in the liposomal gel group ( $p = 0.43$ ). The chamomile liposomal gel showed better protection in the occurrence of erythema, moist desquamation, and global radiation dermatitis compared to the liposomal gel. **Conclusion:** The chamomile liposomal gel clinically demonstrated better effect in preventing radiation dermatitis than the liposomal gel, although no significant differences were demonstrated. Compared with the literature, both interventions appear to be effective, which may explain the lack of statistical difference between the groups. Thus, the studies provide relevant information to design future studies that can elucidate the differences between these two gels and other prevention interventions for radiation dermatitis. **Key words:** Radiodermatitis; Breast Neoplasms; Head and Neck Neoplasms; Matricaria; Liposomes.

## RESUMEN

Menêses, Amanda Gomes de. **Uso de gel liposomal y gel liposomal con camomila para la prevención de radiodermatitis en pacientes con cáncer: ensayo clínico controlado aleatorizado**. 2023. 101p. Proyecto de Tesis de Doctorado – Departamento de Enfermería de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Brasília. Brasília, 2023.

**Introducción:** La dermatitis por radiación es una reacción cutánea provocada por la exposición a radiaciones ionizantes. Existen varias intervenciones descritas en la literatura para la prevención y/o tratamiento de la radiodermatitis, pero no existe un consenso sobre qué intervención es más efectiva. El propósito de este estudio es comparar el uso de un gel liposomal versus un gel liposomal con camomila para la prevención de la dermatitis por radiación en pacientes con cáncer de mama y pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia. **Método:** Ensayo clínico aleatorizado doble ciego. El estudio estuvo compuesto por dos grupos: 1) Aplicación tópica de gel liposomal de camomila y 2) Aplicación tópica de gel liposomal. Se incluyeron personas de 18 años o más, con diagnóstico de cáncer de mama o de cabeza y cuello, que recibían radioterapia por primera vez, con la piel intacta. Como resultado primario, se evaluaron la aparición de descamación seca. También se evaluaron la aparición de eritema, descamación húmeda, dermatitis por radiación global, síntomas autoinformados y la dosis acumulada de radiación ionizante para cada signo. **Resultados:** La descamación seca en participantes con cáncer de mama ocurrió en 4,3% en el grupo de gel liposomal de camomila y en 8,7% en el grupo de gel liposomal ( $p = 0,43$ ). En los participantes con cáncer de cabeza y cuello, la aparición de descamación seca fue del 76,9 % en el grupo del gel liposomal de camomila y del 88,9 % en el grupo del gel liposomal ( $p = 0,43$ ). El gel liposomal de camomila mostró mejor protección en la aparición de eritema, descamación húmeda, dermatitis por radiación global en comparación con el gel liposomal. **Conclusión:** El gel liposomal de camomila demostró clínicamente mejores efectos en la prevención de la dermatitis por radiación en comparación con el gel liposomal, aunque no se demostraron diferencias significativas. En comparación con la literatura, ambas intervenciones parecen ser efectivas. Por lo tanto, los estudios brindan información relevante para diseñar estudios que puedan dilucidar las diferencias entre estos dos geles y otras intervenciones de prevención para la dermatitis por radiación.

**Palabras-Claves:** Radiodermatitis; Neoplasias de la Mama; Neoplasias de Cabeza y Cuello; Matricaria; Liposomas.

## LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1	Fluxograma CONSORT das participantes com câncer de mama. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	42
Fluxograma 2	Fluxograma CONSORT dos participantes com câncer de cabeça e pescoço. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	65

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Manifestações da radiodermatite. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	24
Figura 2	Embalagens dos produtos do ensaio clínico. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	34
Figura 3	Gel lipossomal e gel lipossomal de camomila. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	34
Figura 4	Local e materiais utilizados nas fotografias. Brasília, DF, Brasil, 2023..	36
Figura 5	Posicionamento das participantes com câncer de mama nas fotografias. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	37
Figura 6	Acompanhamento da pele de duas participantes, antes da radioterapia (painéis a-d em uso de gel lipossomal de camomila; i-l em uso de gel lipossomal) e no final do acompanhamento (painéis e-h em uso de gel lipossomal de camomila; m-p em uso do gel lipossomal). Brasília, DF, Brasil, 2023.....	46
Figura 7	Porcentagem das participantes com câncer de mama que autorreferiram calor local, queimação, prurido, pele seca e dor por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	48
Figura 8	Posicionamento dos participantes com câncer de cabeça e pescoço nas fotografias. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	60
Figura 9	Kaplan-Meier para doses acumuladas de radiodermatite nos participantes com câncer de cabeça e pescoço por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	70
Figura 10	Porcentagem dos participantes com câncer de cabeça e pescoço que autorreferiram calor local, queimação, prurido, pele seca e dor por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	71

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características das participantes com câncer de mama por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	44
Tabela 2	Proporção e dose acumulada na ocorrência de descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global nas participantes com câncer de mama por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	45
Tabela 3	Características dos participantes com câncer de cabeça e pescoço por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	67
Tabela 4	Proporção e dose acumulada na ocorrência de descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global nos participantes com câncer de cabeça e pescoço por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP/FS	Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DPG/UnB	Decanato de Pós-Graduação da Universidade de Brasília
LIONCO	Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa aplicada à Prática Clínica em Oncologia
PPGENF/UnB	Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília
REBEC	Registros Brasileiros de Ensaio Clínicos
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
UNACON/HUB	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Universitário de Brasília

## LISTA DE SÍMBOLOS

Gy Gray

® Marca registrada

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	19
<b>1 CAPÍTULO 1</b> .....	20
1. INTRODUÇÃO.....	21
1.1 Radioterapia.....	21
1.2 Radiodermatite.....	22
1.3 Camomila.....	26
1.4 Lipossoma.....	27
1.5 Justificativa .....	29
<b>2 CAPÍTULO 2</b> .....	30
2.1 OBJETIVOS.....	31
2.1.1 Objetivo Geral .....	31
2.1.2 Objetivos Específicos.....	31
2.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
2.2.1 Desenho e local de realização .....	32
2.2.2 Participantes.....	32
2.2.3 Recrutamento e intervenções.....	32
2.2.4 Tamanho da amostra.....	35
2.2.5 Acompanhamento.....	35
2.2.6 Desfechos.....	38
2.2.7 Outras variáveis coletadas.....	38
2.2.8 Análises estatísticas.....	39
2.2.9 Aspectos éticos.....	40
2.2.10 Financiamento.....	40
2.3 RESULTADOS.....	41
2.4 DISCUSSÃO.....	50
2.5 CONCLUSÃO.....	54
<b>3 CAPÍTULO 3</b> .....	55
3.1 OBJETIVOS.....	56

3.1.1	Objetivo Geral .....	56
3.1.2	Objetivos Específicos.....	56
3.2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	57
3.2.1	Desenho e local de realização .....	57
3.2.2	Participantes.....	57
3.2.3	Recrutamento e intervenções.....	57
3.2.4	Tamanho da amostra.....	58
3.2.5	Acompanhamento.....	59
3.2.6	Desfechos.....	60
3.2.7	Outras variáveis coletadas.....	61
3.2.8	Análises estatísticas.....	61
3.2.9	Aspectos éticos.....	62
3.2.10	Financiamento.....	63
3.3	RESULTADOS.....	64
3.4	DISCUSSÃO.....	72
3.5	CONCLUSÃO.....	74
<b>4</b>	<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>75</b>
4.1	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76
4.2	LIMITAÇÕES.....	77
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>79</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>86</b>
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DIÁRIA DA PELE PARA PARTICIPANTES COM CÂNCER DE MAMA .....	86
	APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DIÁRIA DA PELE PARA PARTICIPANTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO .....	87
	APÊNDICE C – INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO SEMANAL DOS SINTOMAS.....	88
	APÊNDICE D – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS APLICADO AOS PARTICIPANTES COM CÂNCER DE MAMA .....	89

APÊNDICE E – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS APLICADO AOS PARTICIPANTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.....	91
APÊNDICE F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE	93
APÊNDICE G – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM PARA FINS DE PESQUISA.....	96
<b>ANEXOS.....</b>	<b>97</b>
ANEXO A – CHECKLIST CONSORT - PARTICIPANTES COM CÂNCER DE MAMA.....	97
ANEXO B – CHECKLIST CONSORT - PARTICIPANTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.....	99
ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) .....	101

## APRESENTAÇÃO

Este breve texto foi construído para apresentar minha trajetória acadêmica e profissional até o presente término de mais uma etapa, o doutorado.

Meu interesse pela oncologia foi despertado ainda durante minha formação acadêmica, durante disciplinas e estágios da graduação onde tive contato com pacientes com câncer, o que me fez buscar atividades e projetos que me aproximassem da área. Ingressei na Liga de Combate ao Câncer da Universidade de Brasília, que me enriqueceu por me aproximar do cuidado ao paciente com câncer, e no grupo de pesquisa Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa Aplicada à Prática Clínica em Oncologia (LIONCO), que me possibilitou maior proximidade com pesquisas na linha de manejo de sinais e sintomas decorrentes do tratamento oncológico. Tive a oportunidade de começar a estudar e me interessar pelo manejo da radiodermatite por meio do meu trabalho de conclusão de curso intitulado "Uso da trolamina na prevenção e tratamento da radiodermatite aguda: revisão sistemática".

Logo após a graduação ingressei no mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (PPGCS/UnB), no qual desenvolvi um trabalho acerca dos "Efeitos da suplementação oral no manejo da mucosite em pacientes com câncer: revisão sistemática". Este trabalho me fez compreender ainda mais acerca de possíveis sinais e sintomas que acometem os pacientes com câncer, o que me inspirou em querer realizar uma pesquisa clínica. Realizei nesse período uma especialização em Enfermagem Oncológica e pude iniciar minha atuação na docência em enfermagem.

Com o doutorado pude dar continuidade no meu crescimento profissional na área oncológica, período no qual desenvolvi este ensaio clínico. A dedicação na condução deste estudo me trouxe experiências na prática clínica da enfermagem oncológica, além de me enriquecer com a convivência dos pacientes com câncer.

# **Capítulo 1**

## **CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

---

## **1 INTRODUÇÃO**

A frequência e a mortalidade do câncer vêm aumentando em âmbito mundial, devido ao envelhecimento da população e a exposição aos fatores de risco (SUNG et al., 2021). No Brasil, a estimativa para o triênio 2023-2025 aponta a ocorrência de 704 mil casos novos de câncer para cada ano (BRASIL, 2022). O câncer de mama, excluindo o câncer de pele não melanoma, é a neoplasia mais frequente entre as mulheres, com estimativa mundial de 2,3 milhões no ano de 2020 (SUNG et al., 2021) e pelo menos 73 mil casos novos no Brasil, para o ano de 2023 (BRASIL, 2022). O tratamento para pacientes com câncer de mama envolve a radioterapia como modalidade adjuvante para erradicação de doença local em pacientes submetidas à cirurgia conservadora, o que reduz o risco de recorrência local (COLES et al., 2017).

O câncer de cabeça e pescoço se refere às neoplasias que afetam o trato aerodigestivo superior, incluindo cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe e laringe (MARUR; FORASTIERE, 2016; BRAY et al., 2018). O câncer de cavidade oral possui a estimativa de casos mundiais de 377 mil no ano de 2020 (SUNG et al., 2021). Para o ano de 2023, no Brasil, estimam-se 11 mil casos novos de câncer de cavidade oral em homens e 4 mil em mulheres, sendo este um dos subtipos mais frequentes que compõe o conjunto de tumores da região de cabeça e pescoço (BRASIL, 2022). Cerca de 75% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço são submetidos à radioterapia como tratamento primário ou modalidade adjuvante pós-cirurgia (GRÉGOIRE; LANGENDIJK; NUYTS, 2015).

### **1.1 Radioterapia**

A radiação ionizante é composta pela radiação de fótons de alta energia, como raios X e raios gama, e radiação de partículas, incluindo alfa, beta, íons de carbono, feixes de elétrons, prótons ou nêutrons (BASKAR et al., 2012; WANG et al., 2018).

A radioterapia consiste na aplicação diária de uma dose de radiação, durante um intervalo de tempo determinado para cada caso, o que pode variar de acordo com o fracionamento prescrito. Nos pacientes com câncer de mama, os protocolos de fracionamento da radioterapia podem ser hipofracionados com doses fracionadas acima de 2,3 Grays (Gy) ou fracionamento convencional com doses de até 2 Gy por sessão (GU et al., 2021). Os pacientes com câncer de cabeça e pescoço comumente recebem o

fracionamento de 2 Gy por sessão com um total de 60 a 70 Gy. Existem outras modalidades de fracionamento como o hiperfracionamento, no qual recebem doses fracionadas de 1,10 a 1,25 Gy, o que pode reduzir toxicidades, e o hipofracionamento, que nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço é mais utilizado com indicação de radioterapia paliativa, no qual são administradas doses mais altas em um período menor (ALFOUZAN, 2021).

A radiação ionizante causa lesão direta ao DNA, que modifica biomoléculas, como proteínas e lipídeos, resultando no término da divisão celular, podendo levar à morte celular por necrose ou por apoptose. Na lesão indireta, a radiação ionizante destrói as biomoléculas por meio de radicais livres, por espécies reativas de oxigênio, que são derivadas da reação dos produtos de radiólise da água com o DNA (WANG et al., 2018).

A lesão direta ou indireta ao DNA leva à produção de citocinas e quimiocinas. Essa ativação imune ocorre dias após a exposição à radiação ionizante e resulta em uma resposta inflamatória aguda (MUN et al., 2018; GONG et al., 2021).

A radiação ionizante destrói células tumorais, mas também causa lesão celular aos tecidos normais adjacentes. Os tecidos irradiados possuem dose de tolerância à radiação, sendo que quanto maior a atividade mitótica desse tecido menor a tolerância à radiação ionizante. A pele é um tecido radiosensível por apresentar elevada atividade mitótica. Assim, tratamentos com alta dose de radiação ionizante podem acarretar mais radiotoxicidades aos tecidos em frequente renovação celular (Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2011; GONG et al., 2021).

## **1.2 Radiodermatite**

A radiodermatite é uma reação cutânea causada pela exposição à radiação ionizante. A radiodermatite aguda ocorre após o início da radioterapia e pode perdurar por até 90 dias (HARUNA et al., 2017). Cerca de 80 a 95% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço e com câncer de mama submetidos à radioterapia desenvolvem radiodermatite durante o tratamento (FERREIRA et al., 2017; BORM et al., 2018; MENESES et al., 2019; KALEKHANETAL et al., 2021).

Bontempo e colaboradores (2021) avaliaram a incidência de radiodermatite dos pacientes com câncer de mama e com câncer de cabeça e pescoço que receberam o cuidado usual institucional no mesmo local deste estudo, no período de 2016 a 2017. A ocorrência de radiodermatite foi de 98% e de descamação seca foi de 34%, ambos nos

pacientes com câncer de mama. Já nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço a ocorrência de radiodermatite foi de 100% e de descamação seca foi de 85,3%.

Recente estudo da nossa equipe mostrou que a incidência de radiodermatite em pacientes com câncer de mama, de acordo com as áreas irradiadas na região mamária, foi de 73,1%, sendo o eritema mais frequente em região axilar. A dose média para ocorrência de eritema foi de 35,4 Gy, para descamação seca foi de 42,9 Gy e para descamação úmida de 43,34 Gy (VIEIRA et al., 2022).

Na epiderme, a lesão ao DNA causada pela radiação ionizante interrompe a proliferação e a diferenciação dos queratinócitos basais, resultando na diminuição da função protetora da pele (HARUNA et al., 2017; KOLE et al., 2017).

Os efeitos da radiação ionizante na derme são caracterizados por queda de cabelo e ressecamento da pele, devido aos efeitos da radiação nos folículos capilares e nas glândulas sebáceas. Ocorre também lesão microvascular na derme, o que leva à produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral, entre outras, que contribuem para a ativação de células imunes e inflamação local (KOLE et al., 2017).

A primeira manifestação da radiodermatite é um eritema transitório que ocorre nas primeiras 24 horas após o início da radioterapia. O eritema leve causado pela dilatação capilar na derme da pele ocorre aproximadamente com doses acumuladas de radiação de 6 a 10 (Gy) e pode causar prurido e sensação de queimação na área irradiada (KOLE et al., 2017). Alterações adicionais da pele, como ressecamento, perda de pelos e hiperpigmentação, também podem ocorrer ao mesmo tempo (LEE et al., 2017; KIPRIAN et al., 2022).

A descamação seca pode ocorrer com dose acumulada de 20 Gy e causar diferentes graus de desconforto, dor e irritação na região irradiada (IACOVELLI et al., 2020; KIPRIAN et al., 2022). A descamação úmida é caracterizada por bolhas cutâneas descamativas com exsudato seroso, ocorre em geral com dose acumulada de radiação de 30 a 40 Gy, atinge o pico logo após o final da radioterapia e pode levar até três meses após a conclusão da radioterapia para cicatrizar (CENSABELLA et al., 2017; KOLE et al., 2017). Em alguns casos, essa descamação úmida pode resultar em infecção local, o que pode influenciar negativamente a adesão dos pacientes à radioterapia (KALEKHANETAL et al., 2021). As manifestações da radiodermatite podem ser observadas na figura 1.

Figura 1 – Manifestações da radiodermatite. Brasília, DF, Brasil, 2023.



O desenvolvimento da radiodermatite pode afetar negativamente a sobrevivência dos pacientes, por levar à interrupção do tratamento quando ocorre em graus mais graves, além de ter impacto na qualidade de vida dos pacientes (XIE et al., 2021).

Vários fatores podem influenciar o risco de desenvolvimento e a gravidade da radiodermatite. Os fatores extrínsecos incluem a dose total de radiação ionizante e o regime de fracionamento, o tipo de energia da radiação ionizante, a quimioterapia concomitante à radioterapia e o volume do tecido irradiado (XIE et al., 2021).

Os fatores intrínsecos estão relacionados à idade avançada, radiosensibilidade celular, condições de saúde ou comorbidades associadas, estado nutricional do paciente. Além disso, a exposição crônica ao sol e implantes na mama podem agravar o quadro de radiodermatite (KIPRIAN et al., 2022). As regiões de dobras que causam fricção e umidade (ZHANG et al., 2022), índice de massa corporal  $\geq 25$ , grande volume da mama,

diabetes mellitus, tabagismo (XIE et al., 2021), hipotireoidismo e uso de estatinas (CAVALCANTE, 2019) também podem influenciar o desenvolvimento da radiodermatite, sendo os três últimos comumente observados em pacientes com câncer de mama.

Vieira e colaboradores (2022) encontraram que fatores associados como mamas volumosas e o uso de estatinas aumentam as chances de desenvolvimento de graus mais graves de radiodermatite. Entretanto, a pele fototipo III (morena clara, sensibilidade normal e queima moderadamente) parece ser um fator protetor para a ocorrência de eritema (VIEIRA et al., 2022).

Algumas recomendações para o cuidado usual com a pele são propostas em diversas publicações, como o uso de sabonete neutro (HEGEDUS; MATHEW; SCHWARTZ, 2016; SINGH et al., 2016; KOLE et al., 2017; SEITÉ; BENSADOUN; MAZER, 2017; REIS; FERREIRA; BONTEMPO, 2019). Um estudo realizado em 1976 avaliou os efeitos irritantes de 18 sabonetes diferentes e o mais suave e com menos componentes irritantes para a pele foi o sabonete Dove® (FROSCH; KLIGMAN, 1979), cujo uso desse sabonete ainda é bastante recomendado atualmente para higienizar a região irradiada (SINGH et al., 2016).

Recomenda-se, ainda, proteger a área irradiada da exposição solar, minimizar fricção na pele irradiada e evitar exposição a extremos de temperatura (KOLE et al., 2017; SEITÉ; BENSADOUN; MAZER, 2017; REIS; FERREIRA; BONTEMPO, 2019). Os cuidados também abrangem evitar o uso de produtos que contenham álcool na composição, como perfume, talco e loções corporais (SEITÉ; BENSADOUN; MAZER, 2017; REIS; FERREIRA; BONTEMPO, 2019), evitar o uso de roupas de tecido sintético e dar preferência para roupas de tecido de algodão (SEITÉ; BENSADOUN; MAZER, 2017), além de manter a ingestão hídrica adequada para ajudar na hidratação da pele (SINGH et al., 2016).

Para a prevenção e/ou tratamento da radiodermatite existem diversas intervenções descritas na literatura, como agentes de administração sistêmica, produtos tópicos, curativos e laserterapia, porém não há intervenção padronizada e considerada eficaz (SORIANO, et al., 2018; WEI et al., 2019; AGUIAR et al., 2021; KALEKHANETAL et al., 2021; YU; HAN; CAO, 2022). Dessa forma, deve-se ressaltar a importância de estudos que avaliem produtos que possam ser alternativas eficazes para o cuidado com a pele dos pacientes que são submetidos à radioterapia.

### 1.3 Camomila

O Brasil está entre os países com um dos biomas mais ricos do mundo, o que incentiva a busca de plantas medicinais e respectivos insumos com aplicabilidades profilática e terapêutica. A camomila, cujo nome científico é *Chamomilla recutita* (denominada nesse estudo como camomila), também nomeada de *Matricaria chamomilla*, é uma planta da família Asteracea, compõe a lista de registro simplificado de fitoterápicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010; REIS et al., 2011).

O uso da camomila é recomendado para diferentes situações clínicas, voltadas para o manejo de alterações gastrointestinais, cardiovasculares, neurológicas e do sistema tegumentar, destacando doenças inflamatórias da pele e queimaduras. A camomila possui atividade anti-inflamatória, cicatrizante, antimicrobiana, antioxidante, sedativa, antiespasmódica, umectante, hemostática, clareadora e de redução da irritação da pele (FERREIRA et al., 2015; SANTOS et al., 2019; EL JOUMAA; BORJAC, 2022).

A camomila apresenta propriedades farmacológicas em sua flor, ressaltando-se os constituintes químicos terpenóides, flavonóides, destacando  $\alpha$ -bisabolol, quercetina, apigenina e cumarinas (EL JOUMAA; BORJAC, 2022). A apigenina é um dos flavonóides mais comuns encontrados nas flores da camomila, com ação protetora de alterações citogenéticas induzidas pela radiação ionizante, classificado como um radioprotetor (MUN et al., 2018).

Em revisão publicada recentemente foi avaliado o desenvolvimento tecnológico de bioprodutos para o tratamento de doenças de pele, na qual destacam a crescente quantidade de novas fórmulas contendo camomila para o tratamento de doenças de pele, indicadas para uso em feridas, queimaduras, eritema, rosácea, eczema, manchas, hiperpigmentação da pele por radiação UV, descamação da pele e estrato córneo danificado, dermatite, escoriações, síndrome mão-pé, psoríase e acne (SANTOS et al., 2019). Ademais, a camomila também já foi avaliada em estudos envolvendo o manejo de flebite (REIS et al., 2011) e radiodermatite (FERREIRA et al., 2020; MENESES et al., 2022).

Em relação aos efeitos adversos de formulações com a camomila, Santos e colaboradores (2019) realizaram uma revisão acerca de patentes que utilizaram espécies da *Matricaria recutita* para o tratamento de doenças de pele. Os autores apontaram a segurança do uso tópico da camomila relatada nos estudos incluídos da revisão. Em

apenas uma patente houve relato de ocorrência de poucos efeitos adversos, classificados como leves.

As formulações contendo camomila para alterações de pele são predominantemente de uso tópico, quando comparadas à administração oral, devido à ação direta na pele. A administração oral é realizada por meio de infusão e suplementação em cápsulas. A ação tópica da camomila tem sido avaliada em diferentes formulações farmacêuticas, extratos aquosos e alcoólicos, infusão, óleos, cremes, géis e pomadas (REIS et al., 2011; SINGH et al., 2011; FERREIRA et al., 2015; SANTOS et al., 2019; GARBUIO et al., 2022; MENESES et al., 2022).

Formulações farmacêuticas em gel permitem fácil aplicação e retirada do produto da pele, além de promover sensação refrescante após a aplicação (MAYBA; GOODERHAM, 2017). Em estudo realizado recentemente que utilizou gel de camomila para prevenção da radiodermatite, os autores avaliaram diferentes doses de concentração da camomila e a dose de 8,35%, a maior concentração testada, foi a que demonstrou ser a mais eficaz e não apresentou eventos adversos. Concluíram, ainda, que a aplicação tópica do gel de camomila, nessa concentração, possa ter viabilizado a redução da intensidade da radiodermatite e atrasado o desenvolvimento dos primeiros sinais da reação cutânea, exercendo efeito protetor na gravidade da reação (FERREIRA et al., 2016; FERREIRA, 2017; FERREIRA et al., 2020).

#### **1.4 Lipossoma**

A administração de um produto tópico é limitada pela baixa permeabilidade das substâncias do produto nas camadas da pele, o que requer aplicação recorrente do produto e, às vezes, com doses mais elevadas. A nanotecnologia com nanoemulsões, lipossoma, nanopartículas e hidrogéis são alternativas para melhorar a permeação cutânea do produto, favorecendo a eficácia das substâncias ativas (GANESAN; CHOI, 2016; SANTOS et al., 2019).

Os lipossomas são vesículas esféricas, que apresentam uma ou mais camadas concêntricas de lipídios, com a propriedade de isolar do meio externo um ou mais compartimentos aquosos internos. Lipossomas apresentam elevada biocompatibilidade, o que o diferencia de outros veículos, em especial quando formados por famílias de lipídios naturais. Ademais, de acordo com os requisitos farmacológicos dos compostos que são associados aos lipossomas, há grande versatilidade em se associar a compostos

considerando seus tamanhos, lamelaridade, superfície, composição lipídica, volume e composição do meio aquoso interno (NUNES; TAMURA, 2011).

Os lipossomas têm sido comumente utilizados como veículo por permitir a encapsulação de substâncias ativas hidrofílicas e lipofílicas, decorrente de sua constituição por compostos anfífilos. São usados em fórmulas dermocosméticas por seu potencial efeito de hidratação cutânea, além de possuir eficiência na entrega de compostos na camada da derme (NUNES; TAMURA, 2011; GANESAN; CHOI, 2016).

Os lipossomas apresentam biocompatibilidade com a pele e têm sido amplamente estudados como sistema de liberação de fármacos. As formulações de lipossomas podem melhorar a permeabilidade da pele e aumentar o acúmulo local de substâncias ativas na pele, reduzindo a absorção sistêmica (CHEN et al., 2021).

Alguns estudos têm avaliado o uso de lipossomas como intervenção e/ou veículo para diferentes alterações cutâneas. Um estudo realizado para tratamento de melasma, avaliou gel contendo extrato de Aloe vera comparado ao gel de Aloe vera lipossomal, tendo o último grupo apresentado maior potencial para redução do melasma (GHAFARZADEH; EATEMADI, 2017). Outro estudo, um ensaio clínico aleatorizado, comparou um gel de ciclosporina lipossomal, creme de ciclosporina e gel lipossomal isolado para o tratamento de psoríase, no qual os autores destacaram a capacidade dos lipossomas de realizar liberação lenta da droga nos locais de aplicação. Ressaltaram, ainda, que o grupo que fez uso do gel lipossomal isolado teve redução da lesão, o que foi associado à sua ação hidratante decorrente da ação dos lipossomas (KUMAR et al., 2016). Embora o uso do lipossoma em produtos tópicos seja amplamente conhecido, não há estudos que abordem seu uso para prevenção ou tratamento da radiodermatite.

Arsic e colaboradores (2011) avaliaram *in vitro* e *in vivo* uma formulação de lipossoma contendo apigenina e outra somente com a apigenina sem lipossoma. A apigenina foi extraída do extrato dos capítulos florais da camomila. Os resultados *in vitro* e *in vivo* demonstraram superioridade na atividade anti-inflamatória avaliada para a formulação de lipossoma contendo apigenina. Os autores realizaram, ainda, um estudo clínico piloto comparando um creme de lipossoma contendo apigenina e um creme contendo apigenina sem lipossoma para comparar a atividade anti-inflamatória em 19 pacientes com dermatite de contato. Na primeira e na segunda semana de uso, houve maior redução do eritema no grupo que utilizou o creme de lipossoma contendo apigenina. Jangde e colaboradores (2018) avaliaram um hidrogel composto de quercetina

com lipossoma para cicatrização de feridas *in vitro* e *in vivo*, no qual demonstraram aceleração do processo de cicatrização.

As propriedades farmacológicas da camomila tem sido amplamente estudadas em diferentes situações clínicas. O uso da camomila associada a lipossomas, nanotecnologias como nanoemulsões e sistemas com nanoestruturas vem sendo abordado em estudos recentes *in vitro*, que se propõem a melhorar suas propriedades terapêuticas, pela possibilidade da melhor permeação cutânea da camomila em produtos tópicos (DOGRU et al., 2017; SANTOS et al., 2019).

### **1.5 Justificativa**

Levando em consideração os benefícios, a ação satisfatória referida pelos usuários e a eficácia da camomila e do gel lipossomal reportada em ensaios clínicos envolvendo alterações cutâneas, bem como a necessidade de redução da incidência e da gravidade da radiodermatite, foi realizado um estudo para comparar os compostos, a saber, gel lipossomal com extrato de camomila (gel lipossomal de camomila) e gel lipossomal, em concomitância ao início da radioterapia em pacientes com câncer de mama e com câncer de cabeça e pescoço, tendo em vista que são os tipos de câncer cujas áreas de irradiação possuem maior ocorrência de radiodermatite.

## **Capítulo 2**

COMPARAÇÃO DO GEL LIPOSSOMAL COM E SEM CAMOMILA NA  
PREVENÇÃO DA RADIODERMATITE AGUDA EM PACIENTES COM CÂNCER  
DE MAMA: ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO

---

Neste capítulo serão apresentados dados referentes ao ensaio clínico aleatorizado comparando dois géis para prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de mama.

## 2.1 OBJETIVOS

### 2.1.1 Objetivo Geral

Comparar o efeito do uso do gel lipossomal com e sem adição de extrato de camomila para a prevenção de radiodermatite aguda em participantes com câncer de mama submetidos à radioterapia.

### 2.1.2 Objetivos Específicos

Comparar a eficácia do gel lipossomal com e sem adição de extrato de camomila na ocorrência de descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global em participantes com câncer de mama submetidos à radioterapia;

Comparar a eficácia do gel lipossomal com e sem adição de extrato de camomila no retardo da dose acumulada de radiação ionizante no primeiro sinal de descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global em participantes com câncer de mama submetidos à radioterapia;

Comparar os sintomas autorreferidos da radiodermatite na região irradiada referidas em participantes com câncer de mama submetidos à radioterapia, em uso do gel lipossomal com e sem adição de extrato de camomila.

## 2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.2.1 Desenho e local de realização

Este estudo é um ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, reportado de acordo com o checklist *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) – Anexo A, realizado entre maio de 2019 e maio de 2021, no setor de radioterapia da Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Universitário de Brasília (UNACON/HUB), Brasil.

### 2.2.2 Participantes

Este estudo tem como população-alvo mulheres com diagnóstico de câncer de mama submetidas à radioterapia, tratadas na UNACON/HUB.

Para a seleção das participantes foram empregados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### *Critérios de inclusão*

Mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama, que estavam sendo submetidas à radioterapia pela primeira vez, e que apresentavam pele íntegra na área de irradiação antes do início das sessões de radioterapia.

#### *Critérios de exclusão*

Mulheres que apresentavam história de hipersensibilidade ou reação adversa à camomila ou qualquer planta da família Asteraceae ou Compositae.

### 2.2.3 Recrutamento e intervenções

Mulheres com câncer de mama agendadas para receber sua primeira sessão de radioterapia foram convidadas a participar do estudo por uma das pesquisadoras. Os critérios de inclusão foram verificados e o estudo foi explicado individualmente a cada participante elegível. As pacientes que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e a autorização para uso de sua imagem.

As mulheres foram aleatorizadas para os grupos gel lipossomal de camomila (extrato glicólico de camomila concentração 8,35% + gel base veículo + lipossoma) ou gel lipossomal (gel base veículo + lipossoma). Uma lista de sequência aleatória foi criada usando a aleatorização em blocos e as alocações foram inseridas em envelopes opacos, numerados e lacrados. No momento da aleatorização de cada participante, a pesquisadora abriu o próximo envelope numerado e alocou o participante ao grupo A ou B, que foram os codinomes utilizados para cada tipo de gel, permitindo assim a alocação cega dos participantes.

Os dois géis foram produzidos por uma farmácia de manipulação privada e rotulados em A ou B de acordo com um código mantido pela farmácia. Os géis foram entregues à pesquisadora em embalagens opacas, cada uma contendo 90 g de gel, com etiqueta identificada como produto A ou produto B (sem especificar qual continha cada tipo de gel), prazo de validade (ambos tinham validade de 4 meses) e nome do farmacêutico, conforme figura 2. A farmácia seguiu procedimentos padronizados e tinha um controle rigoroso da qualidade de seus produtos. Os géis possuem leve diferença de cor (perceptível apenas quando comparados lado a lado), mesma textura e não possuem cheiro, conforme figura 3. Assim, a pesquisadora que entregou o gel, as pesquisadoras que realizaram as avaliações das pacientes e as próprias pacientes desconheciam qual gel estava na embalagem.

Figura 2 – Embalagens dos produtos do ensaio clínico. Brasília, DF, Brasil, 2023.

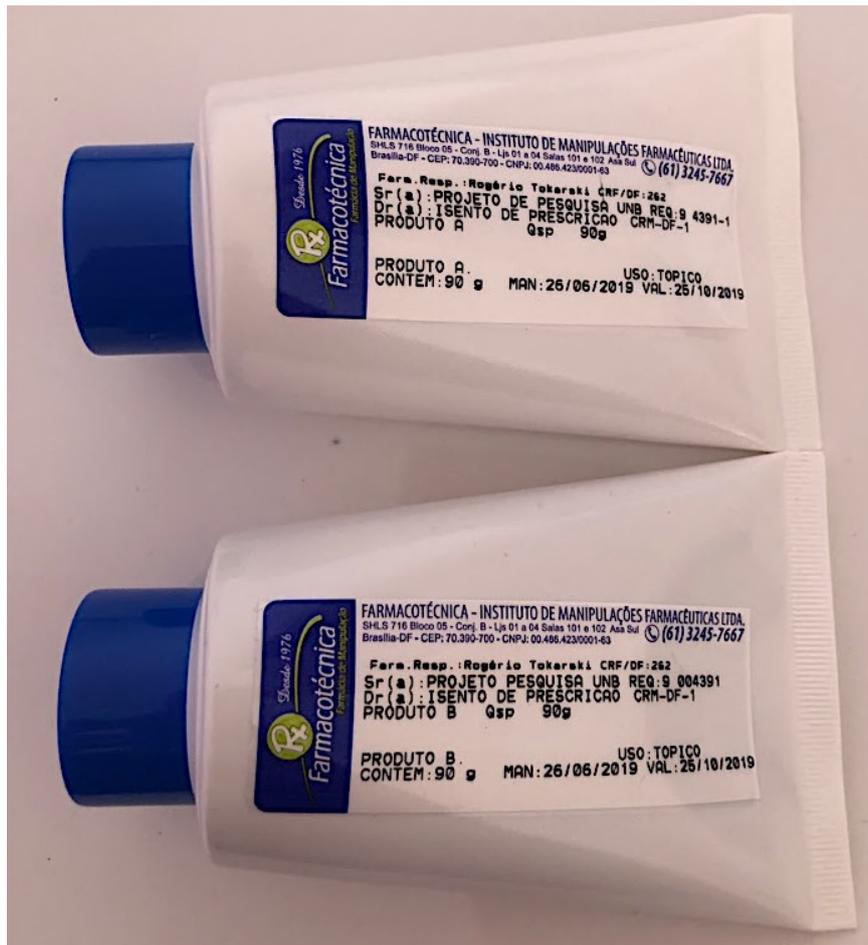


Figura 3 – Gel lipossomal e gel lipossomal de camomila. Brasília, DF, Brasil, 2023.



#### **2.2.4 Tamanho da amostra**

Por ser o primeiro estudo usando gel lipossomal de camomila ou gel lipossomal, não tivemos uma estimativa da eficácia das intervenções para o cálculo do tamanho da amostra. No entanto, um estudo observacional prévio realizado no mesmo hospital mostrou que 34% das pacientes com câncer de mama que utilizaram os cuidados usuais da instituição desenvolveram descamação seca (nosso desfecho principal) durante a radioterapia (BONTEMPO et al., 2021). Como o gel lipossomal é apenas um veículo de agentes ativos e não um agente em si, seria de se esperar que o percentual de participantes que desenvolvessem descamação seca nesse grupo fosse semelhante ao observado no estudo citado acima.

Inicialmente, considerando o número de mulheres atendidas no setor de radioterapia e o período para o desenvolvimento do estudo, foi estabelecido o número amostral de 100 mulheres. Se 50 mulheres fossem incluídas em cada grupo e assumíssemos que a proporção de indivíduos no grupo de gel lipossomal que desenvolvessem descamação seca seria de 0,34 (igual ao grupo do cuidado usual institucional), com nível de significância de 0,05 e poder estatístico de 0,80, usando o teste de proporções, poderíamos detectar uma proporção de 0,09 ou menor no grupo do gel lipossomal de camomila. Isso significa que, para detectar a diferença, o gel lipossomal de camomila teria que ter uma redução absoluta na proporção de pelo menos 0,25. Reconhecemos que essa diferença é bastante alta e que havia a possibilidade de que o estudo fosse insuficiente para uma diferença menor do que 0,25. No entanto, como este é o primeiro estudo comparando os dois géis, os resultados ainda são importantes e podem ser usados para orientar estudos futuros. Os cálculos do tamanho da amostra foram realizados no Stata® Statistical Software (StataCorp LLC, Texas USA), versão 15 para Mac.

#### **2.2.5 Acompanhamento**

As participantes receberam instruções verbais e escritas elaboradas por pesquisadores do grupo de pesquisa Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa Aplicada à Prática Clínica em Oncologia (LIONCO) (CRUZ; FARIA; REIS, 2020) sobre o autocuidado da área irradiada (cuidado usual institucional). Adicionalmente, as participantes receberam um sabonete neutro (Dove®) e o gel específico ao qual foram

alocados aleatoriamente. As participantes de ambos os grupos foram orientadas a aplicar o gel de forma tópica, duas vezes ao dia, na pele da área irradiada, durante todo o período da radioterapia. As participantes foram orientadas a não aplicar o produto antes da sessão da radioterapia, devido às evidências de que resíduos de produtos tópicos podem aumentar a dose de radiação na superfície da pele, conhecido como efeito *bolus* (BIECK; PHILLIPS, 2010).

As participantes receberam radioterapia hipofracionada ou de fracionamento convencional de acordo com seu plano de prescrição. A radioterapia foi administrada com 6 MV ou combinação de fótons de 6 MV e 10 MV, utilizando a mesma qualidade na técnica do planejamento para todos os participantes. Foi utilizado um acelerador linear modelo Varian® Clinax CX (Palo Alto, CA, EUA) ou modelo Siemens® Primus (Concord, CA, EUA), usando um design 3D-CRT, sem uso de *bolus*.

As participantes foram avaliadas pelas pesquisadoras a cada sessão de radioterapia, com instrumento construído para esse fim, conforme apêndices A e C. A primeira avaliação foi realizada na primeira sessão de radioterapia com avaliações subsequentes que perduraram até o término das sessões. Para documentar a avaliação durante as sessões de radioterapia, foram realizadas fotografias das regiões mamárias das participantes. As fotografias foram realizadas em uma sala nas mesmas condições, utilizando o mesmo material (câmera: celular - modelo ZenFone Max Shot), cor de fundo, distância do paciente à câmera (30 cm) e iluminação, conforme figura 4.

Figura 4 – Local e materiais utilizados nas fotografias. Brasília, DF, Brasil, 2023.



As fotografias foram realizadas a cada cinco sessões de radioterapia, caso a participante autorizasse. Quando houve a ocorrência de um desfecho em uma outra sessão, também foram realizadas fotografias para documentação do desfecho. As regiões mamárias fotografadas foram: região frontal da mama, axilar, supraclavicular, e sulco inframamário, conforme mostra a figura 5.

Figura 5 – Posicionamento das participantes com câncer de mama nas fotografias. Brasília, DF, Brasil, 2023.

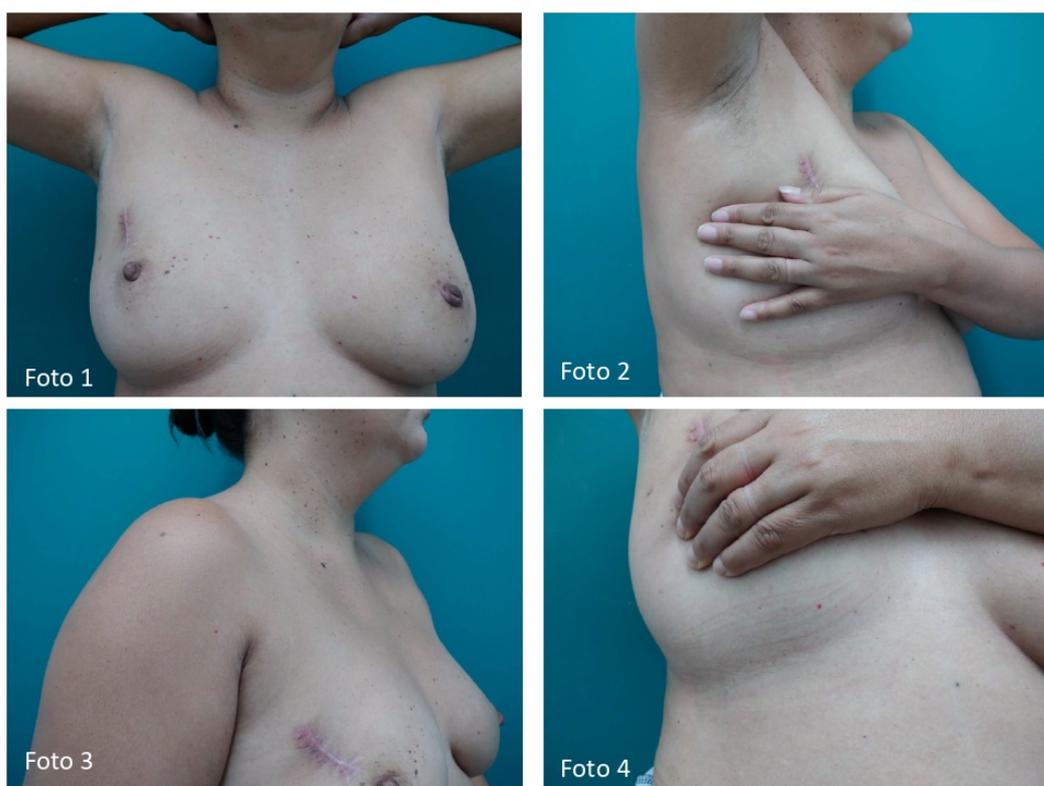


Foto 1: Região frontal - as duas mamas com os braços atrás da cabeça.

Foto 2: Região axilar lateral 45° (do lado irradiado) - com a cabeça, tronco e pernas alinhados a 45° e com o braço do lado afetado atrás da cabeça e a outra mão levantando a mama.

Foto 3: Região supraclavicular (do lado irradiado) - com a cabeça, tronco e pernas alinhados a 45° e com os braços estendidos ao longo do corpo e o rosto lateralizado do lado oposto.

Foto 4: Região de sulco mamário (do lado irradiado) - mão do lado afetado atrás da cabeça e com a outra mão suspendendo a mama.

### **2.2.6 Desfechos**

O desfecho primário foi a ocorrência de descamação seca (sim ou não) durante a radioterapia. A graduação da radiodermatite foi avaliada a cada sessão de radioterapia pela escala Graduação da Radiodermatite Aguda (GRAL), desenvolvida pelo grupo LIONCO (BONTEMPO, 2022). A escala identifica os graus: 0 (sem alteração), 1 (hiperpigmentação), 2 (eritema), 3 (ressecamento da pele), 4 (descamação seca localizada em um ou mais pontos separados), 5 (descamação seca disseminada em um ou mais pontos em contiguidade), 6 (descamação úmida localizada e/ou em dobras), 7 (descamação úmida disseminada), 8 (sangramento e/ou ulceração) e 9 (Necrose). A escala GRAL classifica cada sinal da radiodermatite classificado em uma graduação, o que permite uma avaliação mais específica dos graus da radiodermatite do que outros instrumentos em uso, como o (HUANG et al., 2015; CTCAE, 2017). Esta escala foi validada por um dos membros do grupo de pesquisa LIONCO (manuscrito sob revisão).

Os desfechos secundários foram: a ocorrência de eritema (sim ou não), descamação úmida (sim ou não) e radiodermatite global (presença de qualquer sinal de radiodermatite, sim ou não), avaliados a cada sessão de radioterapia. A dose acumulada de radiação ionizante também foi avaliada na primeira ocorrência de descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global. Além disso, os sintomas autorreferidos pelos participantes foram registrados semanalmente, a saber: presença de calor local (sim ou não), presença de queimação (sim ou não), presença de prurido (sim ou não), presença de pele seca (sim ou não) e presença de dor (sim ou não).

Embora o desfecho primário tenha sido a descamação seca, o acompanhamento das participantes perdurou até o final das sessões de radioterapia, mesmo se o desfecho primário já tivesse ocorrido antes do término da radioterapia. As participantes que apresentaram descamação úmida (grau 6) interromperam o uso do gel recebido e foram acompanhadas até a melhora da pele.

### **2.2.7 Outras variáveis coletadas**

As variáveis sociodemográficas e clínicas coletadas foram: idade (em anos), fototipo segundo a escala de Fitzpatrick (FITZPATRICK, 1998) (I - pele branca, muito

sensível e queima facilmente; II - pele branca, sensível e queima facilmente; III - pele morena clara, sensibilidade normal e queima moderadamente; IV - pele morena moderada, sensibilidade normal e queima pouco; V - pele morena escura, insensível e queima raramente), tabagismo (nunca, descontinuou por mais de seis meses, descontinuou por menos de seis meses e atualmente), índice de massa corporal (IMC), tamanho do sutiã (pequeno, médio ou grande), presença de doença de pele (sim ou não), presença de diabetes mellitus (sim ou não), presença de hipotireoidismo (sim ou não), uso de estatinas (sim ou não), tipo de hormonioterapia concomitante, fracionamento da radioterapia (hipofracionamento ou fracionamento convencional), dose total (dose acumulada medida em Gray – Gy), dose fracionada (dose recebida por dia em cada sessão, medida em Gy) e número total de sessões, conforme Apêndice D.

### **2.2.8 Análises estatísticas**

A análise descritiva foi realizada para todas as variáveis. Para comparar as características sociodemográficas e clínicas dos dois grupos, utilizou-se o teste t para amostras independentes para idade média, dose média de radiação total, dose fracionada média e número médio de frações. O teste exato de Fisher foi usado para todas as outras variáveis.

Para comparar os grupos quanto à proporção de ocorrência de descamação seca (sim ou não), eritema (sim ou não), descamação úmida (sim ou não) e radiodermatite global (sim ou não), utilizamos o teste exato de Fisher e apresentamos a diferença de proporções com intervalo de confiança (IC) de 95%. Para comparar as médias dos grupos de dose acumulada no momento da ocorrência do evento (descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global) entre os grupos, usamos as curvas de Kaplan-Meier com dose cumulativa como variável de resposta e estimamos a dose mediana (quando não foi possível estimar a mediana devido a poucos eventos observados, relatamos a média) e usamos o teste log-rank (Mantel-Cox) para comparar as curvas de dose acumulada até ocorrência do evento. Definimos o nível de significância em 0,05 para todos os testes.

Para explorar as diferenças entre os grupos nas proporções de sintomas relatados pelas participantes, criamos uma figura de proporção de sintomas por semana. Os dados foram analisados no software *Statistical Package for Social Science* (IBM SPSS®, Endicott, New York, USA) versão 26.0 para Mac e RStudio.

## **2.2.9 Aspectos éticos**

### **2.2.9.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS), conforme preconiza a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, processo CAAE nº 04223118.0.0.0000.0030 (Anexo C).

O protocolo do estudo foi registrado no Registros Brasileiros de Ensaio Clínicos (REBEC), número identificador RBR-92cts3.

### **2.3.9.2 Consentimento**

Apenas as participantes que concordaram com a sua participação nesse estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice F) foram incluídas e fizeram parte desse estudo. Foram oferecidas as participantes todas as explicações e orientações pertinentes ao estudo. O termo de consentimento contém informações sobre o estudo, potenciais riscos e benefícios, participação voluntária e os direitos de saída da pesquisa e preservação do anonimato, além do contato da pesquisadora. As participantes do estudo também tiveram a opção de autorizar ou não o uso de sua imagem para documentação da área irradiada por meio do Termo de Autorização para Utilização de Imagem (Apêndice G).

## **2.2.10 Financiamento**

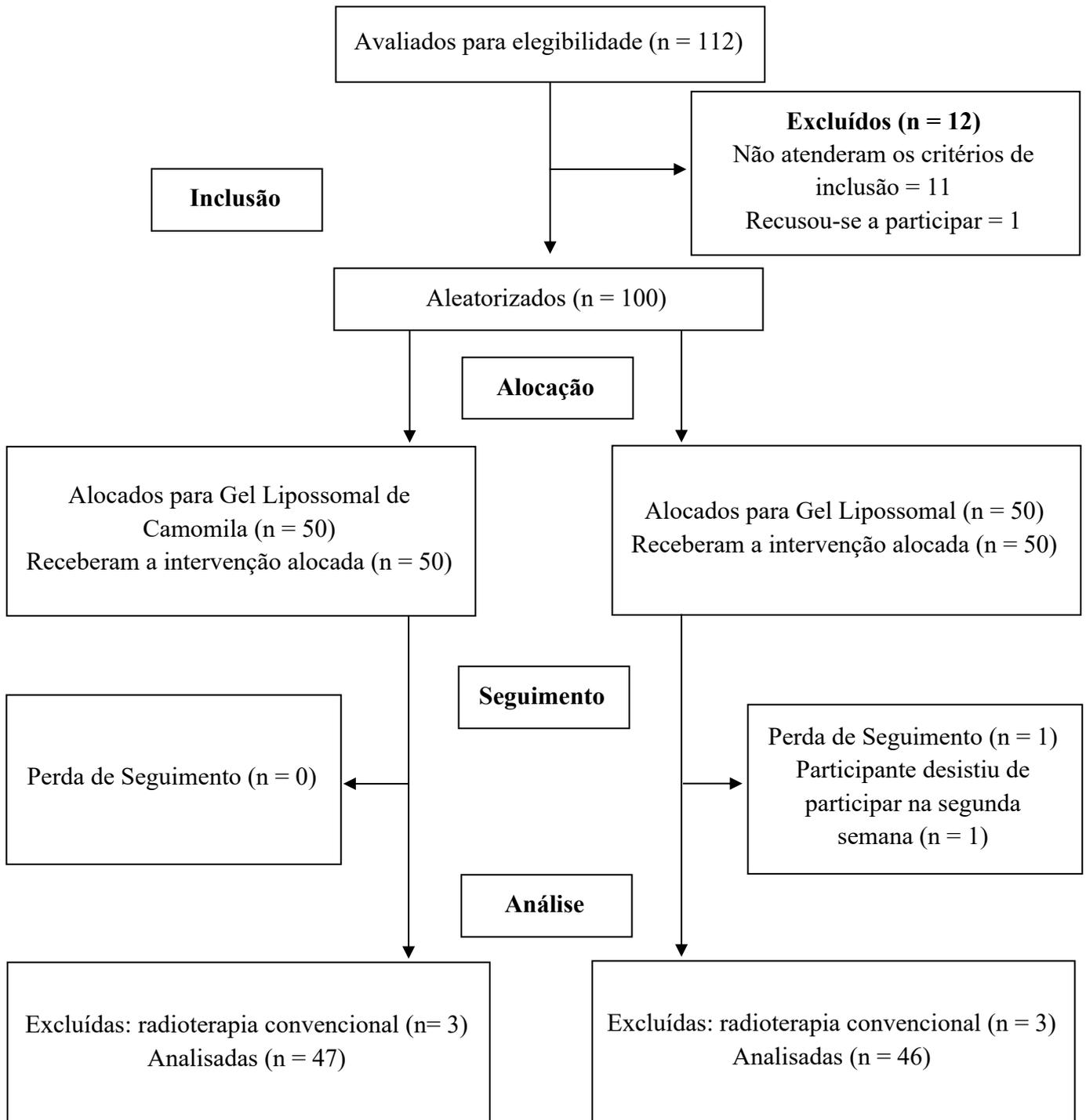
O estudo foi realizado com auxílios financeiros concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico (CNPq), Edital Universal CNPq 2016, processo número 432802/2016-9; pelo Decanato de Pós-Graduação da Universidade de Brasília (DPG/UnB) – Editais DPG nº 08/2019, nº 04/2021 e nº 01/2022; pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília (PPGENF/UnB) – Editais PPGENF nº 01/2020, nº 01/2021 e nº 01/2022; pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (PPGCS/UnB) - Edital nº 05/2022 e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio de bolsa concedida à pesquisadora principal. A pesquisa também foi realizada com apoio da Farmacotécnica Instituto de Manipulações Farmacêuticas para a manipulação dos produtos.

## 2.3 RESULTADOS

Foram avaliados para elegibilidade 112 pacientes com câncer de mama, conforme Fluxograma 1. Onze participantes não atenderam aos critérios de elegibilidade e uma participante se recusou a participar. Das 100 participantes incluídas e aleatorizadas, uma desistiu de participar na segunda semana por não querer utilizar o produto.

Ao final do estudo, a maioria das participantes (n=93) haviam realizado radioterapia hipofracionada e apenas 7 haviam realizado a radioterapia de fracionamento convencional (3 no grupo do gel lipossomal de camomila e 4 no grupo do no gel lipossomal). Como a dose cumulativa ao longo das sessões aumentam em taxas diferentes para os dois tipos de fracionamento e a dose cumulativa está associada à ocorrência de radiodermatite, optamos por realizar a análise por tipo de fracionamento de radiação. A análise dos dados foi realizada para o grupo maior que recebeu radioterapia hipofracionada. Devido a quantidade de participantes que receberam radioterapia convencional (n=7) foi realizado apenas a análise descritiva dos resultados dessas participantes. O fluxograma 1 mostra o fluxograma CONSORT para o estudo clínico aleatorizado.

Fluxograma 1 – Fluxograma CONSORT das participantes com câncer de mama. Brasília, DF, Brasil, 2023.



A Tabela 1 mostra a distribuição das características demográficas e clínicas das participantes com câncer de mama submetidas à radioterapia hipofracionada por grupo de intervenção. Foram encontradas diferenças estatísticas entre os dois grupos apenas para a característica de idade (56 anos [DP = 13] para o grupo lipossomal de camomila e 50 anos [DP = 11] para o grupo lipossomal), mas que devido à aleatorização e ao tamanho da amostra pode ser atribuído ao acaso. A maioria das participantes foi classificada com fototipo III de Fitzpatrick (pele morena clara, sensibilidade normal e queima moderadamente) e sem histórico de tabagismo. A maioria das participantes foi classificada com sobrepeso e utilizavam tamanho de sutiã  $\geq$  G. Apenas cinco participantes relataram doenças de pele: uma tinha psoríase, uma tinha vitiligo e três tinham dermatite atópica. Apenas seis indivíduos relataram ter diabetes mellitus do grupo do gel lipossomal de camomila e doze do grupo do gel lipossomal. O hipotireoidismo foi relatado por duas participantes do grupo do gel lipossomal de camomila. Mais da metade das participantes de ambos os grupos realizavam terapia hormonal concomitante (tamoxifeno ou inibidores da aromatase). Dose total, dose fracionada e número total de sessões não diferiram significativamente entre os dois grupos. Esses resultados mostraram que os grupos foram relativamente homogêneos para as duas intervenções, reduzindo o risco de viés entre os grupos de intervenção.

Tabela 1 – Características das participantes com câncer de mama por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.

<b>Características</b>	<b>Gel Lipossomal de Camomila (n=47)</b>	<b>Gel Lipossomal (n=46)</b>	<b>p-valor*</b>
<b>Idade</b> , em anos, Média (DP)	56 (13)	50 (11)	0,02
Mediana (mín; max)	53 (37; 86)	49 (34; 81)	
<b>Fitzpatrick Fototipo</b> , n (%)			0,16
II	8 (17,0)	3 (6,5)	
III	27 (57,4)	22 (47,8)	
IV	10 (21,3)	18 (39,1)	
V	2 (4,3)	3 (6,5)	
<b>Tabagista</b> , n (%)			0,32
Nunca	35 (74,5)	32 (69,6)	
Descontinuado por mais de 6 meses	8 (17,0)	13 (28,3)	
Descontinuado por menos de 6 meses	1 (2,1)	0 (0,0)	
Atualmente tabagista	3 (6,4)	1 (2,2)	
<b>Índice de massa corporal</b> , n (%)			0,96
Normal $\geq 18,5$ a $< 24,9$	12 (25,5)	12 (26,1)	
Sobrepeso $\geq 25$ a $< 29,9$	21 (44,7)	19 (41,3)	
Obesidade $\geq 30,0$	14 (29,8)	15 (32,6)	
<b>Tamanho do sutiã</b> , n (%)			0,65
$\leq P$	6 (12,8)	3 (6,5)	
M	16 (34,0)	16 (34,8)	
$\geq G$	25 (53,2)	27 (58,7)	
<b>Doença de pele</b> , n (%)	3 (6,4)	2 (4,3)	>0,99
<b>Diabetes mellitus</b> , n (%)	6 (12,8)	10 (21,7)	0,28
<b>Hipotireoidismo</b> , n (%)	2 (4,3)	0 (0,0)	0,50
<b>Uso de estatinas</b> , n (%)	9 (19,1)	6 (13,0)	0,57
<b>Hormonioterapia concomitante</b> , n (%)	27 (57,4)	28 (60,9)	0,83
<b>Dose Total (Gy)</b> , Média (DP)	43,8 (3,9)	43,2 (3,9)	0,46
<b>Dose Fracionada (Gy)</b> , Média (DP)	2,7 (0,04)	2,7 (0,02)	0,75
<b>Número total de sessões</b> , Média (DP)	16,4 (1,6)	16,2 (1,5)	0,47

\*p-valor oriundo do teste t de *Student* para média de idade, dose total, dose fracionada e quantidade de sessões, e teste Exato de Fisher para as outras variáveis. DP = Desvio Padrão; Gy = Grays.

A Tabela 2 mostra a proporção da ocorrência do desfecho primário (descamação seca) e secundários (eritema, descamação úmida e radiodermatite global) por grupo de intervenção das participantes com câncer de mama submetidas à radioterapia hipofracionada. Além disso, apresenta as respectivas doses médias (ou medianas) acumuladas de radiação ionizante na primeira ocorrência de cada desfecho e o p-valor para o log-rank para comparação das curvas de dose resposta usando o método Kaplan-Meier.

A descamação seca ocorreu em 4,3% das participantes do grupo gel lipossomal de camomila e em 8,7% do grupo gel lipossomal, mas não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,43$ ). Os dois grupos não apresentaram diferença significativa em dose acumulada-até-evento ( $p=0,48$ ) e a dose acumulada média de radiação ionizante na primeira ocorrência de descamação seca foi de 50,0 Gy no grupo gel lipossomal de camomila e 51,8 Gy no grupo gel lipossomal.

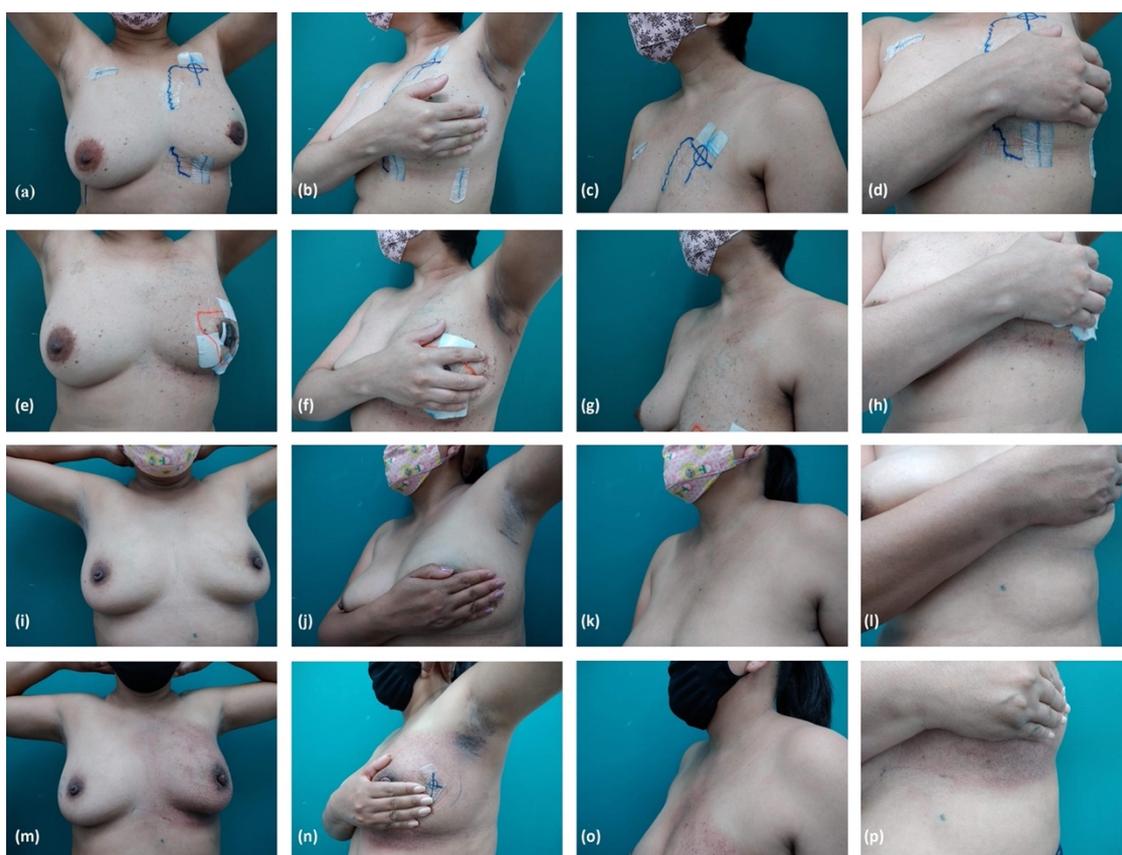
Na avaliação dos desfechos secundários, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes. O eritema ocorreu em proporções semelhantes no gel lipossomal de camomila e no grupo gel lipossomal (72,0% e 71,7%, respectivamente;  $p>0,99$ ), sem diferença na dose acumulada-até-evento ( $p=0,76$ ), com medianas de 37,4 Gy nos dois grupos. Não houve diferenças entre o grupo de gel lipossomal de camomila e o grupo de gel lipossomal na proporção de descamação úmida ou na dose acumulada média de sua primeira ocorrência (6,4% vs. 8,7% respectivamente [ $p=0,71$ ]; 49,8 Gy vs. 51,7 Gy respectivamente [ $p=0,41$ ]). A radiodermatite global ocorreu em 70,2% das participantes do grupo do gel lipossomal de camomila e em 73,9% do grupo gel lipossomal ( $p=0,82$ ). Não houve diferenças entre o grupo de gel lipossomal de camomila e o grupo de gel lipossomal na dose acumulada de primeira ocorrência da radiodermatite global (37,4 Gy para os dois grupos [ $p=0,64$ ]).

Tabela 2 – Proporção e dose acumulada na ocorrência de descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global nas participantes com câncer de mama por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.

<b>Desfechos</b>	<b>Gel Lipossomal de Camomila (n=47)</b>	<b>Gel Lipossomal (n = 46)</b>	<b>p-valor *</b>	<b>Diferença (95% IC)</b>
<b>Desfecho primário</b>				
<b>Descamação seca, n (%)</b>	2 (4,3)	4 (8,7)	0,43	-4.4 (-16,6; 7,7)
<b>Desfechos secundários</b>				
Dose Gy na descamação seca, Média (EP)	50,0 (0,30)	51,8 (0,93)	0,48	
<b>Eritema, n (%)</b>	33 (70,2)	33 (71,7)	$>0,99$	-1.5 (-21,5;18,4)
Dose Gy, Mediana (EP)	37,4 (0,83)	37,4 (1,72)	0,76	
<b>Descamação úmida, n (%)</b>	3 (6,4)	4 (8,7)	0,71	-2.3 (-12,3; 7,9)
Dose Gy, Média (EP)	49,8 (0,36)	51,7 (0,68)	0,41	
<b>Radiodermatite Global, n (%)</b>	33 (70,2)	34 (73,9)	0,82	-3.7 (-24,1;16,7)
Dose Gy, Mediana (EP)	37,4 (0,83)	37,4 (1,72)	0,64	

\*p-valor oriundo do teste Exato de Fisher para as proporções e a diferença de proporção do log rank teste (Mantel-Cox) para diferença de dose cumulativa no momento da ocorrência do primeiro evento. Quando a dose cumulativa mediana não pôde ser estimada devido aos poucos eventos observados, a dose média foi relatada. EP: Erro Padrão Estimado; IC: Intervalo de Confiança.

Figura 6 – Acompanhamento da pele de duas participantes, antes da radioterapia (painéis a-d em uso de gel lipossomal de camomila; i-l em uso de gel lipossomal) e no final do acompanhamento (painéis e-h em uso de gel lipossomal de camomila; m-p em uso do gel lipossomal). Brasília, DF, Brasil, 2023.



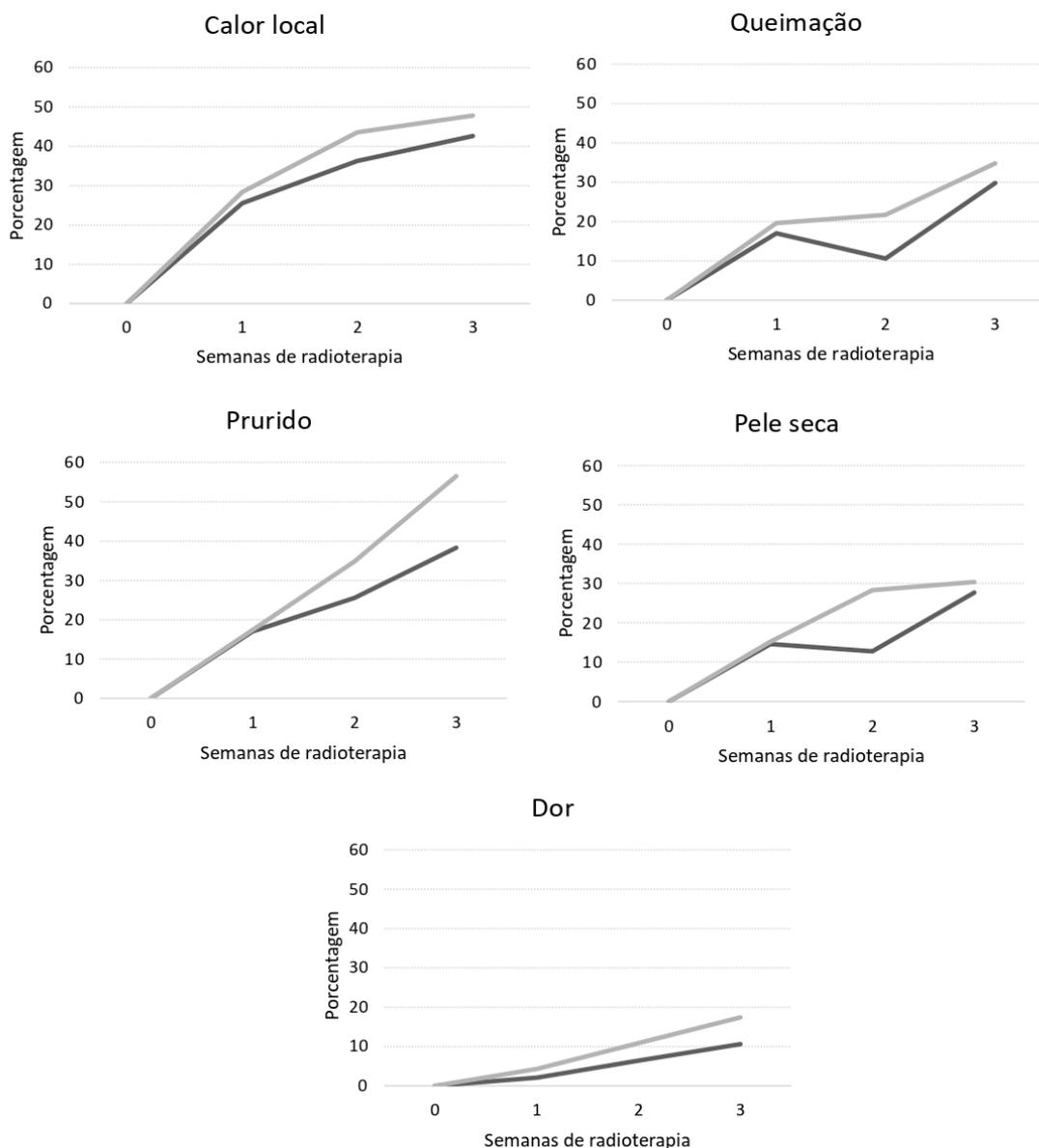
Ao avaliar clinicamente as participantes durante o tratamento, notamos que, mesmo quando uma mulher desenvolveu descamação seca, a aparência parece ser pior para aquelas no grupo do gel lipossomal. Para ilustrar nosso ponto, escolhemos fotos de duas participantes que apresentavam características clínicas e fracionamento de radioterapia semelhantes, ambas com presença de eritema e descamação seca. Na Figura 6, as duas primeiras fileiras horizontais pertencem a uma participante do grupo de gel lipossomal de camomila antes da intervenção (painéis a-d) e no final do acompanhamento

(painéis e-h). Da mesma forma, as duas fileiras inferiores horizontais são fotos de uma participante do grupo do gel lipossomal (painéis i-l para antes da intervenção e m-p para final do acompanhamento). Os painéis m-p mostram a radiodermatite visualmente pior do que os apresentados nos painéis e-h.

Para explorar as diferenças de sintomas devido à radioterapia, apresentamos na figura 7 as porcentagens de participantes que autorreferiram presença de sintomas (sim ou não) por grupo, avaliadas semanalmente sobre o número de sessões prescritas para cada participante. A terceira semana corresponde ao término da radioterapia para as participantes submetidas à radioterapia hipofracionada. As porcentagens foram calculadas sobre o número de indivíduos que receberam radioterapia em uma determinada semana. Não houve perdas de pacientes durante o acompanhamento.

A cada semana houve uma proporção menor de sintomas relatados no grupo gel de camomila em comparação ao grupo gel lipossomal, mas não foram demonstradas diferenças estatisticamente significantes. No final da terceira semana, as proporções reportadas para o gel lipossomal de camomila vs. gel lipossomal foram: 42,6% vs. 47,8% ( $p=0,68$ ) para calor local; 29,8% vs. 34,8% ( $p=0,67$ ) para queimação; 38,3 % vs. 56,5 % ( $p=0,10$ ) para prurido; 27,7% vs. 30,4% ( $p=0,82$ ) para pele seca; e 10,6% vs. 17,4% ( $p=0,39$ ) para dor.

Figura 7 – Porcentagem das participantes com câncer de mama que autorreferiram calor local, queimação, prurido, pele seca e dor por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.



Linha preta: Gel lipossomal de camomila

Linha cinza: Gel lipossomal

Dentre as participantes que receberam fracionamento convencional da radioterapia (n=7), uma participante do grupo do gel lipossomal desistiu de participar do estudo na segunda semana de radioterapia. As outras 6 participantes (n=3 do grupo gel lipossomal de camomila e n=3 do grupo gel lipossomal) foram acompanhadas até o

término das sessões. Em relação as características sociodemográficas e clínicas, as participantes do grupo do gel lipossomal de camomila tinham idades de 47 anos a 62 anos e as participantes do grupo gel lipossomal de 35 anos a 71 anos. Apenas uma participante do grupo do gel lipossomal utilizava tamanho G de sutiã, as demais usavam tamanho M. Em relação ao fracionamento da radioterapia, as 6 participantes receberam 50 Gy de dose total em 25 sessões. A descamação seca ocorreu em uma participante do grupo do gel lipossomal de camomila com 50 Gy de dose acumulada e em duas participantes do grupo do gel lipossomal com 44 Gy e 50 Gy de dose acumulada. A radiodermatite global e o eritema ocorreram nas 6 participantes, com doses de 20 Gy a 42 Gy no grupo do gel lipossomal de camomila e de 6 Gy a 42 Gy no grupo do gel lipossomal. As 6 participantes não apresentaram descamação úmida. Em relação aos sintomas relatados na última semana de radioterapia, cinco participantes relataram calor local e uma participante do grupo do gel lipossomal de camomila não apresentava o sintoma. Quatro participantes relataram queimação e prurido, sendo duas de cada grupo. A sensação de pele seca não foi relatada por duas participantes do grupo do gel lipossomal de camomila, as outras quatro apresentaram o sintoma. Nenhuma participante relatou presença de dor.

## 2.4 DISCUSSÃO

Neste estudo, não houve diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos desfechos primário ou secundários ao comparar o gel lipossomal de camomila com o gel lipossomal nas participantes com câncer de mama. Para o desfecho primário, a descamação seca ocorreu em 4% no grupo que utilizou gel lipossomal de camomila (com dose acumulada média de 50,0 Gy) e 9% no grupo gel lipossomal (com dose acumulada média de 51,8 Gy). Ambos os valores são muito inferiores aos observados por Bontempo e colaboradores (2021) na mesma população e instituição deste estudo, no qual os autores relataram descamação seca em 34% dos indivíduos que utilizaram cuidado usual institucional para prevenir a radiodermatite global.

A descamação seca ocorre devido à inflamação local que resulta na perda da barreira cutânea (NAJAFI et al., 2018). De acordo com a literatura, a descamação seca pode ocorrer com uma dose média de 20 Gy de radiação ionizante, e a descamação úmida pode ocorrer quando a dose acumulada média na pele atingir 40 Gy ou mais em pacientes com câncer (IACOVELLI et al., 2020). Neste ensaio clínico, as doses médias acumuladas na primeira ocorrência de descamação seca foram bem superiores em ambos os géis, demonstrando um retardo na ocorrência de mais de 30 Gy quando comparado à valores relatados na literatura. Considerando uma média de 2,6 Gy de dose fracionada, o retardo corresponderia a aproximadamente 12 sessões livres da ocorrência de descamação seca em relação à literatura. Novamente, ambos os grupos em nosso estudo tiveram retardo semelhante e não mostraram diferença estatística. Apesar da pequena amostra no estudo das participantes de fracionamento convencional, ambos os grupos apresentaram melhores resultados descritivos, comparados aos relatados na literatura.

Não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre os dois géis para radiodermatite global, eritema e descamação úmida. Observamos 70% de radiodermatite global no gel lipossomal de camomila e 74% no gel lipossomal, ambos bem abaixo dos 98% observados por Bontempo e colaboradores (2021). Na análise exploratória, também observamos que uma proporção menor de indivíduos relatou sintomas na área irradiada no grupo gel lipossomal de camomila do que no grupo lipossomal. Ambos os grupos em nosso estudo relataram proporções de sintomas muito menores do que as observadas por Behroozian e colaboradores (2021). Os autores relataram 83% de prurido e 89% de dor na região da mama. A maior proporção desses sintomas em nosso estudo ocorreu na

semana 3, com 38,8% de prurido no grupo gel lipossomal de camomila e 56,5% no grupo gel lipossomal.

Uma *overview* recente que avaliou revisões sistemáticas de intervenções para prevenção ou tratamento da radiodermatite em pacientes com câncer de mama mostrou que as evidências para apoiar alguma intervenção são limitadas (KONDZIOLKA; WILCZYNSKI, 2021) e pesquisas que testem evidências para prevenção e tratamento da radiodermatite ainda são necessárias. Além disso, os sintomas relatados pelo paciente, incluindo prurido e dor, e o custo para o paciente e/ou instituição são questões importantes que precisam ser abordadas (GOSELIN et al., 2021). A *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) (WONG et al., 2013) e a *Oncology Nursing Society* (ONS) (GOSELIN et al., 2021) publicaram diretrizes para o manejo de radiodermatite aguda para pacientes com câncer. No entanto, ainda não há consenso na literatura sobre a intervenção mais eficaz. As diretrizes da MASCC foram consistentes em não recomendar Aloe vera tópica para radiodermatite, embora as diretrizes da ONS a recomendem. As diretrizes da ONS recomendam cremes esteroides tópicos e curativos semipermeáveis para o manejo da radiodermatite, e as diretrizes da MASCC concluem que não há evidências suficientes para apoiar uma recomendação a favor ou contra cremes esteroides tópicos e curativos semipermeáveis (WONG et al., 2013; GOSELIN et al., 2021). Ressalta-se que as recomendações das diretrizes não são específicas para pacientes com câncer de mama. Assim, ainda são necessários estudos que investiguem a prevenção da radiodermatite em pacientes com câncer de mama.

Em nosso estudo, as participantes parecem ter respondido ao gel lipossomal, embora isso não fosse esperado, uma vez que o gel lipossomal é considerado um veículo para realizar algum efeito na pele. Embora tenha uma ação hidratante, o gel lipossomal não é uma substância ativa em si.

A administração de um produto tópico é limitada pela baixa permeabilidade das substâncias do produto nas camadas da pele, exigindo aplicações recorrentes e, às vezes, em doses maiores. Os lipossomas são alternativas para melhor permeação cutânea e eficácia das substâncias ativas (GANESAN; CHOI, 2016; SANTOS et al., 2019). A formulação em gel lipossomal foi escolhida para este estudo por permitir fácil aplicação e remoção do produto da pele. Além disso, a literatura mostra que o gel promove sensação de refrescância após a aplicação (MAYBA; GOODERHAN, 2018). Atualmente, embora não haja evidências científicas do uso de lipossomas na prevenção ou tratamento da radiodermatite, exceto como veículos (STEFANELLI et al., 2014), seu uso em outras

doenças de pele tem demonstrado benefícios clínicos associados à sua ação hidratante (KUMAR et al., 2016; KOHAVI et al., 2017). Neste estudo, ambos os géis tinham lipossomas em sua composição, diferenciando-se apenas pela presença de camomila em um deles. Ambos os géis não possuem custo elevado, pois a camomila é uma planta medicinal amplamente cultivada, e o lipossoma é uma tecnologia de baixo custo.

A adição de camomila ao gel como intervenção ativa foi baseada na literatura. As propriedades farmacológicas da camomila têm sido estudadas em diferentes situações clínicas (SANTOS et al., 2019). Garbuio e colaboradores (2022) avaliaram a prevenção de radiodermatite em pacientes com câncer de mama utilizando uma formulação tópica contendo camomila, na qual observaram redução e retardo do eritema moderado e da descamação úmida. Neste ensaio clínico, o gel lipossomal de camomila apresentou maior retardo na ocorrência de descamação seca e úmida em relação ao gel lipossomal, embora não tenha havido diferenças estatísticas entre os grupos.

O desenvolvimento de graus mais graves de radiodermatite em pacientes com câncer de mama depende de múltiplos fatores, como a presença de tabagismo, IMC elevado, tamanho da mama grande e diabetes mellitus (RAMSEIER; FERREIRA; LEVENTHAL, 2020; GONULAL; GUZELOZ, 2021). O fracionamento da radioterapia também pode influenciar no desenvolvimento de radiodermatite aguda. O hipofracionamento apresenta menor toxicidade cutânea em todos os graus de radiodermatite em comparação ao fracionamento convencional (ANDRADE et al., 2019; GU et al., 2021; HICKELY; LEHMAN, 2021; JAMORA et al., 2022). Neste estudo analisamos somente mulheres que receberam radioterapia hipofracionada e foram equilibrados os demais fatores mencionados que poderiam contribuir para o desenvolvimento de radiodermatite. Os grupos desse estudo apresentaram idade média estatisticamente significativa, porém como não houve desvios do protocolo, essa diferença pode ser atribuída ao acaso.

Até onde sabemos, nosso estudo foi o primeiro a avaliar o uso de gel lipossomal contendo camomila comparado ao gel lipossomal para prevenir e retardar a ocorrência de descamação seca em pacientes com câncer de mama. O efeito observado do gel lipossomal por si só requer mais investigação. Os resultados não mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre as duas intervenções, porém, este estudo fornece informações que são cruciais para o desenho de um estudo confirmatório maior. Considerando o baixo custo dos géis, a fácil disponibilidade da camomila e os resultados aparentemente melhores de ambos os géis em comparação com a literatura, esta linha de

pesquisa deve continuar usando estes resultados como um trampolim para alcançar estudos mais robustos.

## 2.5 CONCLUSÃO

Não encontramos diferença estatística entre o gel lipossomal de camomila (na concentração de 8,35%) e o gel lipossomal na prevenção de radiodermatite em pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia. No entanto, em comparação com outros produtos testados e descritos na literatura, ambos os géis parecem apresentar resultados promissores para o manejo da radiodermatite. O tratamento com gel lipossomal de camomila apresentou resposta um pouco melhor quando comparado ao gel lipossomal, mas os resultados requerem estudos maiores para corroborar ou refutar nossos achados clínicos. Acreditamos que os géis possam ser mais eficazes devido ao seu efeito calmante sobre a pele, principalmente se associados a compostos anti-inflamatórios (como a camomila) e uma melhor permeabilidade da pele (como os lipossomas). Este estudo fornece evidências científicas promissoras para os lipossomas, que devem ser investigados em futuros estudos de prevenção da radiodermatite.

## **Capítulo 3**

COMPARAÇÃO DO GEL LIPOSSOMAL COM E SEM CAMOMILA NA  
PREVENÇÃO DA RADIODERMATITE AGUDA EM PACIENTES COM CÂNCER  
DE CABEÇA E PESCOÇO: ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO

---

Neste capítulo serão apresentados dados referentes ao ensaio clínico aleatorizado comparando dois géis para prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

### 3.1 OBJETIVOS

#### 3.1.1 Objetivo Geral

Comparar o efeito do uso do gel lipossomal com e sem adição de extrato de camomila para a prevenção de radiodermatite aguda em participantes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.

#### 3.1.2 Objetivos Específicos

Comparar a eficácia do gel lipossomal com e sem adição de extrato de camomila na ocorrência de descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global em participantes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia;

Comparar a eficácia do gel lipossomal com e sem adição de extrato de camomila no retardo da dose acumulada de radiação ionizante no primeiro sinal de descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global em participantes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia;

Comparar os sintomas autorreferidos da radiodermatite na região irradiada referidos pelos participantes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, em uso do gel lipossomal com e sem adição de extrato de camomila.

## 3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.2.1 Desenho e local de realização

Este é um ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, reportado de acordo com o checklist *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) – Anexo B, realizado entre maio de 2019 e maio de 2021, no setor de radioterapia da Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Universitário de Brasília (UNACON/HUB), Brasil.

### 3.2.2 Participantes

Este estudo tem como população-alvo indivíduos com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, tratados na UNACON/HUB.

Para a seleção foram empregados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### *Critérios de inclusão*

Pessoas com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço, que estavam sendo submetidos à radioterapia pela primeira vez, e que apresentavam pele íntegra na área de irradiação antes do início das sessões de radioterapia.

#### *Critérios de exclusão*

Pessoas que apresentavam história de hipersensibilidade ou reação adversa à camomila ou qualquer planta da família Asteraceae ou Compositae.

### 3.2.3 Recrutamento e intervenções

Os pacientes potencialmente elegíveis foram convidados a participarem do estudo por uma das pesquisadoras. Os critérios de inclusão foram verificados e o estudo foi explicado individualmente a cada participante. Os pacientes que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e a autorização para uso de sua imagem.

Os participantes foram aleatorizados para os grupos gel lipossomal de camomila (extrato glicólico de camomila concentração 8,35% + gel base veículo + lipossoma) ou

gel lipossomal (gel base veículo + lipossoma). A aleatorização foi realizada por uma lista de sequência aleatória e essa sequência foi inserida em envelopes opacos, numerados e lacrados, permitindo assim a alocação cega dos participantes. No momento da aleatorização de cada participante, a pesquisadora abriu o próximo envelope numerado e atribuiu o participante ao grupo A ou B.

Os dois géis foram produzidos por uma farmácia de manipulação privada e rotulados em A ou B de acordo com um código mantido pela farmácia. Os géis foram entregues à pesquisadora em embalagens opacas, cada uma contendo 90 g de gel, com etiqueta identificada como produto A ou produto B (sem especificar qual continha cada tipo de gel), prazo de validade (ambos tinham validade de 4 meses) e nome do farmacêutico, conforme Figura 2 e Figura 3 apresentadas no capítulo 1. A farmácia seguiu procedimentos padronizados e tinha um controle rigoroso da qualidade de seus produtos. Os géis possuem leve diferença de cor (perceptível apenas quando comparados lado a lado), mesma textura e não possuem cheiro. Assim, a pesquisadora que entregou o gel, as pesquisadoras que realizaram as avaliações das pacientes e os pacientes desconheciam qual gel estava na embalagem.

### **3.2.4 Tamanho da amostra**

Como este foi o primeiro estudo usando gel lipossomal de camomila ou gel lipossomal, não houve estimativas da eficácia dos géis para o cálculo do tamanho da amostra. Como o gel lipossomal é um veículo e não um agente ativo em si, esperava-se que o percentual de descamação seca nesse grupo fosse semelhante ao observado na realização do cuidado usual institucional. Um estudo na mesma instituição mostrou que 85% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em uso do cuidado usual institucional (uso de sabonete neutro) desenvolveram descamação seca (Bontempo et al., 2021).

Além disso, houve limitação de tempo e o tamanho máximo da amostra alcançável durante o período do estudo, que foi de 60 participantes. Supondo que o grupo do gel lipossomal teria uma proporção de descamação seca de 0,85, tamanho amostral de 60 (30 em cada grupo), nível de significância de 0,05 e poder estatístico de 0,80, precisaríamos observar uma diminuição de pelo menos 0,33 na proporção para poder detectar uma diferença estatística entre os dois grupos. Como essa proporção é alta e provavelmente não seria possível alcançá-la, este estudo deve ser considerado como preliminar e exploratório, e pode ser usado para delinear estudos futuros com poder estatístico

suficiente para um estudo confirmatório. Os cálculos do tamanho da amostra foram realizados utilizando Stata® Statistical Software (StataCorp LLC, Texas USA), versão 15 para Mac.

### **3.2.5 Acompanhamento**

Os indivíduos receberam instruções verbais e escritas sobre o autocuidado da área irradiada (CRUZ et al., 2016; CRUZ et al., 2017), um sabonete neutro (Dove®) e o gel correspondente ao grupo no qual foi alocado. Durante a radioterapia, os participantes foram orientados a aplicar o gel atribuído topicamente na pele da área irradiada o gel recebido, duas vezes ao dia e não aplicar o produto antes da sessão da radioterapia.

Os participantes receberam radioterapia de acordo com seu plano de prescrição (60 a 70 Gy). A radioterapia foi administrada com 6 MV ou combinação de fótons de 6 MV e 10 MV, com acelerador linear modelo Varian® Clinax CX (Palo Alto, CA, EUA) ou modelo Siemens® Primus (Concord, CA, EUA), usando 3D-CRT.

Os participantes foram avaliados pelas pesquisadoras a cada sessão de radioterapia, com instrumento construído para esse fim, conforme apêndices B e C. A primeira avaliação foi na primeira sessão de radioterapia com avaliações subsequentes até o término das sessões de radioterapia. Para documentar a avaliação durante as sessões de radioterapia, foram realizadas fotografias das regiões irradiadas dos participantes. As fotografias foram realizadas em uma sala nas mesmas condições, utilizando o mesmo material (câmera: celular - modelo ZenFone Max Shot), cor de fundo, distância do paciente à câmera (30 cm) e iluminação, conforme figura 4 apresentada no capítulo 2.

As fotografias foram realizadas a cada cinco sessões de radioterapia, caso o participante autorizasse. Quando houve a ocorrência de um desfecho em uma outra sessão, também foram realizadas fotografias para documentação do desfecho. As regiões fotografadas foram (região cervical frontal, região cervical direita, e região cervical esquerda), conforme figura 8.

Figura 8 – Posicionamento dos participantes com câncer de cabeça e pescoço nas fotografias. Brasília, DF, Brasil, 2023.



Foto 1: Região frontal - com a cabeça levemente estendida para trás.

Foto 2: Região cervical direita - perfil lateral direito, com a cabeça ereta.

Foto 3: Região cervical esquerda - perfil lateral esquerdo, com a cabeça ereta.

### 3.2.6 Desfechos

O desfecho primário foi a ocorrência de descamação seca (sim ou não) durante a radioterapia. A graduação foi avaliada a cada sessão de radioterapia pela escala Graduação da Radiodermatite Aguda (GRAL), desenvolvida pelo grupo LIONCO (BONTEMPO, 2022). A escala define os seguintes graus: 0 (sem alteração), 1 (hiperpigmentação), 2 (eritema), 3 (ressecamento da pele), 4 (descamação seca localizada em um ou mais pontos separados), 5 (descamação seca disseminada em um ou mais pontos em contiguidade), 6 (descamação úmida localizada e/ou em dobras), 7 (descamação úmida disseminada), 8 (sangramento e/ou ulceração) e 9 (Necrose). A escala GRAL contém cada sinal da radiodermatite classificado em uma graduação, o que permite

uma avaliação mais específica dos graus da radiodermatite. Esta escala foi validada por um dos membros do grupo de pesquisa LIONCO (manuscrito sob revisão).

Os desfechos secundários foram a ocorrência de eritema (sim ou não), descamação úmida (sim ou não) e radiodermatite global (presença de qualquer sinal de radiodermatite, sim ou não), avaliados a cada sessão de radioterapia. A dose acumulada de radiação ionizante também foi avaliada na primeira ocorrência de descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global. Além disso, os sintomas autorreferidos pelos participantes foram registrados semanalmente, a saber: presença de calor local (sim ou não), presença de queimação (sim ou não), presença de prurido (sim ou não), presença de pele seca (sim ou não) e presença de dor (sim ou não).

Embora o desfecho primário tenha sido a ocorrência de descamação seca, o acompanhamento dos participantes perdurou até o final das sessões de radioterapia, mesmo se o desfecho primário já tivesse ocorrido antes do final das sessões de radioterapia. Os participantes que apresentaram descamação úmida (grau 6) interromperam o uso do gel recebido e foram acompanhados até a melhora da pele.

### **3.2.7 Outras variáveis coletadas**

As variáveis sociodemográficas e clínicas coletadas foram: idade (em anos), fototipo segundo a escala de Fitzpatrick (FITZPATRICK, 1998) (I - pele branca, muito sensível e queima facilmente; II - pele branca, sensível e queima facilmente; III - pele morena clara, sensibilidade normal e queima moderadamente; IV - pele morena moderada, sensibilidade normal e queima pouco; V - pele morena escura, insensível e queima raramente), tabagismo e etilismo (nunca, descontinuou por mais de seis meses, descontinuou por menos de seis meses e atualmente faz uso), índice de massa corporal (IMC), exposição ocupacional ao sol (sim ou não), presença de doença de pele (sim ou não), presença de diabetes mellitus (sim ou não), uso de estatinas (sim ou não), quimioterapia concomitante (sim ou não), estadiamento, dose total (dose acumulada medida em Gray – Gy), dose fracionada (dose recebida por dia em cada sessão, medida em Gy) e número total de sessões, conforme Apêndice E.

### **3.2.8 Análises estatísticas**

A análise descritiva foi realizada para todas as variáveis. Para comparar as características sociodemográficas e clínicas dos dois grupos, utilizou-se o teste t para amostras independentes para idade média, dose total média, dose fracionada média e número médio de frações. O teste exato de Fisher foi usado para todas as outras variáveis.

Para comparar os grupos quanto à proporção de ocorrência de descamação seca (sim ou não), eritema (sim ou não), descamação úmida (sim ou não) e radiodermatite global (sim ou não), utilizamos o teste de proporção e calculamos a diferença do teste de proporção com intervalo de confiança a 95% calculado utilizando o método Wilson (BROWN et al., 2001). Para comparar as medianas das doses acumuladas no momento da ocorrência do evento (descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global), utilizamos o Kaplan-Meier com intervalo de confiança de 95% para mediana, quando não foi possível estimar a mediana devido a pouca ocorrência de eventos, utilizamos a média). Definimos o nível de significância em 0,05 para todos os testes.

Para explorar as diferenças entre os grupos nas proporções de sintomas autorreferidos pelas participantes, criamos uma figura de proporção de sintomas por semana. Os dados foram analisados no software *Statistical Package for Social Science* (IBM SPSS®, Endicott, New York, USA) versão 26.0 para Mac e RStudio.

### **3.2.9 Aspectos éticos**

#### **3.2.9.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS), conforme preconiza a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, processo CAAE nº 04223118.0.0.0000.0030 (Anexo C).

O protocolo do estudo foi registrado no Registros Brasileiros de Ensaios Clínicos (REBEC), número identificador RBR-92cts3.

#### **3.2.9.2 Consentimento**

Apenas os participantes que concordaram com a sua participação nesse estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice F) foram incluídos e fizeram parte desse estudo. Os participantes receberam todas as explicações e orientações pertinentes ao estudo. O termo de consentimento contém informações sobre o estudo, potenciais riscos e benefícios, participação voluntária e os direitos de saída da

pesquisa e preservação do anonimato, além do contato da pesquisadora. Os participantes do estudo também tiveram a opção de autorizar ou não o uso de sua imagem para documentação da área irradiada por meio do Termo de Autorização para Utilização de Imagem (Apêndice G).

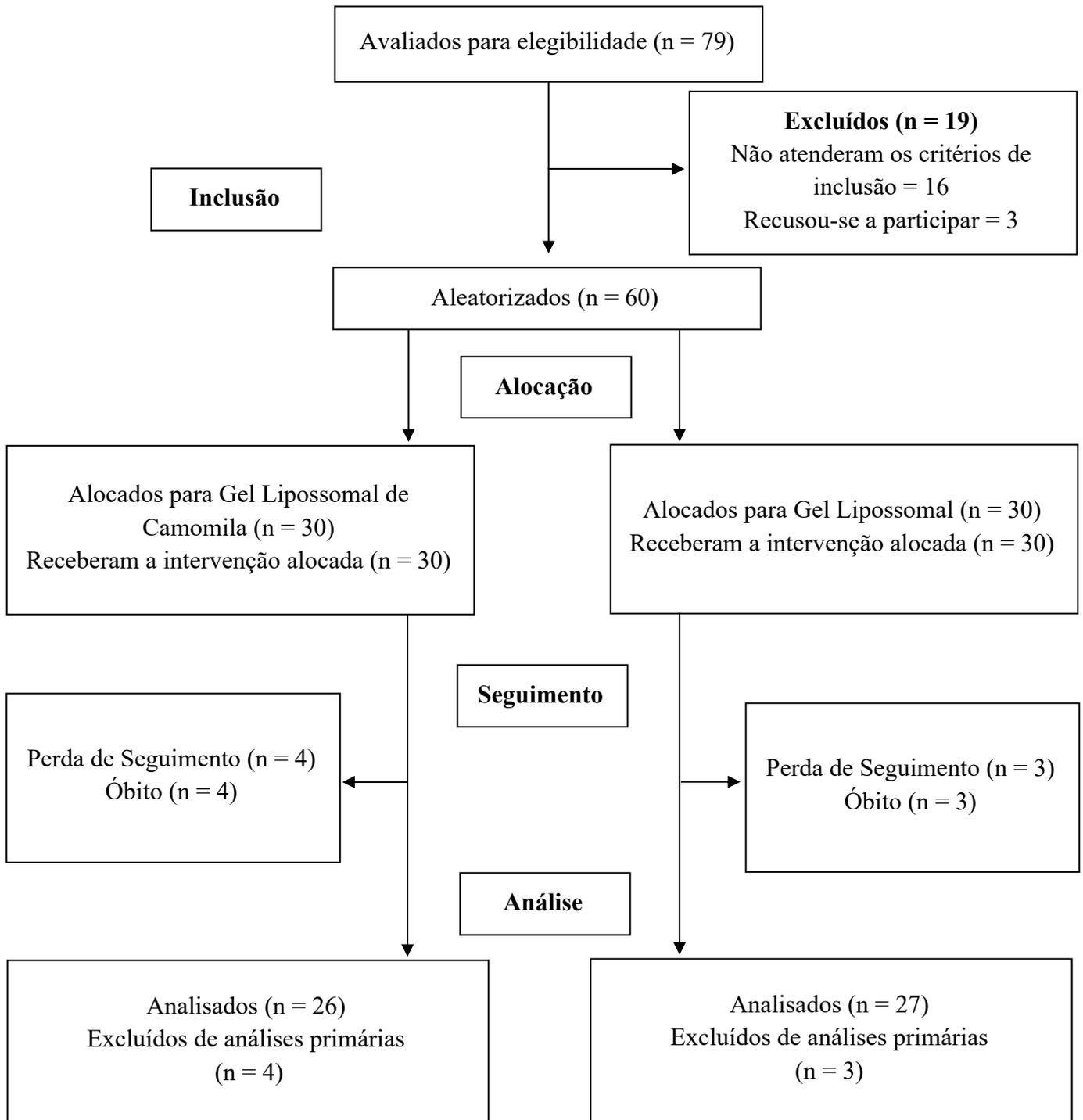
### **3.2.10 Financiamento**

O estudo foi realizado com auxílios financeiros concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico (CNPq) Edital Universal CNPq 2016, processo número 432802/2016-9; pelo Decanato de Pós-Graduação da Universidade de Brasília (DPG/UnB) – Editais DPG nº 08/2019, nº 04/2021 e nº 01/2022; pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília (PPGENF/UnB) – Editais PPGENF nº 01/2020, nº 01/2021 e nº 01/2022; pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (PPGCS/UnB) - Edital nº 05/2022 e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio de bolsa concedida à pesquisadora principal. A pesquisa também foi realizada com apoio da Farmacotécnica Instituto de Manipulações Farmacêuticas para a manipulação dos produtos.

### 3.3 RESULTADOS

Foram avaliados para elegibilidade 79 participantes com câncer de cabeça e pescoço, conforme Fluxograma 2. Dezesesseis participantes não atenderam aos critérios de elegibilidade e três se recusaram a participar. Dos 60 participantes aleatorizados, sete foram perdidos durante o seguimento devido a óbitos associados ao estágio avançado da doença e não foram incluídos na análise do desfecho primário, mas foram incluídos nas análises exploratórias dos desfechos, quando os dados estavam disponíveis.

Fluxograma 2 – Fluxograma CONSORT dos participantes com câncer de cabeça e pescoço. Brasília, DF, Brasil, 2023.



A Tabela 3 mostra a distribuição das características demográficas e clínicas dos participantes com câncer de cabeça e pescoço por grupo de intervenção. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os dois grupos. A maioria dos participantes era do sexo masculino, classificado com fototipo IV (pele morena moderada, sensibilidade normal e queima pouco), e tinha histórico de tabagismo e etilismo. Um paciente relatou psoríase e três relataram dermatite atópica como doenças de pele pré-existentes. A maioria dos pacientes foram submetidos a quimioterapia concomitante e foram classificados com estadiamento avançado da doença (IVa).

Tabela 3 – Características dos participantes com câncer de cabeça e pescoço por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.

<b>Características</b>	<b>Gel Lipossomal de Camomila (n=30)</b>	<b>Gel Lipossomal (n=30)</b>	<b>p-valor*</b>
<b>Idade</b> , em anos, Média (DP)	62 (11)	62 (14)	0,98
Mediana (mín; max)	61 (39, 85)	61 (19, 105)	
<b>Sexo</b> , masculino, n (%)	26 (87)	28 (93)	0,67
<b>Fitzpatrick Phototype</b> , n (%)			
II	2 (7)	0 (0)	
III	4 (13)	6 (20)	0,62
IV	17 (57)	18 (60)	
V	7 (23)	6 (20)	
<b>Tabagista</b> , n (%)			
Nunca	3 (10)	4 (13)	
Descontinuado por mais de 6 meses	14 (47)	10 (33)	0,75
Descontinuado por menos de 6 meses	9 (30)	12 (40)	
Atualmente tabagista	4 (13)	4 (13)	
<b>Etilista</b> , n (%)			
Nunca	3 (10)	4 (13)	
Descontinuado por mais de 6 meses	15 (50)	15 (50)	0,92
Descontinuado por menos de 6 meses	9 (30)	7 (23)	
Atualmente etilista	3 (10)	4 (13)	
<b>Índice de massa corporal</b> , n (%)			
Baixo peso (< 18,5)	5 (17)	4 (13)	
Normal ≥ 18,5 a < 24,9	18 (60)	21 (70)	0,85
Sobrepeso ≥ 25 a < 29,9	4 (13)	3 (10)	
Obesidade ≥ 30,0	3 (10)	2 (7)	
<b>Exposição ocupacional ao sol</b> , n (%)	25 (83)	26 (87)	>0,99
<b>Doença de pele</b> , n (%)	2 (7)	2 (7)	>0,99
<b>Diabetes mellitus</b> , n (%)	2 (7)	2 (7)	>0,99
<b>Uso de estatinas</b> , n (%)	3 (10)	3 (10)	>0,99
<b>Quimioterapia concomitante</b> , n (%)	17 (57)	18 (60)	>0,99
<b>Estadiamento</b> , n (%)			
I	3 (10)	2 (7)	
II	3 (10)	3 (10)	
III	7 (23)	4 (13)	0,54
IVa	12 (40)	19 (63)	
IVb	4 (13)	2 (7)	
Não identificado	1 (3)	0 (0)	
<b>Dose Total (Gy)</b> , Média (DP)	66,8 (6,7)	67,6 (3,7)	0,55
<b>Dose Fracionada (Gy)</b> , Média (DP)	2,0 (0,2)	2,0 (0,1)	0,53
<b>Número total de sessões</b> , Média (DP)	33,0 (4,5)	33,4 (2,4)	0,67

\*p-valor oriundo do teste t de *Student* para média de idade, dose total, dose fracionada e quantidade de sessões, e teste Exato de Fisher para as outras variáveis. DP = Desvio Padrão; Gy = Grays.

A Tabela 4 mostra a ocorrência do desfecho primário (descamação seca) e secundários (eritema, descamação úmida e radiodermatite global) por grupo de intervenção e suas respectivas doses de radiação acumulada mediana estimada no primeiro momento de ocorrência de cada desfecho (exceto para descamação úmida, para a qual a dose média foi relatada).

A descamação seca ocorreu em 76,9% dos participantes do grupo gel lipossomal de camomila e em 88,9% do grupo gel lipossomal, mas a diferença não foi estatisticamente diferente ( $p=0,43$ ). A dose acumulada mediana de radiação ionizante na primeira ocorrência de descamação seca foi de 48,0 Gy no grupo gel lipossomal de camomila e 40,0 Gy no grupo gel lipossomal.

Para desfechos secundários, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes. Eritema e radiodermatite global ocorreram em quase todos os participantes, com 92,3% de eritema no grupo gel lipossomal de camomila e 100% no grupo gel lipossomal ( $p=0,45$ ); 96,2% de radiodermatite global no grupo gel lipossomal de camomila e 100% no grupo lipossomal ( $p=0,98$ ). O grupo camomila apresentou doses medianas maiores para a primeira ocorrência de eritema e radiodermatite (ambos 34,0 Gy) do que o grupo lipossomal (ambos 30 Gy). A descamação úmida ocorreu em 34,6% dos participantes do grupo gel lipossomal de camomila e em 51,9% no grupo gel lipossomal, mas não foram estatisticamente diferentes ( $p=0,32$ ) e as doses acumuladas médias foram de 63,3 Gy no grupo gel lipossomal de camomila e 60,7 Gy no grupo gel lipossomal.

Tabela 4 – Proporção e dose acumulada na ocorrência de descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global nos participantes com câncer de cabeça e pescoço por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.

<b>Desfechos</b>	<b>Gel Lipossomal de Camomila (n=26)</b>	<b>Gel Lipossomal (n = 27)</b>	<b>p-valor*</b>	<b>Diferença de proporção (95% IC)</b>
<b>Desfecho Primário</b>				
<b>Descamação seca, n</b>	20	24		
% (95% IC)	76,9 (57,9; 89,0)	88,9 (71,9; 96,1)	0,43	-12,0 (-35,8; 11,9)
<b>Desfechos secundários</b>				
Dose Gy descamação seca, Mediana (95% IC)	48,0 (44,8; 51,2)	40,0 (37,5; 42,5)		
<b>Eritema, n</b>	24	27		
% (95% IC)	92,3 (75,9; 97,9)	100 (87,5; 100)	0,45	-7,7 (-21,7; 6,3)
Dose Gy, Mediana (95% IC)	34,0 (31,8; 36,2)	30,0 (28,3; 31,7)		
<b>Radiodermatite global, n</b>	25	27		
% (95% IC)	96,2 (81,1; 99,3)	100 (87,5; 100)	0,98	-3,8 (-15,0; 7,3)
Dose Gy, Mediana (95% IC)	34,0 (30,0; 38,0)	30,0 (31,5; 36,0)		
<b>Descamação úmida, n</b>	9	14		
% (95% IC)	34,6 (19,4; 53,8)	51,9 (34,0; 69,3)	0,32	-17,2 (-47,3; 12,8)
Dose Gy, Média (95% IC)**	63,3 (60,1; 67,2)	60,7 (57,2; 64,2)		

DP: Desvio Padrão; IC: Intervalo de Confiança.

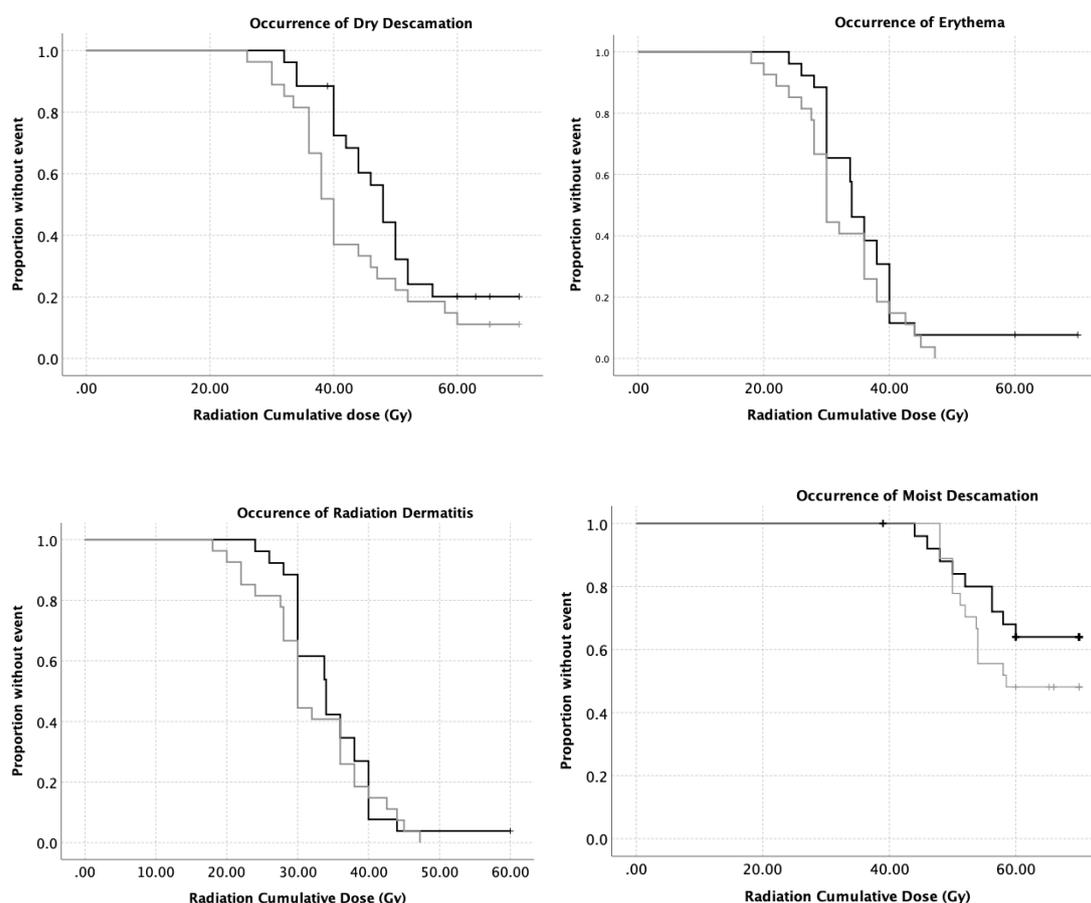
Intervalo de confiança para proporções calculados com método Wilson. Intervalo de confiança para média de dose calculados com método Kaplan-Meier.

\*p valor oriundo do teste de proporções.

\*\*Devido ao largo número de observações censuradas, mediana e IC não poderiam ser estimados, foi calculado a média e seu IC.

A Figura 9 mostra as proporções de indivíduos sem ocorrência do evento por dose acumulada para todos os quatro desfechos (descamação seca, eritema, descamação úmida e radiodermatite global) calculados pelo método de Kaplan-Meier. Em geral, houve um pequeno retardo na ocorrência dos eventos para o grupo gel lipossomal de camomila.

Figura 9 – Kaplan-Meier para doses acumuladas de radiodermatite nos participantes com câncer de cabeça e pescoço por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.



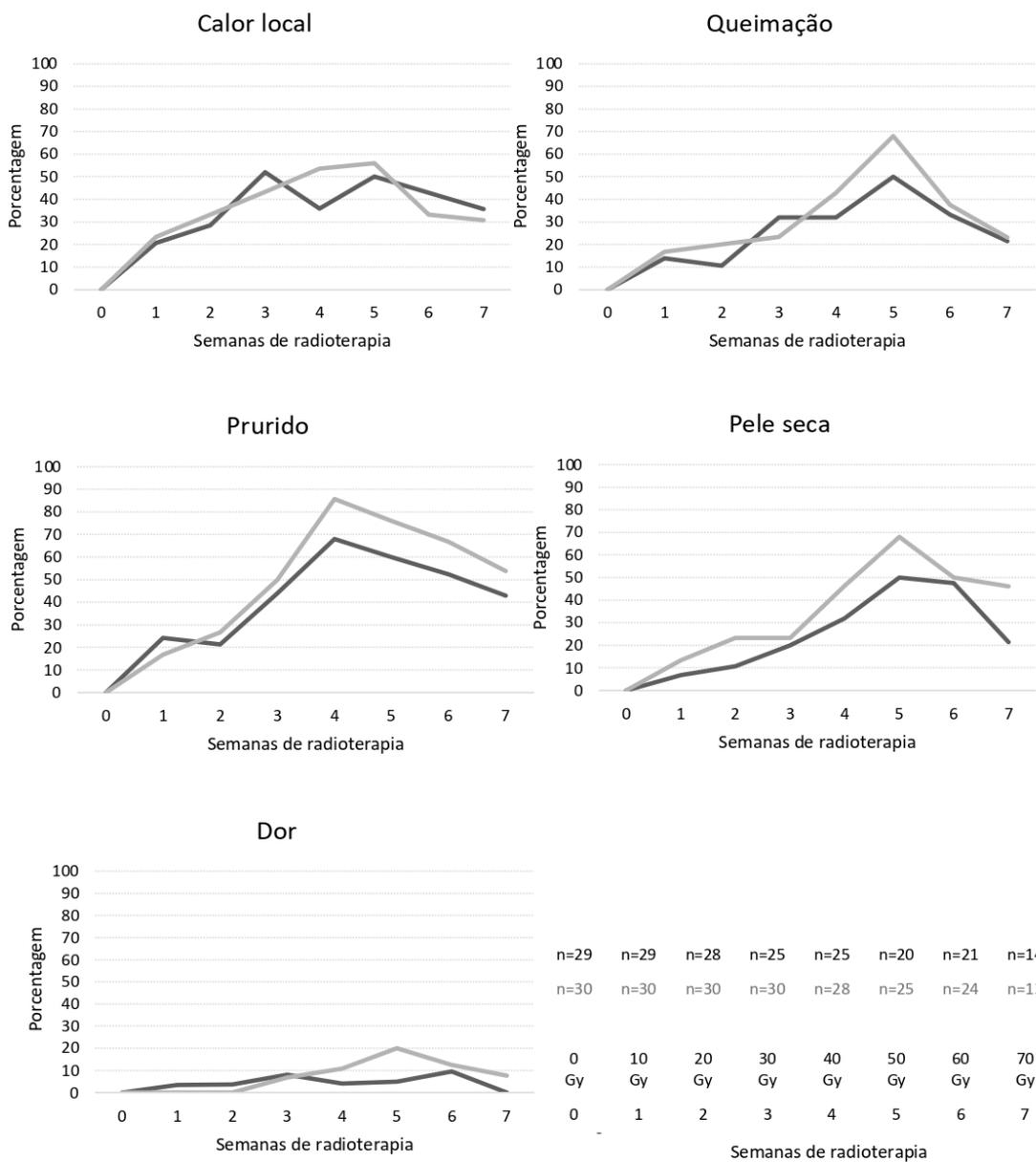
Linhas pretas representam o grupo gel lipossomal de camomila; Linhas cinzas representam o grupo gel lipossomal; os traços verticais nas linhas representam doses acumuladas onde houve um ou mais valores censurados (pessoa que interrompeu a intervenção sem ter o desfecho).

A Figura 10 mostra os percentuais de participantes que autorreferiram a presença de sintomas (sim ou não) por grupo, avaliados semanalmente. Um participante recebeu todas as sessões de radioterapia sob sedação e não relatou os sintomas. Os sete participantes que foram a óbito foram incluídos nesta análise até o dia da perda. O número de participantes difere a cada semana em ambos os grupos, devido às perdas de seguimento e diferentes números de sessões de radioterapia prescritas para cada participante.

As semanas 4 e 5, correspondentes a médias de doses acumuladas de 40 e 50 Gy, respectivamente, tiveram as maiores porcentagens de sintomas autorreferidos em ambos

os grupos, com porcentagens maiores no grupo de gel lipossomal. A pele seca foi relatada com maior frequência no grupo de gel lipossomal em todas as semanas, especialmente na semana 5 (50% no grupo de gel lipossomal de camomila e 68% no grupo de gel lipossomal).

Figura 10 – Porcentagem de participantes com câncer de cabeça e pescoço que autorreferiram calor local, queimação, prurido, pele seca e dor por grupo. Brasília, DF, Brasil, 2023.



### 3.4 DISCUSSÃO

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos tanto nos desfechos primários como nos secundários. No entanto, houve algumas diferenças que mostram benefícios potenciais do grupo do gel lipossomal de camomila que requerem investigação. Conforme observado por Bontempo e colaboradores (2021), em estudo realizado na mesma população (pacientes com câncer de cabeça e pescoço) e local deste estudo, observou-se que a descamação seca ocorreu em 85% dos pacientes que utilizaram o cuidado usual institucional (uso de sabonete neutro). Nesse ensaio clínico as diferenças na proporção de descamação seca e úmida foram 12% e 17% menores no grupo gel lipossomal de camomila comparado ao grupo do gel lipossomal. Estas são reduções consideráveis na incidência desses eventos e devem ser estudadas com maior rigor. Assim, este ensaio clínico mostrou que o gel lipossomal de camomila é um bom candidato para reduzir a proporção de indivíduos com descamação seca e úmida.

Sem medidas de prevenção, a descamação seca pode ocorrer com uma dose média de 20 Gy de radiação ionizante (IACOVELLI et al., 2020). Neste estudo, a dose acumulada mediana na primeira ocorrência de descamação seca foi de 48,0 Gy no grupo gel lipossomal de camomila e 40,0 Gy no grupo gel lipossomal, mostrando um retardo na ocorrência dos eventos com o uso de ambos os géis em relação à literatura.

Não encontramos diferenças estatísticas entre os dois géis para eritema, radiodermatite global e descamação úmida. Na análise exploratória, houve uma proporção ligeiramente menor de indivíduos que relataram sintomas no grupo do gel lipossomal de camomila do que no grupo do gel lipossomal. Os radio-oncologistas prescrevem rotineiramente corticoides para diminuir o prurido relacionada à radiodermatite, mas a literatura não trás evidências de eficácia no uso de corticoides para diminuição do prurido (LIAO et al., 2019). Acreditamos que os géis desse ensaio clínico podem ser mais eficazes devido ao seu efeito calmante sobre a pele, principalmente se associados a compostos anti-inflamatórios, como a camomila, e podem ter uma melhor permeabilidade da pele devido a associação ao lipossoma. Neste estudo a maior proporção de prurido ocorreu na quarta semana, com 68% no grupo camomila e 85,7% no grupo lipossomal, e a maior proporção de dor ocorreu na sexta semana, com 9,5% de dor no grupo gel lipossomal de camomila e 12,5% no grupo gel lipossomal. Esses resultados devem ser considerados apenas exploratórios.

Revisões sistemáticas de prevenção ou tratamento de radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço mostraram evidências limitadas na padronização de alguma intervenção eficaz (FERREIRA et al., 2017; BURK; FAITHFULL; PROBST, 2021; KAO et al., 2022) o que também é reconhecido pelas diretrizes publicadas pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) (WONG et al., 2013) e pela *Oncology Nursing Society* (ONS) (GOSSELIN et al., 2021).

Até onde sabemos, este ensaio clínico é o primeiro estudo a avaliar o gel lipossomal de camomila comparado ao gel lipossomal para prevenir a radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. Atualmente, não há evidências científicas de que os lipossomas sejam eficazes na prevenção ou no tratamento de radiodermatite, exceto como veículos para outros compostos (STEFANELLI et al., 2014). Porém, o uso de lipossomas em outras doenças de pele tem demonstrado benefícios clínicos associados à sua ação hidratante, podendo manter a pele hidratada e interrompendo sua evolução para a pele seca (GUIACOMELLI et al., 2020). Este estudo fornece evidências científicas promissoras de que os lipossomas devem ser investigados em futuros estudos de prevenção da radiodermatite.

Ferreira e colaboradores (2020) avaliaram um gel de camomila com concentração de 8,35% em relação ao creme de ureia para prevenir a radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, utilizando a escala *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) para a avaliação da pele. Os autores concluíram que o tempo para o desenvolvimento da radiodermatite grau 2 (eritema moderado e descamação úmida) foi maior no grupo que utilizou o gel de camomila, e os sintomas relatados pelos participantes ocorreram com menos frequência no grupo do gel de camomila do que no grupo creme de ureia.

Outro estudo recente avaliou o uso de um creme de camomila à 10% comparado ao creme de calêndula à 10% na prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os autores observaram resultados semelhantes entre os produtos utilizados (ANDRADE et al., 2022). Neste ensaio clínico, o grupo do gel lipossomal de camomila apresentou menor ocorrência, maior retardo na ocorrência de todos os graus e menos sintomas relatados em relação ao gel lipossomal, embora não tenha havido diferenças estatísticas entre os grupos.

Gráus mais acentuados de radiodermatite (descamação úmida) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço dependem de vários fatores, incluindo tabagismo, estadiamento da doença e realização de quimiorradioterapia (CHUNG et al., 2021). Neste

estudo, os dois grupos foram equilibrados nessas características, e a descamação úmida, o grau mais grave, foi menor no grupo do gel lipossomal de camomila do que no grupo do gel lipossomal. Embora a descamação úmida possa ocorrer na dose acumulada de 40 Gy de radiação ionizante sem medidas preventivas (WEI et al., 2019), neste estudo, a dose acumulada média na primeira ocorrência de descamação úmida foi de cerca de 60 Gy em ambos os grupos, demonstrando um retardo na ocorrência, quando comparado com valores apresentados na literatura. Considerando 2,0 Gy de dose fracionada, o retardo na ocorrência de eventos corresponderia a aproximadamente a 10 sessões livres da ocorrência da descamação úmida em relação à literatura.

### 3.5 CONCLUSÃO

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre o gel lipossomal de camomila (na concentração de 8,35%) comparado ao gel lipossomal na prevenção da radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. Em comparação com as incidências de radiodermatite observadas na literatura, principalmente para graus graves, ambos os géis apresentaram menores incidências de radiodermatite. Portanto, os potenciais benefícios mostrados neste estudo, ambos os géis devem ser mais estudados em pesquisas futuras utilizando os dois géis.

## **Capítulo 4**

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

#### 4.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os presentes ensaios clínicos controlados e aleatorizados, e duplo-cegos, foram realizados com o objetivo de avaliar o efeito do uso do gel lipossomal de camomila na concentração de 8,35% comparado ao gel lipossomal na prevenção da radiodermatite em participantes com câncer de mama e com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.

Estatisticamente, nesse estudo não foi possível distinguir os efeitos do gel lipossomal comparado ao gel lipossomal de camomila tanto nas participantes com câncer de mama quanto nos participantes com câncer de cabeça e pescoço. Como o estudo teve um tamanho amostral pequeno, ainda é preciso continuar nesta linha de estudo com um estudo maior para corroborar ou refutar nossos achados. Teixeira e colaboradores (2018) abordam que a síntese de resultados não significantes, obtidos em estudos independentes, pode gerar evidência de efeito relevante. O que reforça as várias linhas de pesquisa que podem ser mais investigadas para confirmar ou refutar nossos achados.

O gel lipossomal demonstrou em ambos os estudos (participantes com câncer de mama e participantes com câncer de cabeça e pescoço), um potencial efeito protetor que requer mais investigação, comparado à literatura. Para o desfecho primário (ocorrência de descamação seca), nas participantes com câncer de mama, a descamação seca ocorreu em 8,7% no grupo do gel lipossomal (com dose acumulada média de 51,8 Gy), valor de ocorrência muito inferior ao observado por Bontempo e colaboradores (2021) na mesma instituição deste estudo, que relatou 34% de ocorrência de descamação seca nas pacientes com câncer de mama que utilizaram o cuidado usual institucional (sabonete neutro) como estratégia de prevenção. Nos participantes com câncer de cabeça e pescoço, o grupo que utilizou o gel lipossomal apresentou nesse estudo a ocorrência de descamação seca de 88% (com dose acumulada mediana de 40 Gy), valor próximo ao observado por Bontempo e colaboradores (2021) que foi 85% de ocorrência da descamação seca nos participantes com câncer de cabeça e pescoço. O gel lipossomal apresentou dose acumulada de descamação seca em ambas as amostras bem acima da dose demonstrada na literatura de 20 Gy de radiação ionizante (IACOVELLI et al., 2020), demonstrando o potencial efeito protetor do produto.

O gel lipossomal de camomila não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado ao gel lipossomal na avaliação da ocorrência de descamação seca, mas demonstrou um benefício potencial em ambas as populações. Nas

participantes com câncer de mama, a descamação seca ocorreu em 4,3% no grupo do gel lipossomal de camomila (com dose acumulada mediana de 50 Gy). Nos participantes com câncer de cabeça e pescoço, a descamação seca ocorreu em 76% no grupo do gel lipossomal de camomila (com dose acumulada média de 48 Gy), apresentando efeitos promissores para a prevenção da ocorrência de descamação seca em ambas as amostras do estudo. Esses achados devem ser mais investigados em estudos maiores para sua confirmação.

As diretrizes existentes para o manejo da radiodermatite aguda em pacientes com câncer, não são consistentes em indicar uma intervenção mais eficaz para ser utilizada, o que ressalta a importância da investigação de novas intervenções (WONG et al., 2013; GOSSSELIN et al., 2021). Contudo, a prática baseada em evidências aborda que na ausência da melhor evidência científica, deve-se utilizar resultados de ensaios clínicos isolados bem delineados aliados com a experiência clínica e com a escolha do paciente para uma conduta clínica efetiva (SACKETT et al., 2003; FERRAZ et al., 2020), o que reforça o potencial das intervenções testadas para a prática clínica.

A camomila é uma planta medicinal amplamente cultivada, e o lipossoma é uma tecnologia de baixo custo justificando assim seus usos. A manipulação dos produtos não possui custo elevado, o que ressalta a importância da continuidade da investigação dos produtos utilizados nesse ensaio clínico, para uma possível alternativa eficaz com um bom custo-benefício para a prevenção da radiodermatite.

## 4.2 LIMITAÇÕES

Esses ensaios clínicos possuem algumas limitações. Primeiro, apesar da falta de evidências de que o gel lipossomal seria eficaz na prevenção da radiodermatite, ele apresentou resultados melhores do que o esperado no planejamento do estudo. Esse fato fez com que a diferença entre as duas intervenções fosse menor do que o esperado. Uma explicação é que o gel lipossomal pode ser uma intervenção mais ativa para radiodermatite do que se pensava anteriormente. Também é possível que os participantes tenham realizado os cuidados recomendados da área irradiada com mais cuidado do que o habitual, devido à participação em um estudo, o que pode dificultar a detecção das diferenças estatísticas entre os dois grupos. Por essas razões, recomendamos estudos futuros comparando o gel lipossomal a outras intervenções, por exemplo, a intervenções potencialmente mais eficazes em um estudo aleatorizado de três grupos.

Uma segunda limitação foram os tamanhos das amostras de participantes com câncer de mama e participantes com câncer de cabeça e pescoço. Assumimos que o gel lipossomal teria um efeito semelhante ao cuidado usual institucional, pois esperávamos que o lipossoma não fosse uma intervenção ativa. Como houve um efeito potencialmente protetor do gel lipossomal em ambas as populações, as diferenças entre as duas intervenções não foram estatisticamente significantes, o que nos oferece dados que podem ser usados para projetar um estudo futuro confirmatório.

Uma terceira limitação foi a dificuldade em monitorar o número de aplicações de gel por cada participante e da qualidade das aplicações realizadas pelo participante em domicílio. Medir a conformidade das aplicações é notoriamente difícil, especialmente quando os dados são autorrelatados. Os participantes podem ter dificuldade em lembrar ou avaliar como foi feita a aplicação e podem se sentir constrangidos ao relatar o que se espera deles para os pesquisadores. Utilizamos a análise de dados por intenção de tratamento, que analisa a pessoa em seu grupo designado aleatoriamente, independentemente do seu nível de adesão. Essa abordagem está mais próxima da situação do mundo real em que uma pessoa pode ou não cumprir totalmente a prescrição recebida. Se a intervenção for eficaz quando usada corretamente e alguns indivíduos não cumprirem totalmente a instrução dada, podemos ter subestimado seu real efeito.

Esse estudo foi o primeiro a avaliar o uso de gel lipossomal contendo camomila comparado ao gel lipossomal para prevenir a radiodermatite em pacientes com câncer de mama e com câncer de cabeça e pescoço. Não foi possível detectar uma diferença estatística entre as duas intervenções, porém este estudo fornece informações que são cruciais para o desenho de um estudo confirmatório maior. Considerando o baixo custo dos géis, a fácil disponibilidade da camomila e os resultados promissores de ambos os géis em comparação com a literatura, esta linha de pesquisa pode continuar usando este estudo como dados prévios para alcançar estudos mais robustos.

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

- AGUIAR, B.R.L. et al. Effectiveness of photobiomodulation therapy in radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. **Critical Reviews in Oncology/ Hematology**, v. 162, p. 103349, 2021.
- ALFOUZAN, A.F. Radiation therapy in head and neck cancer. **Saudi Medical Journal**, v. 42, n. 3, p. 247-254, 2021.
- ANDRADE, D.M.O. Uso de cremes de camomila e calêndula na prevenção de radiodermatites agudas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: ensaio clínico randomizado duplo-cego. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 68, n. 2, p. e131963, 2022.
- ANDRADE, T.R.M. et al. Meta-analysis of long-term efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer. **The Breast**, v. 48, p. 24-31, 2019
- ARSIC, I. et al. Preparation of novel apigenin-enriched liposomal and non-liposomal, antiinflammatory topical formulations as substitutes for corticosteroid therapy. **Phytotherapy research**, V. 25, p. 228-233, 2011.
- BASKAR, R. et al. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. **International Journal of Medical Science**, v. 9, n. 3, p. 193-199, 2012.
- BEHROOZIAN, T. et al. How do patient-reported outcomes compare with clinician assessment? A prospective study of radiation dermatitis in breast cancer. **Radiotherapy and Oncology**, v. 159, p. 98-105, 2021.
- BIECK, T.; PHILLIPS, S. Appraising the evidence for avoiding lotions or topical agents prior to radiation therapy. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 14, n.1, p.103-105, 2010.
- BONTEMPO, P.S.M. et al. Radiodermatite aguda em pacientes com câncer: estimativa de incidência e severidade. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 55, e03676, 2021.
- BONTEMPO, P.S.M. Construção e validação de um instrumento para mensurar radiodermatite aguda em pacientes com câncer submetidos à radioterapia. Tese (Doutorado em Enfermagem), Universidade de Brasília, 2022.
- BORM, K.J. et al. Acute radiodermatitis in modern adjuvant 3D conformal radiotherapy for breast cancer - the impact of dose distribution and patient related factors. **Radiation Oncology**, v. 13, n. 1, p.218, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2022: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, INCA, 2022.
- BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

<sup>1</sup> Formatação segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

BROW, L.D. et al. An interval estimation for a binomial proportion. **Statistical Science**, v. 16, n. 2, p. 101-133, 2001.

BURK, G.; FAITHFULL, S.; PROBST, H. Radiation induced skin reactions during and following radiotherapy: a systematic review of interventions. **Radiography**, v. 28, n. 1, p. 232-239, 2021.

CAVALCANTE, L.G. Fatores de risco para desenvolvimento de radiodermite em mulheres com câncer de mama. Dissertação (Mestrado em Enfermagem), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2019.

CENSABELLA, S. et al. Efficacy of a hydroactive colloid gel versus historical controls for the prevention of radiotherapy-induced moist desquamation in breast cancer patients. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 29, p1-7, 2017.

CHEN, J. et al. Formulation and evaluation of a topical liposomal gel containing a combination of a zedoary turmeric oil and tretinoin for psoriasis activity. **Journal of Liposome Research**, v. 31, n. 2, p. 130-144, 2021.

CHUNG, R. et al. Factors influencing the severity of acute radiation-induced skin and mucosal toxicity in head and neck cancer. **Cureus**, v. 13, n. 9, p.e18147, 2021.

COLES, C.E. et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicenter, randomized, controlled, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet**, v. 390, n. 10099, p. 1048-1060, 2017.

CRUZ, F.O.A.M. et al. Validation of an educative manual for patients with head and neck cancer submitted to radiation therapy. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, p. 1-9, 2016.

CRUZ, F.O.A.M. et al. Face validation of an educative manual for head and neck cancer patients submitted to radiotherapy. **Bioscience Journal**, v. 33, n. 6, p. 1688-1695, 2017.

CRUZ, F.O.A.M.; FARIA, E.T.; REIS, P.E.D. Validação de manual educativo para pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, p. 1-9, 2020.

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute. Version 5.0, U.S, 2017.

DOGRU, E. et al. Formation of *Matricaria chamomilla* extract- incorporated Ag nanoparticles and size-dependent enhanced antimicrobial property. **Journal of Photochemistry and Photobiology Biology**, v. 174, p.78–83, 2017.

EL JOUMAA, M. M.; BORJAC, J. M. *Matricaria chamomilla*: a valuable insight into recent advances in medicinal uses and pharmacological activities. **Phytochemistry Reviews**, 2022.

FERRAZ, L. et al. Ensino e aprendizagem da prática baseada em evidências nos cursos de enfermagem e medicina. **Revista Brasileira de Estudos Pedagógicos**, v. 101, n. 257, 2020.

- FERREIRA, E.B. et al. Topical effects of *Chamomilla recutita* in skin damage: a literature review. **Pharmacology Online**, v. 3, p. 123-130, 2015.
- FERREIRA, E.B. et al. Gel of chamomile vs. urea cream to prevent acute radiation dermatitis in patients with head and neck cancer: a randomized controlled trial. **Journal of Advanced Nursing**, v. 72, n. 8, p. 1926-1934, 2016.
- FERREIRA, E.B. Gel de *Chamomilla recutita* versus creme de ureia para prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: ensaio clínico controlado aleatorizado. Tese (Doutorado em Enfermagem), Universidade de Brasília, 2017.
- FERREIRA, E.B. et al. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. **Supportive Care in Cancer**, v. 25, n. 3, p. 1001-1011, 2017.
- FERREIRA, E.B. et al. Chamomile gel versus urea cream to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: results from a preliminary clinical trial. **Integrative Cancer Therapies**, v. 19, p. 1-12, 2020.
- FITZPATRICK, B.T. The validity and practicality of sun reactive skin types I through VI. **Archives of Dermatology**, v. 124, n. 9, p. 868-871, 1988.
- FROSCH, M.D.; KLIGMAN, A. M. The soap chamber test. **Clinical and laboratory studies**, v. 1, n. 1, 1979.
- GANESAN, P.; CHOI, D.K. Current application of phytochemical-based nanocosmeceuticals for beauty and skin therapy. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, p. 1987-2007, 2016.
- GARBUIO, D.C. et al. A chitosan-coated chamomile microparticles formulation to prevent radiodermatitis in breast a double-blinded, controlled, randomized, phase II clinical trial. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 45, n. 5, p. 183-189, 2022.
- GHAFFARZADEH, M.; EATEMADI, A. Clinical efficacy of liposome encapsulated Aloe Vera on melasma treatment during pregnancy. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 19, n. 3, p. 181-187, 2017.
- GONG, L. et al. Application of radiosensitizers in cancer radiotherapy. **International Journal of Nanomedicine**, v. 16, p. 1083-1102, 2021.
- GONULAL, M.; GUZELOZ, Z. Assessment of acute and chronic radiodermatitis of female patients with breast cancer: the impact of radiotherapy and patient related factors. **Journal of the Turkish Academy of Dermatology**, v.15, n. 1, p. 8-13, 2021.
- GOSELIN, T. et al. ONS Guidelines for cancer treatment-related radiodermatitis. **Oncology Nursing Forum**, v. 47, n. 6, p.654-670, 2021.
- GRÉGOIRE, V.; LANGENDIJK, J.A.; NUYTS, S. Advances in radiotherapy for head and neck cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 29, p. 3277-84, 2015.

GU, L. et al. Comparing hypofractionated with conventional fractionated radiotherapy after breast-conserving surgery for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 753209, 2021.

GUIACOMELLI, L. et al. Clinical use of capilen, a liposomal cream based on fresh plant extracts enriched with omega fatty acids. **Drugs in Context**, v. 9, n. 9, p. 10-1, 2020.

HARUNA, F.; LIPSETT, A.; MARIGNOL, L. Topical management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **Anticancer research**, v. 37, p. 5343-5353, 2017.

HEGEDUS, F.; MATHEW, LAJU.; SCHWARTZ, R.A. Radiation dermatitis: an overview. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n.9, 909-914, 2016.

HICKELY, B.E.; LEHMAN, M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer (review). **Cochrane Library: Cochrane Reviews**, v. 8, n.8, p. CD007077, 2021.

HUANG, C.J. et al. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. **Breast**, v. 24, n. 3, p. 230-236, 2015.

IACOVELLI, N.A. et al. Topical treatment of radiation-induced dermatitis: current issues and potential solutions. **Drugs in Context**, v. 9, p. 4-7, 2020.

JAMORA, K. et al. Hypofractionated radiotherapy in postmastectomy locally advanced breast cancer: an interim report on acute toxicities and dosimetry. **Reports of Practical Oncology and Radiotherapy**, 2022. No prelo.

JANGDE, R. et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of quercetin loaded multiphase hydrogel for wound healing application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 115, p. 1211–1217, 2018.

KALEKHAN, F. et al. Traditionally used natural products in preventing ionizing radiation-induced dermatitis: first review on the clinical studies. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 1-19, 2021.

KAO, Y.S. et al. Topical prevention of radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a network meta-analysis. **In Vivo**, v. 36, n. 3, p. 1453-1460. 2022.

KIPRIAN, D. et al. How to manage radiation-induced dermatitis? **Journal of Oncology**, v. 72, n.2, p. 86-95, 2022.

KOHAVI, L. et al. The effect of tranilast 8% liposomal gel versus placebo on post cesarean surgical scars: a prospective double-blind split-scar study. **Dermatologic Surgery**, v. 43, n. 9, p.1157-1163, 2017.

KOLE, A.J. et al. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. **Breast Cancer**, v. 5, n. 9, p. 313-323, 2017.

KONDZIOLKA, J.; WILCZYNSKI, A. Overview of the active ingredients in cosmetic products for the care of skin that has been exposed to ionizing radiation – analysis of their

effectiveness in breast cancer radiotherapy. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 14, p. 1065-1076, 2021.

KUMAR, R. et al. Efficacy of novel topical liposomal formulation of cyclosporine in mild to moderate stable plaque psoriasis: a randomized clinical trial. **JAMA Dermatology**, v. 152, n. 7, p. 807-815, 2016.

LEE, J. et al. Patient-reported symptoms of radiation dermatitis during breast cancer radiotherapy: a pilot study. **Quality of Life Research**, v. 26, n. 7, p. 1713-1719, 2017.

LIAO, Y. et al. Randomized, self-controlled, prospective assessment of the efficacy of mometasone furoate local application in reducing acute radiation dermatitis in patients with head and neck squamous cell carcinomas. **Medicine**, v. 98, p. 52, 2019.

MARUR, S.; FORASTIERE, A.A. Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. **Mayo Clin Proceedings**, v. 91, n. 3, p. 386-396, 2016.

MAYBA, J.; GOODERHAM, J. A guide to topical vehicle formulations. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 22, n. 2, p. 207-212, 2017.

MENESES, A.G. et al. Use of trolamine to prevent and treat acute radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 26, e2929, 2019.

MENESES, A.G. et al. Use of chamomile infusion to mitigate radiotherapy-induced dry desquamation in head and neck cancer patients. **Integrative Cancer Therapies**, v. 21, p. 1-7, 2022.

MUN, G. et al. Pharmacology of natural radioprotectors. **Archives of Pharmacol Research**, v. 41, n.11, p. 1033–1050, 2018.

NAJAFI, M. et al. Mechanisms of inflammatory responses to radiation and normal tissues toxicity: clinical implications. **International Journal of Radiation Biology**, v. 84, n. 4, p. 355-356, 2018.

NUNES, S.; TAMURA, B. Avaliação físico-química e biológica da eficácia de uma água mineral lipossomada na pele. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 3, n. 4, p. 17-21, 2011.

Radioterapia Baseada em Evidências - Recomendações da Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT). Sociedade Brasileira de Radioterapia. 1ª Edição, São Paulo, SBRT 2011.

RAMSEIER, J.Y.; FERREIRA, M.N.; LEVENTHAL, J.S. Dermatologic toxicities associated with radiation therapy in women with breast cancer. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 6, n. 5, p. 349-356, 2020.

REIS, P.E.D. et al. Clinical Application of Chamomilla Recutita in Phlebitis: Dose Response Curve Study. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 19, n. 1, p. 03–10, 2011.

REIS, P.E.D.; FERREIRA, E.B.; BONTEMPO, P.M.S. Radiodermatites: prevenção e tratamento, In: Diretrizes Oncológicas 2, São Paulo: Doctor Press Ed. Científica p. 683-692, 2019.

SACKETT, D. et al. Medicina baseada em evidências: prática e ensino. Tradução de Ivan Carlquist. 2ed, Porto Alegre: Artmed, 2003.

SANTOS, D.S. et al. Phytomedicines containing *Matricaria* species for the treatment of skin diseases: A biotechnological approach. **Fitoterapia**, v. 138, n. 104267, 2019.

SEITÉ, S.; BENSADOUN, R.; MAZER, J. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. **Breast Cancer Targets and Therapy**, v. 9, p. 551-557, 2017.

SINGH, M. et al. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 17, p. 277-292, 2016.

SINGH, O. et al. Chamomile (*Matricaria Chamomilla* L.): An Overview. **Pharmacognosy Reviews**, v. 5, n. 9, p. 82-95, 2011.

SORIANO, J.L. et al. Therapy for prevention and treatment of skin ionizing radiation damage: a review. **International Journal of Radiation Biology**, v. 95, n. 5, p. 537-553, 2018.

STEFANELLI, A. et al. Topical use of phytotherapeutic cream (Capilen cream) to prevent radiodermatitis in breast cancer: a prospective historically controlled clinical study. **G Ital Dermatol Venereol**, v. 149, n. 1, p. 107-113, 2014.

SRIVASTAVA, J.K.; SHANKAR, E.; GUPTA, S. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future. **Molecular Medicine Reports**, v. 3, p. 895-901, 2010.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TEIXEIRA, P.M. Sobre o significado da significância estatística. **Acta Médica Portuguesa**, v.31, n.5, p.238-240, 2018.

VIEIRA, L.A.C. et al. Incidência de radiodermatite em pacientes com câncer de mama durante a radioterapia hipofracionada. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 56, n. e20220173, 2022.

WANG, H. et al. Cancer radiosensitizers. **Trends in Pharmacol Sciences**, v. 39, p. 24-48, 2018.

WEI, J. et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. **Cancer Management and Research**, v. 11, p. 167-177, 2019.

WONG, R.K.S. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 10, p. 2933-2948, 2013.

XIE, Y. et al. Risk factors related to acute radiation dermatitis in breast cancer patients after radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Oncology**, v.11, p. 738851, 2021.

YU, H.B.; HAN, B.J.; CAO, H.J. Prevention of radiodermatitis with topical chinese herbal medicine: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 2022.

ZHANG, Q. et al. What is the appropriate skin cleaning method for nasopharyngeal cancer radiotherapy patients? A randomized controlled trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 30, n. 5, p. 3875-3883, 2022.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DIÁRIA DA PELE PARA PARTICIPANTES COM CÂNCER DE MAMA

Nome completo: \_\_\_\_\_ Registro HUB: \_\_\_\_\_

Data D1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

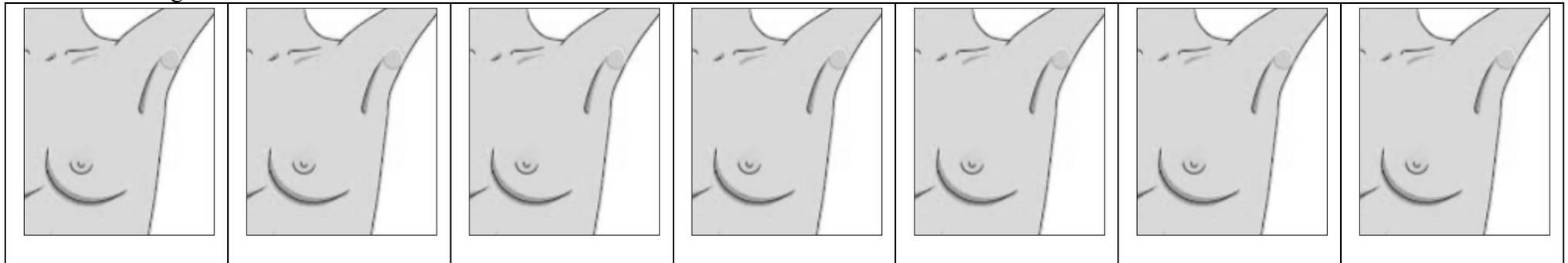
Horário da RT: \_\_\_\_\_

( ) CX ( ) PRIMUS

#### Gradação da Radiodermatite Aguda

Grau	Sinais	Dose: ___ Gy / /						
0	Sem alteração							
1	Hiperpigmentação							
2	Eritema							
3	Ressecamento da pele							
4	Descamação seca localizada em um ou mais pontos separados							
5	Descamação seca disseminada em um ou mais pontos em contiguidade							
6	Descamação úmida localizada e/ou em dobras							
7	Descamação úmida disseminada							
8	Sangramento e/ou ulceração							
9	Necrose							

Assinalar com o grau a área afetada:



APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DIÁRIA DA PELE PARA PARTICIPANTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Nome completo: \_\_\_\_\_ Registro HUB: \_\_\_\_\_

Data D1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

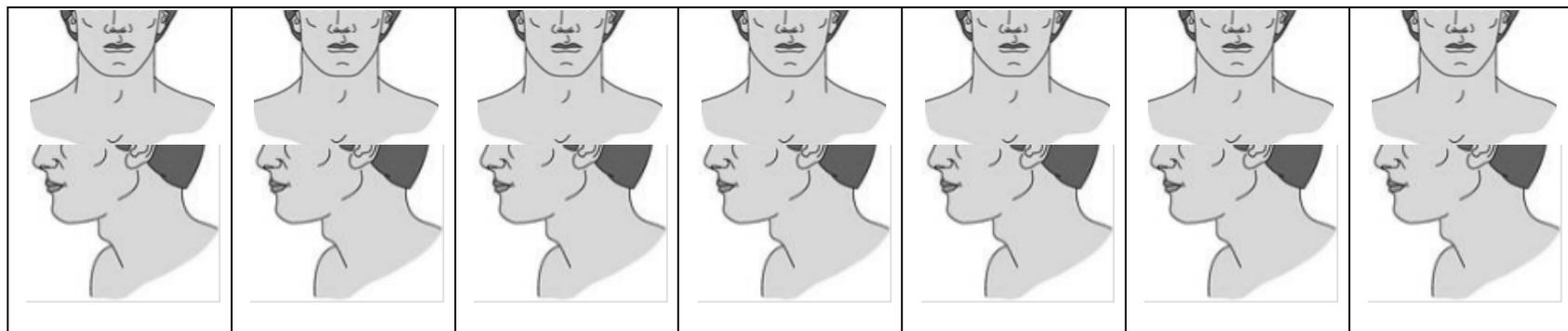
Horário da RT: \_\_\_\_\_

( ) CX ( ) PRIMUS

**Gradação da Radiodermatite Aguda**

Grau	Sinais	Dose: ___ Gy / /						
0	Sem alteração							
1	Hiperpigmentação							
2	Eritema							
3	Ressecamento da pele							
4	Descamação seca localizada em um ou mais pontos separados							
5	Descamação seca disseminada em um ou mais pontos em contiguidade							
6	Descamação úmida localizada e/ou em dobras							
7	Descamação úmida disseminada							
8	Sangramento e/ou ulceração							
9	Necrose							

Assinalar com o grau a área afetada:



APÊNDICE C – INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO SEMANAL DOS SINTOMAS

Nome completo: \_\_\_\_\_ Registro HUB: \_\_\_\_\_

Data D1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Horário da RT: \_\_\_\_\_

( ) CX ( ) PRIMUS

**Checklist de sintomas do paciente**

Sintomas	1º avaliação ____/____/____ Gy	2º avaliação ____/____/____ Gy	3º avaliação ____/____/____ Gy	4º avaliação ____/____/____ Gy	5º avaliação ____/____/____ Gy	6º avaliação ____/____/____ Gy	7º avaliação ____/____/____ Gy
1 Calor local	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa
2 Queimação	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa
3 Prurido	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa
4 Relato de pele áspera, ressecada e/ou repuxando	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa
5 Dor	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa	( ) não ( ) pouco ( ) muito ( ) intensa

- (1) Atraso no tratamento (motivo/tempo)
- (2) Tratamento suspenso por reações adversas (motivo/tempo)
- (3) Utilizou algum produto por conta própria
- (4) Utilizou algum produto orientado pelo seu médico

APÊNDICE D – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS APLICADO AS PARTICIPANTES COM CÂNCER DE MAMA

Produto A ( ) Produto B ( )

Data da coleta \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ficha Nº \_\_\_\_\_

**1- Dados de Identificação**

Nome completo \_\_\_\_\_

Data de Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Registro HUB \_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_

**2 - Características Pessoais**

Sexo (1) Feminino (2) Masculino

Fototipo<sup>1</sup> (1) I (2) II (3) III

(4) IV (5) V

Escolaridade (1) Analfabeto (2) E. F. incompleto (3) E. F. completo

(4) E. M. incompleto (5) E. M. completo (6) E. S. incompleto

(7) E. S. completo

Tabagista (1) Nunca

(2) Interrompido por mais de 6 meses

(3) Interrompido nos últimos 6 meses

(4) Atualmente faz uso

Etilista (1) Nunca

(2) Interrompido por mais de 6 meses

(3) Interrompido nos últimos 6 meses

(4) Atualmente faz uso

Doença de pele (1) Sim (2) Não

Qual \_\_\_\_\_

Diabetes (1) Sim (2) Não

Hipotireoidismo (1) Sim (2) Não

Medicação de uso atual \_\_\_\_\_

Uso de estatina (1) Sim (2) Não

Ex: Fluvastatina, Rosuvastatina, Atorvastatina, Pravastatina, Pitavastatina, Lovastatina, Sinvastatina

<sup>1</sup>Segundo escala de Fitzpatrick.

Peso \_\_\_\_\_Kg Altura \_\_\_\_\_cm IMC \_\_\_\_\_ Circunferência Peitoral \_\_\_\_\_cm

### 3- Informações sobre o tratamento

Diagnóstico	_____	CID-10	_____
T__N__M__	Estadiamento	_____	_____
Histopatológico	_____		
<b>Tratamento atual</b>	Hormonioterapia concomitante com a RT	(1) Sim	(2) Não
	(1) Tamoxifeno	(2) Inibidores de aromatase	
Tempo de uso	_____		
Mama irradiada	(1) Direita	(2) Esquerda	
Região irradiada	(1) Frontal	(2) Sulco inframamário	
	(3) Axilar	(4) Supraclavicular	
Técnica de planejamento	(1) 2D	(2) 3D	
	(3) IMRT		
Frações previstas	_____		
Dose total (Gy)	_____	Dose Fracionada (Gy)	_____
Energia	(1) Fótons	(2) Elétrons	
	Se fótons,	Se elétrons,	
	(1) 6MeV	_____	
	(2) 10MeV		

APÊNDICE E – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS APLICADO AOS PARTICIPANTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Produto A ( ) Produto B ( )

Data da coleta \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ficha Nº \_\_\_\_\_

**1- Dados de Identificação**

Nome completo \_\_\_\_\_

Data de Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Registro HUB \_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_

**2 – Características Pessoais**

Sexo (1) Feminino (2) Masculino

Fototipo<sup>1</sup> (1) I (2) II (3) III  
(4) IV (5) V

Escolaridade (1) Analfabeto (2) E. F. incompleto (3) E. F. completo  
(4) E. M. incompleto (5) E. M. completo (6) E. S. incompleto  
(7) E. S. completo

Tabagista (1) Nunca  
(2) Interrompido por mais de 6 meses  
(3) Interrompido nos últimos 6 meses  
(4) Atualmente faz uso

Etilista (1) Nunca  
(2) Interrompido por mais de 6 meses  
(3) Interrompido nos últimos 6 meses  
(4) Atualmente faz uso

Exposição ao sol (1) Sim (2) Não

Doença de pele (1) Sim (2) Não

Qual \_\_\_\_\_

Diabetes (1) Sim (2) Não

Hipotireoidismo (1) Sim (2) Não

Medicação de uso atual \_\_\_\_\_

Uso de estatina (1) Sim (2) Não

Ex: Fluvastatina, Rosuvastatina, Atorvastatina, Pravastatina, Pitavastatina, Lovastatina, Sinvastatina

<sup>1</sup>Segundo escala de Fitzpatrick.

Peso \_\_\_\_\_Kg Altura \_\_\_\_\_cm IMC \_\_\_\_\_

### 3- Informações sobre o tratamento

Diagnóstico \_\_\_\_\_ CID-10 \_\_\_\_\_

T\_\_N\_\_M\_\_ Estadiamento \_\_\_\_\_

Histopatológico \_\_\_\_\_

**Tratamento atual** (1) Radioterapia exclusiva (2) Quimiorradioterapia

QT/Protocolo/nº de ciclos \_\_\_\_\_

Região irradiada (1) Frontal (2) Lateral direito

(3) Lateral esquerdo (4) Posterior

Técnica de (1) 2D (3) 3D

planejamento (3) IMRT

Frações previstas \_\_\_\_\_

Dose total (Gy) \_\_\_\_\_

Dose Fracionada (Gy) \_\_\_\_\_

Energia (1) Fótons (2) Elétrons  
Se fótons, Se elétrons

(1) 6MeV \_\_\_\_\_

(2) 10MeV \_\_\_\_\_

**Universidade de Brasília**  
**Faculdade de Ciências da Saúde**  
**Programa de Pós-Graduação em Enfermagem**

***Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE***

Convidamos o (a) senhor (a) a participar do projeto de pesquisa **Prevenção da radiodermatite em pacientes com câncer: ensaio clínico aleatorizado**, sob a responsabilidade da pesquisadora Amanda Gomes de Meneses. O projeto é um Ensaio Clínico Profilático comparando gel lipossomal com extrato de camomila e do gel lipossomal isolado em pacientes com câncer de mama e com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Hospital Universitário de Brasília.

O objetivo desta pesquisa é avaliar o efeito do uso do gel lipossomal com extrato de camomila e do gel lipossomal isolado na prevenção da radiodermatite em pacientes com câncer submetidos à radioterapia.

O (a) senhor (a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo (a). Será coletado do prontuário do senhor (a) dados clínicos relativos ao plano radioterapêutico do paciente (número de sessões, dose da radioterapia e campos de radiação), com auxílio de instrumento construído para esse fim.

A sua participação se dará por realizar os cuidados com a pele e passar o gel lipossomal com extrato de camomila ou o gel lipossomal isolado, que será entregue no primeiro encontro com a enfermeira, que fará a consulta explicando os cuidados com a pele e entregará o manual de orientações do paciente. A aplicação do produto será feita duas vezes ao dia até o término da radioterapia ou até a enfermeira interromper o uso. O uso poderá ser interrompido se houver alguma reação de pele ou caso desenvolva um agravamento da radiodermatite. O (a) senhor (a) passará por avaliações diárias, com avaliação do local irradiado e do seguimento das orientações de cuidado que foram passadas. Serão tiradas fotografias para acompanhamento da região que está sendo irradiada sem a sua identificação. O número de avaliações será correspondente ao número de semanas previstas de tratamento. Qualquer dúvida ou desconforto deve ser

comunicado à enfermeira pesquisadora responsável. As avaliações serão realizadas na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia, nas consultas de enfermagem em dias pré-determinados, coincidindo com o horário da radioterapia.

Embora o uso da camomila e do lipossoma sejam conhecidos, pode haver risco de reação cutânea de hipersensibilidade aos produtos e/ou risco de agravar a radiodermatite. Caso o (a) senhor (a) desenvolva um agravamento da radiodermatite ou uma reação cutânea grave ao longo do tratamento na área irradiada, será interrompido o uso do gel lipossomal com extrato de camomila ou do gel lipossomal isolado e o (a) senhor (a) continuará sendo acompanhado (a) pela equipe e receberá assistência de acordo com o protocolo já adotado na unidade.

O pesquisador deste projeto se compromete a dar o conhecimento ao paciente de todos os eventos adversos ocorridos durante o desenvolvimento desta pesquisa e assegura a manutenção do tratamento farmacológico se constatado o benefício terapêutico do fármaco em estudo. Se você aceitar participar, estará contribuindo para avaliar a eficácia de produtos que possam ser alternativas efetivas para o cuidado com a pele dos pacientes que se submetem à radioterapia.

O (a) senhor (a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o (a) senhor (a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o (a) senhor (a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entre em contato: Amanda Gomes de Meneses (61) 985867107 e-mail: amanda.gdmeneses@gmail.com ou Paula Elaine Diniz dos Reis (61) 31071878 e-mail: pauladiniz@unb.br, contatos disponíveis inclusive para ligações a cobrar.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou

cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00h às 12:00h e de 13:30h às 15:30h, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o (a) senhor (a).

---

Nome / assinatura

---

Amanda Gomes de Meneses

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

APÊNDICE G – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM PARA FINS DE PESQUISA

**Termo de Autorização para Utilização de Imagem para fins de pesquisa**

Eu, \_\_\_\_\_,  
autorizo a utilização da minha imagem, na qualidade de participante/entrevistada no projeto de pesquisa intitulado **Prevenção da radiodermatite em pacientes com câncer: ensaio clínico aleatorizado**, sob responsabilidade de Amanda Gomes de Meneses e da Professora Paula Elaine Diniz dos Reis, vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Minha imagem pode ser utilizada apenas para análise por parte da equipe de pesquisa, para apresentações em conferências profissionais e/ou acadêmicas e atividades educacionais vinculadas a pesquisa desenvolvida.

Tenho ciência de que não haverá divulgação da minha imagem por qualquer meio de comunicação, sejam elas televisão, rádio ou internet, exceto nas atividades vinculadas ao ensino e a pesquisa explicitadas acima. Tenho ciência também de que a guarda e demais procedimentos de segurança com relação às imagens são de responsabilidade da pesquisadora responsável.

Deste modo, declaro que autorizo, livre e espontaneamente, o uso para fins de pesquisa, nos termos acima descritos, da minha imagem.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com a pesquisadora responsável pela pesquisa e a outra com o participante.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Amanda Gomes de Meneses

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## ANEXOS

### ANEXO A – CHECKLIST CONSORT – PARTICIPANTES COM CÂNCER DE MAMA.

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	30
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	8
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	21
	2b	Specific objectives or hypotheses	31
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	32
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	NA
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	32
	4b	Settings and locations where the data were collected	32
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	32
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	38
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	NA
Sample size	7a	How sample size was determined	35
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	NA
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	32
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	32
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	32
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	33
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	33

	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	33
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	39
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	NA
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	42
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	42
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	42
	14b	Why the trial ended or was stopped	42
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	44
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	44
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	45
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	NA
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	NA
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	45
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	77
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	50
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	50
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	40
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	40
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	40

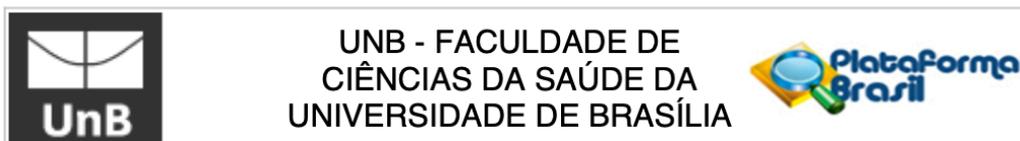
NA = não se aplica

ANEXO B – CHECKLIST CONSORT – PARTICIPANTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	54
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	8
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	21
	2b	Specific objectives or hypotheses	56
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	57
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	NA
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	57
	4b	Settings and locations where the data were collected	57
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	57
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	60
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	NA
Sample size	7a	How sample size was determined	58
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	NA
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	58
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	58
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	58
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	58
Implementation			
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	58
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	58
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	61
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	NA

<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	65
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	64
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	65
	14b	Why the trial ended or was stopped	65
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	67
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	67
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	68
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	NA
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	NA
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	68
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	77
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	72
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	72
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	62
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	62
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	63

9.3 ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)



Continuação do Parecer: 3.123.117

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1239579.pdf	29/11/2018 21:34:31		Aceito
Outros	Autorizacao_para_realizacao_da_pesquisa.pdf	29/11/2018 21:28:59	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Outros	Termo_de_concordancia_institucional.pdf	29/11/2018 21:05:06	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Outros	Termo_de_responsabilidade.pdf	29/11/2018 20:59:48	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Outros	Carta_de_apresentacao.pdf	29/11/2018 20:54:35	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Outros	Termo_de_ciencia_da_instituicao_coparticipante.pdf	29/11/2018 19:21:03	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Outros	lattes_Eliete.pdf	29/11/2018 19:15:10	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Outros	lattes_Priscila.pdf	29/11/2018 19:14:48	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Outros	lattes_Paula.pdf	29/11/2018 19:14:25	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Outros	lattes_Elaine.pdf	29/11/2018 19:13:44	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Outros	lattes_Amanda.pdf	29/11/2018 19:13:20	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Outros	TermoAutorizImagem_CEPFS.doc	29/11/2018 19:12:50	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEPFS.doc	29/11/2018 19:12:07	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	29/11/2018 19:11:35	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisaAmanda.docx	29/11/2018 19:11:15	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	29/11/2018 19:02:15	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	29/11/2018 18:43:06	AMANDA GOMES DE MENESES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com