**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

FERNANDA MATEUS QUEIROZ SCHMIDT

**APLICAÇÃO TÓPICA DE CREME CONTENDO NANOPARTÍCULAS
COM VITAMINA E PARA PREVENÇÃO DE RADIODERMATITE EM
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA:
ESTUDO PILOTO RANDOMIZADO**

**SÃO PAULO
2019**

FERNANDA MATEUS QUEIROZ SCHMIDT

**APLICAÇÃO TÓPICA DE CREME CONTENDO NANOPARTÍCULAS
COM VITAMINA E PARA PREVENÇÃO DE RADIODERMATITE EM
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA:
ESTUDO PILOTO RANDOMIZADO**

Versão corrigida da Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto – PROESA - da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos (EE-USP)

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Marinilce Fagundes dos Santos (ICB-USP)

VERSÃO CORRIGIDA

A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo.

**São Paulo
2019**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Schmidt, Fernanda Mateus Queiroz

Aplicação tópica de creme contendo nanopartículas com vitamina E para prevenção de radiodermatite em mulheres com câncer de mama: estudo piloto randomizado / Fernanda Mateus Queiroz Schmidt. São Paulo, 2019.

245 p.

Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

1. Radioterapia. 2. Neoplasias da mama. 3. Radiodermatite.
4. Prevenção. 5. Cuidados de Enfermagem. 6. Antioxidantes.
7. Vitamina E. 8. Nanotecnologia. I. Título.

Nome: Fernanda Mateus Queiroz Schmidt

Título: Aplicação tópica de creme contendo nanopartículas com vitamina E para prevenção de radiodermatite em mulheres com câncer de mama: estudo piloto.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Orientadora: Profa. Dra. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Jorge e Eulália,
por uma vida inteira de amor e dedicação aos filhos;

Ao Matheus, meu companheiro de vida, pelo amor, cumplicidade, incentivo
e por compartilhar meus sonhos;

Ao Davi e à Isabela,
por me permitirem viver o amor mais sublime, intenso e verdadeiro;

Ao meu irmão Luciano, pelo companheirismo,
mesmo à distância, em mais esta conquista;

Aos meus sogros, Vivaldo e Neuman,
pelo exemplo de dedicação e amor ao próximo na arte de cuidar das pessoas;

À tia Zezé (*in memoriam*),
que certamente estará muito feliz por mim, onde quer que esteja;

À todas as mulheres guerreiras que enfrentam a batalha contra a tão temida
neoplasia da mama.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por mais uma oportunidade de evolução,
pela profissão que permitiu seguir, e por me instrumentalizar na busca de estratégias
para aliviar o sofrimento dos doentes.

Às pacientes que participaram deste estudo, pela disponibilidade em contribuir com
a ciência mesmo diante de uma situação tão difícil, e, acima de tudo, pelas
verdadeiras “lições de vida” que me proporcionaram.

Aos amigos e familiares, pelo incentivo em minha caminhada profissional, pelo apoio
em todos os momentos, e pela compreensão em minhas ausências.

À Profª Drª Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos, “mãe” da Estomaterapia
brasileira, exemplo de liderança e amor à especialidade. Obrigada pelo incentivo,
pelos ensinamentos, por ter me apresentado o/ao universo da Estomaterapia, e pela
confiança em mim depositada.

À Profª Drª Marinilce Fagundes dos Santos, pelo apoio, carinho e orientação
fundamentais, principalmente na etapa experimental deste trabalho.

À querida amiga Estomaterapeuta Carol Gonzalez, por sua generosidade e suporte
desde a concepção do projeto de pesquisa, e pelo apoio incondicional na condução
dos experimentos.

À Profª Drª Luciana Biagini Lopes, pelas orientações e suporte com as análises no
laboratório de Nanofármacos do ICB-USP.

À equipe do Serviço de Radioterapia do Hospital Regional do Câncer de Passos-
MG, por todo apoio na condução da coleta dos dados.

Ao IFSULDEMINAS, pelo constante incentivo à qualificação docente, permitindo
minha dedicação às atividades do doutorado.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Estomaterapia da EEUSP, pelo aprendizado
e amizade ao longo desses anos.

Aos queridos companheiros da XVII Turma de Especialização em Estomaterapia da
EEUSP, eternos e inesquecíveis amigos, com os quais aprendi a trilhar os primeiros
passos da Estomaterapia.

Aos colegas da diretoria da SOBEST, pelo exemplo de dedicação à especialidade,
pelo incentivo e confiança, e pela compreensão nos momentos em que precisei me
ausentar.

Ao Programa de Excelência Acadêmica da Coordenação de Aperfeiçoamento de
Pessoal de Nível Superior (PROEX-CAPES), pelo suporte para a coleta dos dados.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o desenvolvimento desse
trabalho,

Muito obrigada!

“Somos responsáveis pelas imagens que criamos na mente dos outros, não apenas através do que falarmos, mas igualmente através de tudo aquilo que escrevermos.”

André Luiz (Chico Xavier)

Livro: Sinal Verde

Schmidt FMQ. Aplicação tópica de creme contendo nanopartículas com vitamina E para prevenção de radiodermatite em mulheres com câncer de mama: estudo piloto randomizado [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2019.

RESUMO

Introdução: Apesar da ação promissora dos agentes antioxidantes contra as radiodermatites, os estudos sobre esse tema ainda são pouco consistentes. Diante dessas considerações, questionou-se sobre a ação da vitamina E, veiculada por meio de nanotecnologia, na prevenção das radiodermatites. **Objetivo:** Avaliar o potencial efeito da aplicação tópica de creme com nanopartículas lipídicas contendo vitamina E, na concentração final de 2%, para a prevenção de radiodermatite aguda em mulheres com câncer de mama submetidas à teleterapia. **Método:** Estudo piloto randomizado e duplo cego, realizado em um hospital oncológico de Minas Gerais. A amostra foi constituída de 40 mulheres, divididas em três grupos: Intervenção - realizaram a aplicação tópica de creme com nanopartículas lipídicas contendo vitamina E; Controle 1 - realizaram a aplicação tópica de creme sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E; Controle 2 - realizaram a aplicação tópica de creme com nanopartículas lipídicas sem vitamina E. A incidência de radiodermatite, o grau (pelas escalas RTOG e CTCAE) e o tempo para o aparecimento da reação foram considerados desfechos primários; a qualidade de vida, a temperatura da mama e os sintomas relatados como desfechos secundários. Todas as participantes seguiram as orientações padrão para prevenção de radiodermatites, realizaram a aplicação de creme três vezes por dia e foram avaliadas três vezes por semana. Para a coleta dos dados, utilizaram-se quatro instrumentos: dados sócio-demográficos e clínicos, registro das avaliações periódicas, e avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) – EORTC-QLQ-30 e EORTC-QLQ-BR23. Os dados foram analisados por meio de: modelo ANOVA, teste de Kruskal-Wallis, qui-quadrado, exato de Fisher, modelo de riscos proporcionais de Cox e modelo de efeitos mistos. O projeto foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** Todas as pacientes da amostra apresentaram radiodermatites em algum grau. As incidências de reações graus 1, 2 e 3 foram, respectivamente: 58%, 25% e 17% para o grupo Intervenção; 36%, 29% e 36% para o grupo Controle 1; e 50%, 43% e 7% para o grupo Controle 2. Não houve diferenças significativas entre os grupos do estudo no que concerne ao grau de radiodermatite, QVRS e

temperaturas das mamas. Observou-se uma tendência para potencial efeito protetor do creme com nanopartículas contendo vitamina E no que concerne ao tempo para aparecimento da radiodermatite nas pacientes que não receberam a dose de *boost* ($p=0,03$) e ocorrência de eritema leve inframamário ($p=0,04$). Prurido foi reportado por 90% das mulheres, apresentando por mais tempo naquelas do grupo Intervenção ($p=0,05$). Os dados encontrados permitiram subsidiar o cálculo amostral para o ensaio clínico definitivo, que deverá ser composto de 108 pacientes.

Conclusões: Observou-se um potencial efeito protetor do creme com nanopartículas contendo vitamina E com relação ao tempo para aparecimento da radiodermatite e ocorrência de eritema leve inframamário. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos do estudo com relação a incidência e intensidade de radiodermatites, QVRS e temperatura das mamas. Amostra constituída de 108 pacientes deverá compor o ensaio clínico definitivo para evidenciar as hipóteses levantadas neste estudo piloto.

PALAVRAS-CHAVE: Radioterapia. Neoplasias da Mama. Radiodermatite. Prevenção. Cuidados de Enfermagem. Antioxidantes. Vitamina E. Nanotecnologia.

Schmidt FMQ. Topical application of cream containing nanoparticles with vitamin E for radiodermatitis prevention in women with breast cancer: a randomized pilot study [thesis]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2019.

ABSTRACT

Introduction: Despite the promising action of antioxidant agents against radiodermatitis, studies on this topic are still poorly consistent. In view of these considerations, vitamin E transmitted through nanotechnology action on radiodermatitis prevention was questioned. **Aims:** To evaluate acute radiodermatitis prevention effect of topical application of a cream with lipid nanoparticles containing vitamin E (final concentration of 2%) in women with breast cancer submitted to radiotherapy. **Method:** Randomized, double blind pilot study performed at a cancer hospital in Minas Gerais. The sample consisted of 40 women, divided into three groups: Intervention - they performed topical application of the cream with lipid nanoparticles containing vitamin E; Control 1 - they performed topical application of the cream without lipid nanoparticles and without vitamin E; Control 2 - performed the topical application of cream with lipid nanoparticles without vitamin E. The incidence of radiodermatitis, the classification (by the RTOG and CTCAE scoring systems) and the time for appearance of the reaction were considered primary outcomes; quality of life, breast temperature and symptoms reported as secondary outcomes. All participants followed the standard guidelines for the prevention of radiodermatitis, performed the application of cream three times a day and were evaluated three times a week. Four instruments were used to collect data: socio-demographic and clinical data, record of periodic evaluations, and health-related quality of life assessment (HRQoL) - EORTC-QLQ-30 and EORTC-QLQ-BR23. The data were analyzed by means of: ANOVA model, Kruskal-Wallis test, chi-square test, Fisher's exact test, Cox proportional hazards model and mixed effects model. The project was approved by the Research Ethics Committee. **Results:** All patients in the sample presented radiodermatitis to some degree. The incidence of grade 1, 2 and 3 reactions were, respectively: 58%, 25% and 17% for the intervention group; 36%, 29% and 36% for the Control 1 group; and 50%, 43% and 7% for Control group 2. There were no significant differences between the study groups regarding the degree of radiodermatitis, HRQoL and breast temperatures. There was a trend towards a potential protective effect of the cream with vitamin E-containing nanoparticles regarding the time to onset of radiodermatitis in patients who did not

receive the boost dose ($p = 0.03$) and the occurrence of mild inframammary erythema ($p = 0.04$). Pruritus was reported by 90% of the women, presenting more time in the Intervention group ($p = 0.05$). The collected data allowed to calculate the sample size for the definitive clinical trial, which should be composed of 108 patients. **Conclusions:** It was observed a potential protective effect of the cream with nanoparticles containing vitamin E concerning to the time of radiodermatitis appearance and the occurrence of inframammary light erythema. There were no significant differences between the study groups regarding the incidence and intensity of radiodermatitis, HRQoL and breast temperature. A sample consisting of 108 patients should compose the definitive clinical trial to highlight the hypotheses raised in this pilot study.

KEYWORDS: Radiotherapy. Breast Neoplasms. Radiodermatitis. Prevention. Nursing Care. Antioxidants. Vitamin E. Nanotechnology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Célula de Franz ou câmara de difusão.....	81
Figura 2	Cinética da penetração cutânea da vitamina E em pele de porco. Comparação da permeação de vitamina E quando aplicada em CLNs em função do tempo. Valores representativos da média de seis amostras de pele de porco tratadas.....	84
Figura 3	Evaporímetro sobre célula de Franz. Imagem do Laboratório de Nanofármacos, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas da USP.....	85
Figura 4	Perda de água transepidérmica em pele de porco tratada com as três formulações a cada 8 horas, durante 24 horas.	86
Figura 5	Comportamento reológico das formulações de creme base sem CLNs e com CLNs com vitamina E em diferentes concentrações. Cada gráfico é representativo de uma amostra das formulações mencionadas.....	87
Figura 6	Comportamento reológico das formulações. Cada gráfico é representativo de uma amostra das formulações mencionadas. São Paulo-SP, Brasil, 2017.....	89
Figura 7	Frasco do creme com destaque ao modo de uso – “uso tópico”, e etiquetas dos três tipos de cremes – “externo”, “uso tópico” e “uso externo”.	92
Figura 8	Corte axial de tomografia de planejamento de radioterapia para mama, exemplificando a obtenção da medida de altura da mama de 7,76 cm.	94
Figura 9	Corte axial de tomografia de planejamento de radioterapia para mama, exemplificando a obtenção da medida de distância latero-lateral da mama de 17,61 cm.....	94
Figura 10	Corte axial de tomografia de planejamento de radioterapia para mama, exemplificando a obtenção da medida de distância latero-lateral de 12,37 cm à meia altura da mama	95
Figura 11	Divisão topográfica da mama em quadrantes.	98
Figura 12	Câmera de termografia utilizada.	100
Figura 13	Imagem termográfica da mama irradiada, capturada na posição frontal.	101

Figura 14	Imagem termográfica da mama contralateral, capturada na posição frontal.....	101
Figura 15	Imagem termográfica da mama irradiada, capturada na posição lateral	102
Figura 16	Imagem termográfica da mama contralateral, capturada na posição lateral.....	102
Figura 17	Imagem termográfica da mama irradiada, capturada na posição inframamária.	103
Figura 18	Imagem termográfica da mama contralateral, capturada na posição inframamária.....	103
Figura 19	Diagrama do fluxo das participantes do estudo conforme CONSORT: distribuição das pacientes recrutadas de acordo com o grupo randomizado (incluídas) e motivos de exclusão (excluídas).....	119
Figura 20	Incidência dos diferentes graus de radiodermatites, segundo o grupo.....	128
Figura 21	Distribuição das pacientes de acordo com o tempo até o aparecimento dos graus de radiodermatite (1,2 e 3), segundo grupos do estudo.	129
Figura 22	Box-plot para os tempos médios de aparecimento de cada grau de radiodermatite, segundo o grupo do estudo.....	130
Figura 23	Estimativa de tempo livre de radiodermatite ao longo das sessões de radioterapia, de acordo com cada grau de reação (graus 1, 2 e 3) para os três grupos de estudo.	131
Figura 24	Comparação dos escores médios da Medida Global de Saúde e dos domínios das Escalas EORTC QLQ-C30 e QLQ-BR23, entre os momentos pré (Inicial) e pós-radioterapia (Final), para cada grupo do estudo.	143
Figura 25	Temperaturas médias da região frontal da mama irradiada e da mama saudável estimadas para a amostra total, ao longo do seguimento.....	149
Figura 26	Temperaturas médias da região lateral da mama irradiada e da mama saudável estimadas para a amostra total, ao longo do seguimento.....	150

Figura 27	Temperaturas médias da região inframamária da mama irradiada e da mama saudável estimadas para a amostra total, ao longo do seguimento.....	151
Figura 28	Temperaturas médias diárias das três regiões da mama irradiada e da mama saudável estimadas para os três grupos do estudo, ao longo do seguimento	152

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tamanho e Índice de Polidispersão dos Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLNs).	80
Tabela 2	Características sócio-demográficas das pacientes segundo amostra total e grupos de estudo.	120
Tabela 3	Características clínicas das pacientes segundo amostra total e grupos de estudo.	123
Tabela 4	Características relacionadas à radioterapia das pacientes segundo amostra total e grupos de estudo.	126
Tabela 5	Medianas dos volumes (cc) máximos de tecido irradiado de acordo com a dose recebida pelas pacientes na mama e na FSC, subdivididos por grupos de estudo.	127
Tabela 6	Incidência dos diferentes graus de radiodermatites, segundo o grupo.	128
Tabela 7	Tempos médios (em dias) até o aparecimento de cada grau de radiodermatite, segundo o grupo do estudo.	130
Tabela 8	Risco relativo e Intervalo de Confiança de 95% para o desenvolvimento de radiodermatite segundo grau e grupo.	131
Tabela 9	Incidência dos diferentes graus de radiodermatites e tempo médio (em dias) até o aparecimento de cada grau de reação, segundo o grupo e número de sessões (sem e com <i>boost</i>).	132
Tabela 10	Características das radiodermatites grau 1 (eritema leve, hiperpigmentação leve e descamação seca), de acordo com a localização anatômica, nos três grupos de estudo.	134
Tabela 11	Características das radiodermatites grau 2 (eritema moderado a intenso, hiperpigmentação moderada a intensa e dermatite úmida em prega cutânea), de acordo com a localização anatômica, nos três grupos de estudo.	136
Tabela 12	Característica das radiodermatites grau 3 (dermatite úmida além da prega cutânea), de acordo com a localização anatômica e área, nos três grupos de estudo.	137
Tabela 13	Escore médio, mínimo, mediano e máximo da Medida Global de Saúde e domínios da Escala Funcional do EORTC QLQ-C30, nos momentos pré e pós-radioterapia, para cada grupo de estudo.	138

Tabela 14	Escores médio, mínimo, mediano e máximo dos domínios da Escala de Sintomas e Dificuldades Financeiras do EORTC QLQ-C30, nos momentos pré e pós-radioterapia, para cada grupo de estudo.	139
Tabela 15	Escores médio, mínimo, mediano e máximo dos domínios da Escala Funcional do EORTC QLQ-BR23, nos momentos pré e pós-radioterapia, para cada grupo do estudo.....	141
Tabela 16	Escores médio, mínimo, mediano e máximo dos domínios da Escala de Sintomas do EORTC QLQ-BR23, nos momentos pré e pós-radioterapia, para cada grupo do estudo.....	142
Tabela 17	Tamanho do efeito das diferenças das médias dos escores pré e pós-tratamento para os três grupos do estudo, de acordo com cada domínio das escalas do EORTC-QLQ-C30 e EORTC-QLQ-BR23.	145
Tabela 18	Sintomas relatados pelas pacientes de acordo com a frequência, duração (em mediana de dias) e tempo até o primeiro relato do sintoma.....	147
Tabela 19	Testes de hipóteses sequenciais para os modelos de efeitos mistos, comparando a distribuição das temperaturas das diferentes regiões das duas mamas ao longo dos dias de tratamento, por grupo de estudo e grau de radiodermatite.	153
Tabela 20	Notas atribuídas ao creme pelas pacientes ao longo das sessões de radioterapia.	154

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Sintomas clínicos e tempo de aparecimento da radiodermatite aguda.	40
Quadro 2	Concentração e função de cada componente do creme base utilizado.	75
Quadro 3	Ilustrações do ensaio de penetrabilidade cutânea.	83
Quadro 4	Formulações submetidas aos testes de comportamento reológico	88
Quadro 5	Escala utilizada para a classificação das radiodermatites – RTOG e CTCAE v5.0.	97
Quadro 6	Escore do EORTC QLQ-C30 versão 3.0.	106
Quadro 7	Escore do EORTC QLQ-BR23 versão 3.0.	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPM	Antioxidantes de Baixo Peso Molecular
ANOVA	Análise de Variância
BHT	Hidroxitolueno butilado
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
cc	Centímetro cúbico
CEC	Centro de Estudos Clínicos
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLN	Carreadores Lipídicos Nanoestruturados
cm	Centímetros
CNPJ	Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COREN	Conselho Regional de Enfermagem
CRF	Conselho Regional de Farmácia
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DLL	Distância Latero-lateral
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
EB	Escore Bruto
EEUSP	Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC-QLQ	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire</i>
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FACT	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
FRAP	<i>Ferric Reducing Ability of Plasma</i>
FSC	Fossa Supraclavicular
Gy	Gray
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRC	Hospital Regional do Câncer

IC	Intervalo de Confiança
ICB-USP	Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo
ICDRG	<i>International Contact Dermatitis Research Group</i>
IIQ	Intervalo interquartil
IL	Interleucina
IM	Inframamária
IMC	Índice de Massa Corporal
IMRT	<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>
MeV	Megavoltagem
MG	Minas Gerais
MGS	Medida Global de Saúde
µL	Microlitros
µm	Micrômetros
ml	Mililitros
mm	Milímetros
mV	Milivolts
MV	Megavolts
NA	Não se aplica
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NE	Nanoemulsão
NLC	<i>Nanostructured Lipid Carriers</i>
NLS	Nanopartículas Lipídicas Sólidas
nm	Nanômetros
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PDI	Índice de polidispersão
pH	Potencial Hidrogeniônico
PROESA	Programa de Pós-graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto
PTFE	Politetrafluoroetileno
QIE	Quadrante Inferior Externo
QII	Quadrante Inferior Interno
QLQ	<i>Quality of Life Questionnaire</i>
QSE	Quadrante Superior Externo
QSI	Quadrante Superior Interno
qsp	quantidade suficiente para
QV	Qualidade de Vida

QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RC	Região central
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
ROI	<i>Region of Interest</i>
rpm	Rotações por Minuto
RR	Risco Relativo
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SP	São Paulo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Tamanho de Efeito
TEWL	<i>Transepidermal Water Loss</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UTN	<i>Universal Trial Number</i>
UV	Ultravioleta
WHO	<i>World Health Organisation</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Grau Celsius
H ⁺	Hidrogênio
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
O ₂	Oxigênio
OH ⁻	Hidroxila
ROO	Radicais peroxila
ROOH	Peróxidos Orgânicos
3D	Tridimensional
3D-CRT	<i>Three-dimensional Conformal Radiotherapy</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
1.1	Radioterapia	37
1.2	Radiodermatites.....	39
1.3	Efeitos biológicos da radiação ionizante, radiodermatites, estresse oxidativo e antioxidantes	44
1.4	Vitamina E	49
1.5	Nanopartículas como veículos farmacológicos.....	53
2	HIPÓTESE ESTATÍSTICA.....	59
3	OBJETIVOS	63
3.1	Objetivo geral	65
3.2	Objetivos específicos.....	65
4	MÉTODOS	67
4.1	Tipo de estudo	69
4.2	Local da pesquisa.....	70
4.2.1	Protocolo de tratamento do serviço de radioterapia.....	70
4.3	População e amostra.....	72
4.3.1	Composição da amostra	72
4.3.2	Critérios de inclusão.....	73
4.3.3	Critérios de exclusão.....	73
4.4	Intervenções	74
4.4.1	Descrição do protocolo padrão de prevenção de radiodermatite	74
4.4.2	Etapas da manipulação dos produtos finais.....	74
4.4.3	Características dos Carreadores Lipídicos Nanoestruturados	77
4.4.4	Ensaio complementares de caracterização.....	79
4.4.4.1	Estabilidade do tamanho e dispersão dos CLNs.....	79
4.4.4.2	Análise de penetrabilidade cutânea da vitamina E.....	80
4.4.4.3	Perda de água transepidérmica	84
4.4.4.4	Comportamento reológico	86
4.5	Desfechos.....	90
4.6	Randomização e cegamento	90
4.7	Instrumentos para a coleta de dados.....	92
4.7.1	Instrumento de dados sócio-demográficos e clínicos.....	92
4.7.2	Instrumento para o registro das avaliações periódicas	95

4.7.2.1	Métodos utilizados para as avaliações periódicas da pele	96
4.7.2.1.1	Avaliação das características da radiodermatite	96
4.7.2.1.2	Temperatura das mamas	99
4.7.3	EORTC <i>Quality of Life Questionnaire</i> (EORTC-QLQ-C30)	104
4.7.4	EORTC <i>Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Module</i> (EORTC-QLQ-BR23):	107
4.8	Procedimentos para a coleta de dados	108
4.9	Tratamento e análise dos dados	111
4.10	Aspectos éticos.....	114
5	RESULTADOS.....	117
5.1	Caracterização da amostra.....	120
5.1.1	Caracterização sócio-demográfica.....	120
5.1.2	Caracterização clínica.....	122
5.1.3	Caracterização clínica relacionada à radioterapia.....	124
5.2	Incidência, classificação (grau) e tempo até o aparecimento da radiodermatite.....	127
5.3	Características das radiodermatites	133
5.4	Qualidade de vida relacionada à saúde.....	137
5.4.1	EORTC QLQ-C30	137
5.4.2	EORTC QLQ-BR23.....	140
5.4.3	Tamanho do efeito (<i>Effect Size</i>).....	143
5.5	Sintomas Locais relatados pelas pacientes.....	146
5.6	Temperatura das mamas.....	148
5.7	Avaliação do creme pelas pacientes	154
6	DISCUSSÃO	155
6.1	Incidência, características, classificação (grau) e tempo até o aparecimento da radiodermatite	159
6.2	Qualidade de vida relacionada à saúde - QVRS e sintomas na mama	169
6.3	Temperatura das mamas.....	176
6.4	Contribuições, limitações e recomendações do estudo.....	179
7	CONCLUSÕES	183
	REFERÊNCIAS.....	187
	APÊNDICES.....	209
	Apêndice A - Protocolo para a prevenção de radiodermatite aguda	211

Apêndice B - Perda de água transepidérmica em pele de porco tratada com CLNs com vitamina E.....	213
Apêndice C - Instrumento de coleta de dados sociodemográficos e clínicos.....	214
Apêndice D - Instrumento para avaliação periódica.....	216
Apêndice E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	219
ANEXOS	223
Anexo 1 - <i>Checklist</i> CONSORT para estudos piloto	225
Anexo 2 - Tabela de Ocupações.....	228
Anexo 3 - EORTC QLQ-C30 – versão em Português	230
Anexo 4 - EORTC QLQ-BR23 – versão em Português.....	232
Anexo 5 - Email de autorização para <i>download</i> e uso dos Questionários EORTC-QLQ-C30 e BR23	234
Anexo 6 - Autorização para realização da pesquisa	236
Anexo 7 - Parecer consubstanciado do CEP	237
Anexo 8 - Parecer consubstanciado do CEP após análise de emenda	241

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, sendo o mais comum entre as mulheres (excluindo-se os tumores de pele) e a segunda principal causa de morte por câncer na população feminina mundial (o câncer de pulmão é a primeira causa) (American Cancer Society, 2018). Suas taxas de incidência variam entre as diferentes regiões do mundo, com as maiores estimadas para 2018 em países da Europa (Bélgica – 113/ 100 mil; Luxemburgo - 109/ 100 mil) e as menores na África (Gâmbia – 7/100 mil) e na Ásia (Butão - 5/ 100 mil) (IARC, 2018). Nos últimos anos, essas taxas têm sido estáveis em mulheres brancas e aumentando ligeiramente (em 0,3% por ano) em mulheres afro-americanas (American Cancer Society, 2018).

A American Cancer Society estima 266.120 novos casos de câncer de mama invasivo, 63.960 novos casos de carcinoma in situ (não invasivos) e 40.920 óbitos pela doença, nos Estados Unidos, em 2018. Para o Brasil, estimam-se 59.700 casos novos de câncer de mama para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres (Brasil, 2018). Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o primeiro mais frequente nas mulheres das Regiões Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil). Na Região Norte, é o segundo tumor mais incidente (19,21/100 mil) (Brasil, 2018).

As taxas de mortalidade por câncer de mama feminino caíram 39% de 1989 a 2015. Desde 2007, essas taxas têm sido constantes em mulheres com menos de 50 anos, mas continuam diminuindo em mulheres mais velhas (American Cancer Society, 2018). Nos últimos 40 anos, a sobrevida vem aumentando nos países desenvolvidos e, atualmente, é de 85% em cinco anos, enquanto, nos países em desenvolvimento, permanece com valores entre 50% e 60% (Brasil, 2018). Acredita-se que a redução na taxa de mortalidade, principalmente nos países desenvolvidos, atribui-se ao resultado da detecção precoce através do rastreamento e da sensibilização, bem como à melhoria nas modalidades de tratamento (American Cancer Society, 2018; Pondé, Zardavas, Piccart, 2018). Apesar de ser considerado um câncer de relativamente bom prognóstico quando diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade continuam elevadas no Brasil, muito

provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados (Brasil, 2018).

Uma das modalidades de tratamento utilizada para o câncer de mama é a radioterapia, utilizada com finalidade terapêutica a partir da descoberta dos raios X, em 1895. Aproximadamente 50 a 60% dos indivíduos com câncer, em algum momento, poderão ser submetidos a esse tratamento (Blecha, Guedes, 2006; Bolderston et al, 2006; Feight et al, 2011; Fuzissaki, 2012; Leventhal, Young, 2017; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Singh et al., 2016; Skliarenko, Warde, 2011; Zhang, Zhang, Shao, 2012). A radioterapia caracteriza-se pela utilização de radiação ionizante (promove ionização no meio em que incide, tornando-o eletricamente instável) para o tratamento do câncer, atuando sobre o ácido desoxirribonucleico (DNA) das células, impedindo-as de se multiplicarem e/ou induzindo-as à morte direta por apoptose (Denardi, Matsubara, 2012; Harper et al, 2004; Murray, Robinson, 2011; Waghmare, 2013). Grande parte das pacientes com câncer de mama recebe radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora ou mastectomia radical, para melhorar as taxas de recorrência loco regional e sobrevida global (Kole, Kole, Moran, 2017).

Os avanços e o desenvolvimento da tecnologia na área da radioterapia para o tratamento do câncer têm sido expressivos nos últimos anos. Tal fato tem possibilitado a aplicação de técnicas cada vez mais precisas, permitindo que a radiação ionizante apresente maior poder de penetração e que os feixes de radiação emitidos concentrem-se mais no tumor, permitindo maior preservação dos tecidos saudáveis adjacentes (Blecha, Guedes, 2006; Harper et al, 2004; Kole, Kole, Moran, 2017; Marta, Weltman e Ferrigno, 2018; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017). Apesar desses progressos, os efeitos adversos advindos da radioterapia ainda são frequentes, pois a radiação ionizante causa danos em todas as células vivas, normais e malignas (Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Pignol, Olivotto, Rakovitch, 2008; Ryan, 2012; Salvo et al., 2010; Warnock, Lee, 2014).

Aproximadamente 90% a 95% das pacientes tratadas com radioterapia externa (teleterapia) para câncer de mama desenvolvem algum grau de radiodermatite (Chan, Larsen, Chan, 2012; DeHaven, 2014; Harper et al., 2004; Leventhal, Young, 2017; Salvo et al., 2010; Sundaresan et al., 2015). Essas lesões afetam a qualidade de vida da mulher, ao provocarem hipersensibilidade local,

prurido, dor por exposição de terminações nervosas e perda da barreira protetora do organismo, com consequente infecção, principalmente por *Candida albicans* (Blecha, Guedes, 2006). Além disso, as pacientes podem apresentar dificuldades em se vestir ou no uso de vestimentas habituais, restrição nos movimentos dos membros ou da área afetada, reações visíveis aos outros, a depender do segmento corporal afetado, além do impacto na independência e no autocuidado e os custos para o manejo das lesões (McQuestion, 2011; Warnock, Lee, 2014). Ao investigarem o impacto da radiotoxicidade na pele na qualidade de vida das pacientes, Schnur et al. (2011a) mostraram que as mudanças na pele provocadas pela radioterapia, em mulheres com câncer de mama, afetam múltiplas dimensões de suas vidas, incluindo: bem-estar físico, imagem corporal, bem-estar emocional, bem-estar funcional e satisfação com o tratamento. Outra consequência impactante da radiodermatite refere-se à interrupção da radioterapia, algumas vezes necessária em casos de radiodermatites graves, o que pode ser prejudicial para o controle local do tumor (Andrade et al., 2012; Azam et al., 2017; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Ryan, 2012; Warnock, Lee, 2014). Na prática clínica, em alguns casos, observa-se desistência do tratamento por parte da paciente após o surgimento da radiodermatite.

Apesar de alguns estudos randomizados terem sido ou estarem sendo conduzidos para avaliar as estratégias de prevenção e de tratamento de radiodermatites, muitas intervenções, comumente utilizadas na prática clínica, são baseadas na tradição ou na opinião dos profissionais e em experiências institucionais, além de não serem pesquisadas exaustivamente (Feight et al., 2011; Fernandez-Castro, Martin-Gil, 2015; Glover, Harmer, 2014; Kole, Kole, Moran, 2017; Kodiyan, Amber, 2015; Singh et al., 2016). Na literatura específica sobre o tema, pode-se constatar a falta de evidências acerca das recomendações sobre intervenções ou produtos (de uso oral ou tópico), alguns dos quais reportados por enfermeiros e médicos (Chan, Larsen, Chan, 2012; Chan et al., 2014; Feight et al., 2011; Fernandez-Castro, Martin-Gil, 2015; Glover, Harmer, 2014; Haruna, Lipsett, Marignol, 2017; Kodiyan, Amber, 2015; Kole, Kole, Moran, 2017; McQuestion, 2011; Meghrajani et al, 2013; Salvo et al, 2010; Singh et al., 2016; Waghmare, 2013).

Dentre os produtos tópicos identificados na literatura, incluem-se loções, cremes, pomadas e coberturas especiais (Bolderston et al., 2006; Chan, Larsen, Chan, 2012; Haruna, Lipsett, Marignol, 2017; McQuestion, 2011; Meghrajani et al.,

2013; Salvo et al., 2010). Além desses, estratégias como a fotobiomodulação com laserterapia de baixa intensidade (Censabella et al., 2016; Costa et al., 2014; Robijns et al., 2018; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017) e o uso tópico de vasoconstritores adrenérgicos (Cleary et al., 2017; Fahl, 2016) também têm sido reportadas. Uma grande variedade de terapias atualmente em uso não demonstraram eficácia em estudos randomizados e controlados, destacando a necessidade de outras pesquisas para guiar a prática baseada em evidências nessa área (Bolderston et al, 2006; Chan, Larsen, Chan, 2012; Chan et al, 2014; Feight et al, 2011; Fernandez-Castro, Martin-Gil, 2015; Glover, Harmer, 2014; Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017; Salvo et al, 2010; Zhang, Zhang, Shao, 2013).

A maioria das publicações tem focado mais a prevenção do que o tratamento, apresentando, no entanto, deficiências metodológicas que prejudicam a realização de comparações entre os diferentes estudos, dificultando também a formulação de recomendações para intervenções específicas. Em recente revisão, Kole, Kole e Moran (2017) destacam algumas fragilidades científicas dos estudos: o pequeno tamanho das amostras dos ensaios, geralmente proveniente de uma única instituição, com poder limitado para detectar diferenças entre os braços de tratamento e controle; a falta de consenso sobre o que constitui o padrão ouro de cuidado, fazendo com que os braços de controle variem entre nenhum tratamento e um dos muitos cremes ou pomadas utilizados como placebo, dificultando as comparações entre os ensaios; o uso de diferentes ferramentas de avaliação das reações de pele; a seleção inconsistente dos pontos finais dos estudos; e a falha no controle de variáveis de confusão no desenvolvimento de radiodermatite, como tamanho da mama, índice de massa corporal (IMC) e modalidades de radioterapia (Kole, Kole, Moran, 2017). Outras lacunas metodológicas incluem uma ampla variedade de termos utilizados para descrever as reações, diversos instrumentos de medida e diferenças nos desfechos avaliados (Bolderston et al., 2006; McQuestion, 2011). Em revisão integrativa de literatura acerca da prevenção de reações de pele devidas à teleterapia em mulheres com câncer de mama, os autores (Andrade et al., 2012) ressaltam a ausência de artigos publicados no Brasil e enfatizam a necessidade de pesquisas cujos resultados possibilitem a elaboração de protocolos de cuidados relacionados à prevenção e ao manejo adequado dessas reações.

O cuidado com a pele constitui um dos importantes fatores envolvidos na prevenção das radiodermatites (Waghmare, 2013; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017). A educação dos pacientes e seus familiares sobre as medidas profiláticas, mediada pelos profissionais da saúde, constitui uma das estratégias utilizadas para a redução da frequência e gravidade dessas reações (Seité, Bensadoun, Mazer, 2017). Alguns desses cuidados, orientados na prática clínica e reportados nos estudos, *guidelines* e boas práticas, são:

- utilizar água e sabonete neutro ou não-alcálico (sem perfume, sem extratos de plantas e frutas) para higienização suave da pele irradiada (Bolderston et al, 2006; Chan, Larsen, Chan, 2012; Feight et al, 2011; Fernandez-Castro, Martin-Gil, 2015; Glover, Harmer, 2014; Harper et al, 2004; Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Ryan, 2012; Roy, Fortin, Larochelle, 2001; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Singh et al., 2016; Waghmare, 2013);
- secar a pele delicadamente, evitando fricção (Glover, Harmer, 2014; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017);
- utilizar roupas macias e largas, evitando o uso de tecidos sintéticos (Feight et al., 2011; Fernandez-Castro, Martin-Gil, 2015; Glover, Harmer, 2014; Harper et al., 2004; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Waghmare, 2013); evitar o uso de sutiãs (para mulheres que recebem radioterapia para a mama), substituindo-os por tops de esporte ou outro material mais suave que não provoque fricção nas áreas de dobras (Glover, Harmer, 2014);
- proteger a área irradiada de agentes irritantes (Feight et al., 2011), evitando o uso de antitranspirantes e desodorantes (embora estudos recentes tenham apontado que não há relação entre radiodermatite e uso desses produtos – Baumann et al., 2017; Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017), perfumes, talcos e cosméticos (McQuestion, 2011; Glover, Harmer, 2014; Leventhal, Young, 2017; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Waghmare, 2013);
- não aplicar cremes tópicos na área irradiada antes da sessão de radioterapia, para evitar efeito *bolus* (aumento da dose de radiação na epiderme) (Kole, Kole, Moran, 2017; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017);

- evitar depilação e, se necessária, utilizar aparelho tricotomizador elétrico (Glover, Harmer, 2014; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Waghmare, 2013);
- manter a pele irradiada seca e utilizar toalhas macias (Feight et al., 2011);
- evitar nadar em lagos e piscinas e usar banheiras quentes e saunas (Feight et al., 2011; McQuestion, 2011);
- evitar o uso de fitas, adesivos e compressas térmicas (frias ou quentes) sobre a área irradiada (Fernandez-Castro, Martin-Gil, 2015; Kole, Kole, Moran, 2017; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017);
- evitar a exposição solar na área irradiada (Feight et al, 2011; Fernandez-Castro, Martin-Gil, 2015; Glover, Harmer, 2014; Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017);
- utilizar roupas com proteção ultravioleta (Leventhal, Young, 2017);
- evitar o uso de produtos tópicos que contêm álcool e metal (como zinco e alumínio) (McQuestion, 2011; Salvo et al., 2010; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Waghmare, 2013);
- utilizar filtro solar com fator de proteção superior a 30 (Feight et al., 2011; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017);
- utilizar protetores para o sol ou frio (Feight et al., 2011) como chapéus, lenços e agasalhos;
- evitar coçar ou esfregar a pele irradiada (Seité, Bensadoun, Mazer, 2017);
- evitar consumo de álcool e tabaco e manter hidratação adequada (Glover, Harmer, 2014; Singh et al., 2016); e
- seguir as políticas institucionais para o cuidado com a pele (Feight et al., 2011).

Embora existam evidências limitadas para o emprego dessas orientações e medidas gerais, tais recomendações são apontadas como informalmente eficazes e baseadas em opiniões de *experts*, consensos e diretrizes (Feight et al, 2011).

A indicação de um produto hidratante tópico é comumente realizada na prática clínica, apesar de não existir, até o momento, consenso na literatura acerca da eficácia e da melhor recomendação (Andrade et al., 2012; Chan, Larsen, Chan, 2012; Chan et al., 2014; Haruna, Lipsett, Marignol, 2017; Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017; Meghrajani et al., 2013; Ryan, 2012; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Waghmare, 2013; Zhang, Zhang, Shao, 2013). Alguns estudos

apontam a eficácia da calêndula (Andrade et al, 2012; Bolderston et al, 2006; Pommier et al, 2004) e dos corticosteróides tópicos (Andrade et al, 2012; Haruna, Lipsett, Marignol, 2017; Meghrajani et al., 2013; Salvo et al., 2010; Shukla et al., 2006) para a prevenção de radiodermatites, porém constituem evidências ainda limitadas. A revisão integrativa conduzida por Andrade et al. (2012) mostra que os produtos tópicos mais indicados para a prevenção de radiodermatite por teleterapia em mulheres com câncer de mama são os corticosteroides tópicos, a calêndula e o MAS065D – Xclair (composto formado por ácido hialurônico, *vitis vinífera*, manteiga de carité, telmestine, ácido glicirretínico e bisabolol em base hidrolipídica), segundo o nível de evidência e o delineamento metodológico dos estudos analisados. Por outro lado, revisão sistemática com metanálise realizada por Zhang, Zhang, Shao (2013) concluiu que os agentes abordados nos estudos selecionados (mometasone, betametasona, petrolatum, beclometasona, violeta genciana, ureia, líquido Lianbai, ácido hialurônico, dexpanthenol, aloe vera, biafine, sucralfato e trolamine) não podem prevenir ou tratar radiodermatites. Kole, Kole e Moran (2017) destacam que, em contraste com estudos recentes que mostraram a eficácia do uso de corticosteroides tópicos na prevenção de radiodermatites, muitos agentes não esteroidais falharam em mostrar um benefício quando testados prospectivamente, o que também é reforçado por Singh et al. (2016).

Portanto, mais evidências são necessárias para confirmar ou refutar as recomendações existentes até então, obtidas através da realização de estudos randomizados e duplo-cegos que avaliem os benefícios de produtos tópicos para a prevenção e o manejo das reações agudas da pele à radiação (Bolderston et al, 2006; Chan, Larsen, Chan, 2012; Chan et al, 2014; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Salvo et al., 2010).

Zhang, Zhang e Shao (2013), em sua revisão de literatura, reforçam que muitos agentes tópicos eleitos para a aplicação preventiva em pacientes submetidos à radioterapia não se baseiam na fisiopatologia das radiodermatites. Na busca de um produto de aplicação tópica, verifica-se a necessidade da compreensão do real mecanismo pelo qual a radiação ionizante provoca os inúmeros efeitos biológicos adversos, como as reações da pele (Singh et al., 2016). Como afirmaram Segreto e Segreto (2000), há quase duas décadas, o conhecimento dos efeitos biológicos das radiações e a aplicação dos conceitos de radiobiologia guiam o desenvolvimento de

estratégias mais eficazes e seguras em radioterapia, modalidade de tratamento na qual se deseja destruir o tecido patológico e preservar o tecido normal adjacente.

Há uma tendência de crescimento na incorporação de agentes antioxidantes em produtos para cuidados com a pele, com o objetivo de reabastecer as reservas naturais da mesma para proteção contra agentes externos ou para auxílio no manejo de processos cutâneos como a cicatrização de feridas (Addor, 2017; Burke, 2018; Chen, Hu, Wang, 2012; Montenegro, 2017; Oresajo et al., 2012; Pessoa et al., 2016; Sanchez et al., 2018; Silva, Michniak-Kohn, Leonardi, 2017). O uso dessas substâncias para a prevenção de radiodermatites é vislumbrado como estratégia promissora e a lógica racional para a sua aplicação parece clara quando se analisa a fisiopatologia dos efeitos biológicos da radiação na pele. Esses efeitos são ocasionados principalmente por mecanismo indireto, a radiólise, ou seja, a quebra da molécula da água pela radiação, formando radicais livres ou espécies reativas de oxigênio (EROs) que podem alterar moléculas importantes para o funcionamento celular. Esses radicais livres, de maneira não seletiva, provocam danos ao DNA e a outras moléculas das células saudáveis dos tecidos presentes na área irradiada (Yirmibesoglu et al., 2011). O estresse oxidativo resulta de um desequilíbrio entre a produção de EROs e as defesas antioxidantes teciduais e celulares, favorecendo a oxidação.

Sabe-se que os radicais livres e o estresse oxidativo estão envolvidos nas reações de pele induzidas pela radiação (Chi et al., 2011; Warnock, Lee, 2014). O sistema de defesa antioxidante tem a função de inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres ou das espécies reativas não radicalares. De acordo com Barbosa et al. (2010), os antioxidantes são definidos como qualquer substância que, presente em menores concentrações que as do substrato oxidável, é capaz de atrasar ou inibir a sua oxidação de maneira eficaz. Os sistemas antioxidantes endógenos podem ser prejudicados em células irradiadas e o suplemento com antioxidantes exógenos, ou agentes que estimulam os antioxidantes endógenos dentro das células, têm se mostrado promissores em termos de suprimir os efeitos prejudiciais da radiação (Singh, Beattie, Seed, 2013).

Apesar das expectativas promissoras sobre a ação protetora dos agentes antioxidantes contra as radiodermatites, os estudos sobre esse tema ainda não são frequentes e robustos (Leventhal, Young, 2017). Em revisão de literatura sobre a temática, Kodiyan e Amber (2015) concluíram que há a necessidade de realização

de estudos para melhor elucidar e recomendar o uso tópico de antioxidantes para a prevenção de radiodermatites. Nessa revisão, os autores destacaram estudos sobre os compostos antioxidantes aloe vera, calêndula, extrato de uva, sylimarin, polifenóis em chás, sucralfato, ácido ascórbico, tocoferóis, curcumin, glutathione, ginkgo biloba e superóxido dismutase tópica. Para todos esses compostos antioxidantes, os autores recomendam a realização de mais estudos devido à insuficiência de evidências que apoiam suas aplicações, às controvérsias na recomendação para o uso de alguns e à falta de delineamento adequado de pesquisa.

Wagener, Carels e Lundvig (2013) salientam a ação de suplementos com agentes antioxidantes como carotenoides, flavonoides e algumas vitaminas na promoção da saúde da pele e rejuvenescimento. A vitamina E é um dos antioxidantes mais eficazes, atuando como cofator enzimático do complexo antioxidante que protege as células contra os danos dos radicais livres. A experiência no uso desse produto no tratamento de feridas de camundongos (Pessoa et al., 2016), por uma das pesquisadoras do presente estudo, despertou o interesse na investigação do potencial antioxidante da vitamina E na prevenção de radiodermatites. Pessoa (2014) avaliou o tratamento tópico de feridas cutâneas de espessura total em camundongos diabéticos usando vitamina E encapsulada em nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), confeccionadas com manteiga de cacau, nas concentrações de 1 e 2,5%. Os resultados mostraram que ambas as concentrações conseguiram reverter o atraso da cicatrização nos animais diabéticos, obtendo o fechamento total da ferida em 12 dias nos tratados versus 18 dias nos não tratados. As nanopartículas sem vitamina E também se mostraram eficazes na cicatrização. A concentração de 2,5% da vitamina E foi eficaz na redução do estresse oxidativo na derme causado pela hiperglicemia, evidenciada por meio da diminuição dos indicadores de lipoperoxidação como a concentração de Malondialdeído no 14º dia de seguimento ($p < 0,001$). Observou-se ainda modulação positiva na resposta inflamatória, tanto no 3º dia (animais diabéticos apresentaram menor infiltração de células inflamatórias e menor concentração de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-12p40), quanto no 14º dia (animais diabéticos apresentavam inflamação persistente com maior quantidade de macrófagos M1 e citocinas inflamatórias). O tratamento tópico com vitamina E normalizou os níveis de citocinas, que passaram a ser semelhantes àqueles observados em animais controle. A autora conclui o estudo destacando a importância da administração veiculada da vitamina E em NLS em

tecidos com estresse oxidativo, considerando o próprio efeito das nanopartículas na cicatrização. Considerando-se que o estresse oxidativo também está presente na fisiopatologia das reações da pele à radiação, especulou-se sobre a importância promissora da Vitamina E no tratamento e prevenção das radiodermatites, veiculada por meio de tecnologia específica como a das nanopartículas, o que favoreceria a penetração na epiderme íntegra para a finalidade de prevenção.

Estudos sobre a aplicação de vitamina E na prevenção de radiodermatites são ainda significativamente escassos (Singh, Beattie, Seed, 2013), embora os existentes demonstrem resultados favoráveis de alguns compostos como agente radioprotetor. Kodiyan e Amber (2015) reforçam que mais estudos controlados são necessários para melhor definir o papel dos tocoferóis tópicos na radiodermatite aguda.

Além da escassez de estudos sobre o efeito antioxidante protetor da aplicação tópica de vitamina E em pacientes com pele íntegra, submetidos à radioterapia, outro aspecto importante a ser considerado no delineamento de um estudo envolvendo essa terapia tópica refere-se ao efeito barreira desse órgão, que pode comprometer a administração de moléculas farmacológica / cosmetologicamente ativas no alvo. Este segundo aspecto, de extrema relevância, foi exaustivamente estudado para o delineamento da presente pesquisa, buscando-se a preparação de uma formulação capaz de ultrapassar a barreira da pele e permitir a penetração da vitamina E nas suas camadas mais profundas, empregando-se a nanotecnologia.

A nanotecnologia tem sido apontada como promissora na área de cuidados com a pele e muito tem se investido nesse segmento, tendo em vista alcançar maior eficácia dos princípios ativos para diagnóstico, tratamento e prevenção (de Almeida, 2012; Gomes, 2013; Gonçalves, 2014; Kavoosi et al., 2018; Khan et al., 2015; Pivetta et al., 2018; Rigon et al, 2016; Zhang et al, 2013). Gonçalves (2014) destaca que a nanotecnologia permite direcionar a veiculação de fármacos ao alvo pretendido, possibilitando redução nos efeitos adversos, aquisição de efeito máximo desejável, manutenção de concentrações dentro da janela terapêutica e administração de substâncias que não podem ser administradas pelas vias existentes. Alguns dos benefícios da aplicação tópica de formulações envolvendo nanopartículas são: o aumento na concentração e profundidade de penetração da substância na pele, o que promove maior eficácia; estabilidade ao ar e à luz (por

exemplo, no caso dos retinóis e da vitamina E) e controle do tempo de liberação, o que pode permitir um aumento da sua efetividade (Gomes, 2013; Gonçalves, 2014).

Diante das considerações anteriores, o uso de uma formulação tópica com nanopartículas contendo vitamina E poderia representar estratégia interessante de proteção cutânea contra o estresse oxidativo ocasionado pela radioterapia e essa hipótese fundamentou o delineamento da presente pesquisa. Em face das lacunas acerca de estudos consistentes e definidores sobre terapias tópicas para a prevenção de radiodermatites e frente às dificuldades vivenciadas na prática clínica em estomaterapia oncológica das pesquisadoras, a busca de um produto tópico eficaz no alívio dos sintomas de pacientes que, além de enfrentarem a difícil batalha contra uma doença ainda tão temida, sofrem diariamente com os efeitos tóxicos da radiação na pele, justificou o desenvolvimento deste estudo.

1.1. RADIOTERAPIA

A radiação age direta ou indiretamente na estrutura do DNA. No primeiro caso, incide sobre a molécula de DNA, clivando-a, o que impede sua duplicação. No segundo, incide sobre as moléculas de água intracelulares, dissociando-as em íons H^+ e OH^- ; os íons OH^- reagem com as bases nitrogenadas do DNA, o que também interfere no processo de duplicação celular (Santos, 2009). Como o conteúdo de DNA duplica durante a mitose, células com alto grau de atividade mitótica são mais radiosensíveis do que aquelas com baixa taxa de mitose (Harper et al, 2004; Murray, Robinson, 2011; Ryan, 2012). Por estarem em contínuo processo de multiplicação, as células neoplásicas são passíveis de sofrerem os efeitos da radiação ionizante.

A radioterapia consiste em um tratamento local e regional, e pode ser indicada de forma exclusiva ou associada (neoadjuvante, concomitante ou adjuvante) a outros tratamentos para o câncer, como a quimioterapia e a cirurgia, objetivando cura, remissão, profilaxia ou palição (Blecha, Guedes, 2006).

Existem três modalidades de radioterapia: teleterapia, braquiterapia e isotopoterapia. A teleterapia, ou radioterapia externa, caracteriza-se pela aplicação de radiação proveniente de uma fonte externa ao corpo como geradores de raios X, unidades de cobalto-60 e aceleradores lineares (Fuzissaki, 2012; Skliarenko, Warde, 2011; Waldron, O'Sullivan, 2006). Na braquiterapia, ou radioterapia interna, a fonte

de radiação é colocada em contato com o tecido tumoral ou inserida nele, por meio da implantação de isótopos radioativos na forma de agulhas, fios, placas e sementes nos tecidos, cavidades ou próximos à superfície do corpo (Fuzissaki, 2012; Skliarenko, Warde, 2011; Waldron, O'Sullivan, 2006). Na isotopoterapia, isótopos radioativos são administrados por via endovenosa ou oral e são seletivamente absorvidos por tecidos específicos que contêm os tumores (Fuzissaki, 2012; Waldron, O'Sullivan, 2006).

Para o câncer de mama, a principal modalidade de tratamento utilizada é a teleterapia, que geralmente é administrada sob a forma de raios X, raios γ , elétrons ou prótons. Esses feixes são utilizados através de dispositivo, contendo em seu interior uma fonte de radiação que, colocado a aproximadamente um metro do usuário, promove a irradiação (Flôr, Gelbcke, 2009). A dose é prescrita em unidades de Gray (abreviado como Gy), que é uma medida da quantidade de energia depositada no tecido. O Gray é a unidade de dose absorvida de radiação e corresponde à energia média da radiação ionizante depositada por unidade de massa da matéria (Okuno, 2013). A dose total prescrita para o tratamento é dividida em um número de frações, tipicamente com uma fração administrada por dia (Murray, Robinson, 2011). O tratamento padrão consiste em sessões diárias, com duração aproximada de 4 a 8 semanas (Murray, Robinson, 2011; Skliarenko, Warde, 2011).

Estima-se que cerca de 45% das mulheres com câncer de mama recebem essa modalidade de tratamento (Schnur et al., 2011b). Muitas pacientes com o tumor em estágio inicial são candidatas à terapia conservadora, que combina cirurgia conservadora e radioterapia. Após a cirurgia conservadora, a radioterapia não só reduz substancialmente o risco de recorrência do câncer, mas também reduz moderadamente o risco de morte (Pfeffer, 2018; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, 2011). Em estágios mais avançados, que requerem mastectomia radical, a radioterapia adjuvante mostra aumento nas taxas de sobrevida (Pfeffer, 2018; Harper et al, 2004).

Mesmo as células normais, que apresentam maior eficiência de reparo quando comparadas às células malignas, também sofrem danos decorrentes da radiação, observados principalmente naquelas com ciclo de rápida divisão celular, como as da pele, da mucosa gastrointestinal e hematopoiéticas, o que constitui um fator importante de radiosensibilidade (grau e a velocidade de resposta dos tecidos

à irradiação) (Denardi, Matsubara, 2012; Fuzissaki, 2012; Harper et al, 2004; Leventhal, Young, 2017; Ryan, 2012).

Os efeitos adversos decorrentes da irradiação podem ser classificados como gerais ou locais e agudos ou tardios. Dentre os efeitos gerais, observam-se diarreia, náuseas, fadiga, cefaléia, anorexia, febre e depressão (Fuzissaki, 2012). No que concerne às toxicidades locais, destacam-se as reações cutâneas, conhecidas como radiodermatites. As radiodermatites são definidas como lesões cutâneas e/ou subcutâneas induzidas pela exposição ao tratamento com radiação ionizante (Denardi, Matsubara, 2012; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Waghmare, 2013).

1.2. RADIODERMATITES

Além do termo “radiodermatite”, alguns outros têm sido utilizados para descrever as alterações da pele provocadas pela radioterapia, como “radiodermite”, “dermatite por radiação” (Singh et al., 2016), “reações da pele à radiação” (McQuestion, 2011; Singh et al., 2016) e “queimaduras por radiação” (Waghmare, 2013). Estas reações cutâneas acontecem, pois a pele possui alta radiosensibilidade, uma vez que se trata de tecido que se renova contínua e rapidamente (Warnock, Lee, 2014). Sua patogênese envolve uma combinação de danos provocados diretamente pela radiação e a resposta inflamatória subsequente, afetando elementos celulares na epiderme e derme, incluindo seus vasos (Singh et al., 2016). A energia das doses iniciais da radiação produz dano tecidual imediato através da produção de elétrons secundários e EROs que atacam as estruturas celulares (membranas celulares e DNA) (Singh et al., 2016). As manifestações agudas ocorrem na epiderme logo após a primeira dose de radiação, quando se inicia a destruição de queratinócitos basais e o desequilíbrio entre a produção normal de células na camada basal e a destruição celular na superfície da pele (Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Warnock, Lee, 2014). Esse processo continua e se intensifica com o decorrer das sessões de radioterapia, levando a alterações estruturais, histológicas, imunológicas e vasculares da pele. Com as doses cumulativas de radiação, essas reações tornam-se aparentes e cada fração subsequente gera maior recrutamento celular inflamatório (Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Singh et al., 2016).

A fase aguda da radiodermatite é definida pelas mudanças que acontecem na pele, em até 90 dias após o início das sessões (Leventhal, Young, 2017; Singh et al., 2016), apresentando-se com eritema, hiperpigmentação, descamação seca e descamação úmida. A descamação úmida é caracterizada por exposição da derme, extravasamento de fluido, podendo ser acompanhada por exsudato e crosta ou ulceração e até mesmo necrose (Andrade et al, 2012; Harper et al, 2004; Leventhal, Young, 2017). Os efeitos crônicos (tardios) são aqueles que ocorrem após 90 dias do início do tratamento, podendo surgir em até 10 anos após, e incluem atrofia cutânea, pigmentação, esclerose dérmica, telangiectasias e fibrose (DeHaven, 2014; Leventhal, Young, 2017; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Warnock, Lee, 2014).

A radiodermatite aguda inicia-se por volta da segunda ou terceira semana de tratamento e decorre da destruição das células da camada basal e perda da coesão epitelial da epiderme, com exposição da derme. Manifesta-se como eritema (processo inflamatório), que pode ou não evoluir para dermatite exsudativa (Harper et al, 2004; Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017; Pires, Segreto, Segreto, 2008; Singh et al., 2016; Warnock, Lee, 2014). Os eventos que a caracterizam (Quadro 1) surgem de acordo com uma ordem cronológica mais ou menos previsível (Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017).

Quadro 1 - Sintomas clínicos e tempo de aparecimento da radiodermatite aguda.

Características	Tempo de aparecimento após o início da radioterapia	Dose de radiação administrada
Hiperpigmentação / Eritema	1 a 2 semanas	10 a 20 Gy
Descamação seca	3 a 4 semanas	20 a 30 Gy
Descamação úmida	Após 4 semanas	30 a 40 Gy

Fonte: Leventhal J, Young MR. Radiation dermatites: recognition, prevention, and management. *Oncology*. 2017;31(12):885-7.

Conforme explicam Kole, Kole e Moran (2017) e Leventhal e Young (2017), logo no início da radioterapia, e até mesmo após algumas horas da primeira sessão, os pacientes podem apresentar um eritema transitório na região irradiada, devido à

dilatação capilar que acontece após a exposição à radiação. No entanto, o eritema ou a hiperpigmentação, sustentado e associado à radioterapia, surge apenas após a segunda a quarta semanas de tratamento. Folículos pilosos e glândulas sebáceas podem ser afetados no início da radioterapia, levando ao ressecamento da pele e perda de cabelo na área tratada. À medida que o eritema se desenvolve, pode ocorrer uma reação semelhante à queimadura por exposição solar, com edema associado, prurido, sensibilidade e sensação de queimação. A descamação seca, que comumente se manifesta com prurido e descamação da pele, pode ocorrer de três a seis semanas após o início do tratamento com doses cumulativas acima de 20 Gy. Com o aumento das doses de radiação acima de 30 a 40 Gy, os pacientes podem desenvolver descamação úmida, caracterizada por eritema intenso associado a exsudato seroso, dor, formação de áreas com sangramento e potencial para desenvolvimento de bolhas e infecção. Nesses casos, os radioterapeutas podem suspender a radioterapia por um período de tempo até que aconteça a reepitelização e o paciente possa retomar o tratamento. O desaparecimento dos sinais e sintomas da radiodermatite aguda (descamação, eritema, edema) geralmente acontece entre duas a quatro semanas após o término da radioterapia. Hiperpigmentação pós-inflamatória residual pode persistir após esse período, desaparecendo nos meses subsequentes ao tratamento (Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017).

Em 1982, o Grupo de Radioterapia e Oncologia (*Radiation Therapy Oncology Group* - RTOG), fundado pelo *National Cancer Institute* (NCI), desenvolveu o Critério de Escore para Morbidade Aguda por Radiação (*Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria*) para classificar os efeitos da radioterapia: 0 (sem reação), 1 (eritema leve, descamação seca, epilação, sudorese diminuída), 2 (eritema moderado e brilhante, dermatite exsudativa em placas e edema moderado), 3 (dermatite exsudativa além das pregas cutâneas, edema intenso) e 4 (ulceração, hemorragia, necrose) (Cox, Stetz, Pajak, 1995; NCI, 2011). O escore do RTOG é empregado extensivamente há mais de 30 anos e é aceito e reconhecido pelas comunidades médicas e de enfermagem, também no Brasil (Pires, Segreto, Segreto, 2008).

Em 2002, pesquisadores brasileiros realizaram a tradução dos Critérios Comuns de Toxicidade (*Common Toxicity Criteria*) – NCI CTC versão 2.0 - desenvolvidos pelo *National Cancer Institute* (NCI) norte-americano para avaliação da toxicidade do tratamento antineoplásico. De acordo com esse documento, as

radiodermatites são classificadas nos seguintes graus: 0 (sem reação), 1 (eritema fraco ou descamação seca), 2 (eritema de moderado a vigoroso ou uma descamação úmida focal, principalmente confinada a dobras e pregas cutâneas), 3 (descamação úmida confluyente de $\geq 1,5$ cm de diâmetro e não confinada às dobras cutâneas, edema depressível), e 4 (necrose cutânea ou ulceração de toda a espessura da derme; pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão) (Saad et al., 2002).

Os Critérios Comuns de Toxicidade são amplamente utilizados em oncologia para avaliação dos eventos adversos dos diferentes tratamentos antineoplásicos e sua versão mais recente é a 5.0 (NCI, 2017), publicada em 2017, porém ainda sem adaptação cultural para o português. De acordo com esta última versão, as radiodermatites são classificadas em: 1 (eritema leve ou descamação seca), 2 (eritema de moderado a vigoroso; descamação úmida focal, principalmente confinada a dobras e pregas cutâneas; edema moderado), 3 (descamação úmida em outras áreas além das dobras e pregas cutâneas, sangramento induzido por trauma menor ou abrasão), e 4 (consequências com risco de vida; necrose da pele ou ulceração da espessura total da derme; sangramento espontâneo no local acometido; enxerto de pele indicado) (NCI, 2017).

Durante e após a irradiação da mama, a intensidade das reações da pele à radioterapia é influenciada por fatores relacionados ao tratamento (extrínsecos) e ao paciente (intrínsecos). Os fatores relacionados ao tratamento incluem: a dose administrada em cada sessão, a dose total administrada, o volume de tecido tratado, o tipo de radiação utilizada, uso de *bolus* e a concomitância com quimioterapia (Censabella et al, 2017; DeHaven, 2014; Feight et al., 2011; Fernandez-Castro, Martin-Gil, 2015; Glover e Harmer, 2014; Harper et al., 2004; Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Meghrajani et al., 2013; Pires, Segreto, Segreto, 2008; Ratosa, Jenko, Oblak, 2018; Salvo et al., 2010; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Singh et al., 2016; Waghmare, 2013; Warnock, Lee, 2014). Técnicas modernas de teleterapia, como a IMRT (*Intensity-modulated radiation therapy*), mostram-se superiores no que concerne à incidência das reações de toxicidade da pele quando comparadas à terapia de radiação convencional (Feight et al, 2011; Fernandez-Castro, Martin-Gil, 2015; Leventhal, Young, 2017; Marta, Weltman e Ferrigno, 2018; McQuestion, 2011; Murray, Robinson, 2011; Pignol, Olivotto, Rakovitch, 2008; Ryan, 2012; Singh et al., 2016; Skliarenko, Warde,

2011; Teh, Woo, Butler, 1999; Waghmare, 2013; Warnock, Lee, 2014), porém o uso dessa tecnologia na prática diária não é considerado como tratamento padrão para pacientes com câncer de mama (Feight et al, 2011).

Quanto aos fatores referentes ao paciente, são: tamanho da mama, tabagismo, esvaziamento linfático axilar prévio à radioterapia, idade, gênero (feminino), presença de comorbidades como diabetes, estado nutricional (índice de massa corporal – IMC), mobilidade, exposição solar crônica, infecção de ferida operatória (DeHaven, 2014; Feight et al., 2011; Fernandez-Castro, Martin-Gil, 2015; Glover e Harmer, 2014; Harper et al., 2004; Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Meghrajani et al., 2013; Pires, Segreto, Segreto, 2008; Ratosa, Jenko, Oblak, 2018; Ryan, 2012; Singh et al., 2016; Waghmare, 2013; Warnock, Lee, 2014), tratamento em áreas previamente irradiadas (Glover e Harmer, 2014). Axila e inframamária são áreas com maior incidência de radiodermatite pelo atrito entre superfícies (Censabella et al, 2017; Kole, Kole, Moran, 2017; Meghrajani et al, 2013; McQuestion, 2011; Salvo et al, 2010; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Warnock, Lee, 2014), o que faz com que mulheres obesas e com mamas volumosas possam apresentar estas reações com mais frequência (Harper et al, 2004; Kole, Kole, Moran, 2017; Ratosa, Jenko, Oblak, 2018). Kole, Kole e Moran (2017) acrescentam ainda o grau de fricção, devido ao movimento normal do braço, e a tendência à transpiração como contribuintes para as reações de pele à radioterapia em mulheres com câncer de mama. Em estudo prospectivo (Pires, Segreto, Segreto 2008) realizado com o objetivo de avaliar e classificar as reações de pele e caracterizar os fatores que as influenciam, os autores constataram apenas a altura da mama (medida a partir do desenho do contorno da mesma pela tomografia de planejamento para cálculo da dose) como fator significativo na análise multivariada para a gravidade da reação de pele. A chance de ocorrer reação grau 3 aumentou 2,61 vezes a cada aumento de 1 unidade (em cm) de altura da mama. Wright et al. (2014) e Kole, Kole e Moran (2017) destacam a obesidade, a descendência afro-americana e o período pós-menopausa como fatores que aumentam significativamente o risco de desenvolvimento de radiodermatite aguda, principalmente a descamação úmida.

1.3. EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO IONIZANTE, RADIODERMATITES, ESTRESSE OXIDATIVO E ANTIOXIDANTES

Considera-se radiação ionizante qualquer partícula ou radiação eletromagnética que, ao interagir com a matéria, remove elétrons dos átomos ou de moléculas, transformando-os em íons, direta ou indiretamente. Essas radiações fazem com que elétrons sejam ejetados da órbita do átomo (Segreto, Segreto, 2000). Assim, as partículas alfa e beta e a radiação gama, emitidas por fontes radioativas, bem como os aparelhos de raios X, são consideradas radiações ionizantes (Biral, 2002). A interação das radiações ionizantes com a matéria consiste na transferência de energia da radiação para o meio irradiado. Quando expostas a essas radiações, as células podem sofrer danos devido à ação de eventos físicos, químicos e biológicos, que começam com a interação da radiação com os átomos. Os átomos do nosso corpo estão unidos, formando moléculas, algumas muito pequenas como a da água, e outras muito grandes como a de DNA. Esses átomos estão unidos por forças elétricas. Quando uma partícula ionizante arranca um elétron de um dos átomos de uma molécula do nosso corpo, pode causar sua desestabilização que resulta em quebra da molécula (Okuno, 2013). Essa interação da radiação ionizante com a matéria pode viabilizar a transferência de energia suficiente para permitir a ionização e formação de radicais livres a partir de diversas moléculas. Dessa forma, os efeitos biológicos, de maior ou menor gravidade, conforme o organismo ou o tecido irradiado, serão consequências das alterações físico-químicas no meio intracelular exposto à radiação ionizante (Biral, 2002).

Um dos mecanismos de ação da radiação nos tecidos é o direto, quando esta interage diretamente com as moléculas de DNA, podendo causar desde mutação genética até a morte celular. Esse efeito direto constitui 30% do efeito das radiações nos tecidos (Segreto, Segreto, 2000; Warnock, Lee, 2014). Porém, sabe-se que os efeitos biológicos das radiações ionizantes (70%) são principalmente ocasionados por mecanismo indireto, pela radiólise, quando a radiação quebra a molécula da água, formando assim radicais livres ou EROs que podem atacar moléculas importantes para o funcionamento celular como proteínas e lipídeos (Warnock, Lee, 2014). A maior probabilidade de ocorrência do efeito indireto deve-se ao fato de a

água ocupar parcela importante da composição celular, uma vez que nosso corpo é composto por mais de 70% de água (Okuno, 2013; Segreto, Segreto, 2000).

De acordo com Chorilli, Leonardi e Salgado (2007), as EROs são pequenas moléculas instáveis, produzidas a partir da energia recebida por um átomo de oxigênio extremamente reativo que, de alguma forma, perdeu um elétron de sua camada mais externa. Entre os reconhecidos como tal estão: o anion radical superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o dioxigênio singleto (1O_2), o radical hidroxila (HO) e os peróxidos orgânicos (ROOH) (Addor, 2017). Conforme explicam Segreto e Segreto (2000), a principal ERO oxidante da radiólise da água é a hidroxila que, ao reagir com moléculas orgânicas como lipídeos ou proteínas, forma radicais livres orgânicos.

Atualmente sabe-se que as EROs já são geradas nas células da pele e outros tecidos como consequência natural do metabolismo celular pela cadeia respiratória nas mitocôndrias (Wagener, Carels, Lundvig, 2013). Seu aumento no nível celular, pela influência de fatores externos, pode ocasionar o estresse oxidativo e o dano que potencialmente pode provocar apresenta uma reação química conhecida como oxidação (Addor, 2017; Chorilli, Leonardi, Salgado, 2007; Montenegro, 2017; Takahashi et al., 2011). A presença de oxigênio induz à formação de radicais livres peroxidantes, os quais não permitem a recombinação para a molécula original, levando ao aumento de EROs no meio e maior potencial lesivo (Segreto, Segreto, 2000).

O termo estresse oxidativo descreve “um distúrbio no balanço entre pró-oxidantes e antioxidantes, em favor do primeiro, levando à ocorrência de danos potenciais” (Wlaschek, Scharffetter-Kochanek, 2005; Montenegro, 2017). O estresse oxidativo é mediado pelas EROs que são capazes de causar danos severos aos componentes celulares e promover a produção de citocinas inflamatórias na pele, muito embora estejam envolvidas em circuitos regulatórios fisiológicos (Addor, 2017; Oresajo et al., 2012; Silva, Michniak-Kohn B, Leonardi, 2017; Singh et al., 2016).

Chorilli, Leonardi e Salgado (2007) explicam que os radicais livres mais perigosos, ou seja, que geram danos ao nosso organismo, provém do oxigênio, e são o radical hidroxila ($OH^\cdot$) e o radical superóxido, que consiste em dois átomos de oxigênio associados (O_2) com um único elétron não-pareado. Devido à força das ligações que mantêm as moléculas de água juntas nos sistemas vivos, o radical livre hidroxila normalmente não ocorre. Porém, quando uma pessoa é exposta à

radiação, essas ligações podem se romper, gerando radicais hidroxila (Chorilli, Leonardi, Salgado, 2007). Na radioterapia, além das células do órgão-alvo, os radicais livres provocam danos ao DNA das células saudáveis dos tecidos presentes na área irradiada, de maneira não seletiva, devido ao estresse oxidativo (Yirmibesoglu et al., 2011).

O radical hidroxila é extremamente reativo, ou seja, uma vez formado, tem meia-vida extremamente curta, reagindo rápida e inespecificamente com os alvos celulares mais próximos, podendo lesar DNA, proteínas, carboidratos e lipídeos (Garcez, Bordin, Peres, 2004; Schafer, Werner, 2008). A capacidade desse radical em lesar as células é superior às demais EROs, já que o organismo não dispõe de um sistema enzimático de defesa contra o radical hidroxila. Em decorrência do alto teor de água nas células, a sua exposição às radiações ionizantes resulta na formação do radical hidroxila pelo processo de radiólise da água (Garcez, Bordin, Peres, 2004).

O sistema de defesa antioxidante tem a função de inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres ou das espécies reativas não-radicaais (Addor, 2017; Oresajo et al., 2012; Silva, Michniak-Kohn B, Leonardi, 2017). De acordo com Barbosa et al. (2010), os antioxidantes são definidos como qualquer substância que, presente em menores concentrações que as do substrato oxidável, seja capaz de atrasar ou inibir a oxidação deste de maneira eficaz. Usualmente, esse sistema é dividido em enzimático e não-enzimático. Na primeira, estão os compostos capazes de bloquear a iniciação da oxidação, ou seja, as enzimas que removem as EROs. Na segunda classe, estão moléculas que interagem com as espécies radicalares e são consumidas durante a reação (Angelo, Jorge, 2007). No último caso, é constituído por grande variedade de substâncias antioxidantes, que podem ter origem endógena ou exógena (ex: dietética), como as vitaminas (Addor, 2017; Barbosa et al, 2010; Montenegro, 2017; Oresajo et al., 2012; Schafer, Werner, 2008; Silva, Michniak-Kohn B, Leonardi, 2017).

Conforme explica Hirata, Sato e Santos (2004), o grupo de antioxidantes não enzimáticos (antioxidantes de baixo peso molecular - ABPM) inclui carotenóides, vitamina C hidrossolúvel (ácido ascórbico), vitamina E lipossolúvel (α -tocoferol), ubiquinol-10 (coenzima Q10) e outras substâncias como cisteína, ácido úrico e glutathiona, além de substâncias quelantes de íons metálicos, para prevenir a reação de Fenton. Os ABPM são capazes de prevenir o dano oxidativo por interações

diretas e indiretas com as EROs. O mecanismo indireto envolve a quelação de metais de transição: as moléculas que agem diretamente compartilham uma peculiaridade química semelhante que lhes permite doar um elétron ao radical oxigênio. Agindo desse modo, elas podem captar o radical, prevenindo o ataque ao alvo biológico (Hirata, Sato, Santos, 2004).

Conforme esclarecem Singh, Beattie e Seed (2013), embora os sistemas antioxidantes endógenos (glutathiona, tioredoxina, superóxido dismutase e catalase) normalmente inibam os efeitos deletérios das EROs, estes sistemas podem ser prejudicados em células irradiadas. O suplemento com antioxidantes exógenos, ou agentes que estimulam os sistemas antioxidantes endógenos dentro das células, tem se mostrado promissor em termos de suprimir os efeitos prejudiciais da radiação. Os autores ainda explicam que, se presentes nas células no momento da exposição à radiação, tais antioxidantes podem protegê-las dos danos da radiação por eliminar as EROs antes que elas ataquem os componentes celulares (Singh, Beattie, Seed, 2013).

A aplicação tópica de antioxidantes pode representar uma estratégia interessante para a proteção da pele contra o estresse oxidativo provocado por diferentes agentes, neutralizando os radicais livres, levando à redução ou prevenção dos sinais de envelhecimento da pele e a danos causados pela radiação ultravioleta e eritema devido à inflamação pós-tratamentos (Oresajo et al., 2012; Silva, Michniak-Kohn B, Leonardi, 2017).

Há uma tendência de crescimento na incorporação de agentes antioxidantes em produtos para cuidados com a pele, com o objetivo de reabastecer as reservas naturais da mesma para proteção contra agentes externos ou para auxílio no manejo de processos cutâneos patológicos como a cicatrização de feridas (Addor, 2017; Burke, 2018; Chen, Hu, Wang, 2012; Montenegro, 2017; Oresajo et al., 2012; Pessoa et al., 2016; Sanchez et al., 2018; Silva, Michniak-Kohn B, Leonardi, 2017). A importância funcional dos ABPM, por exemplo, é sugerida no processo de reparo tecidual de feridas pela sua depleção no processo de cicatrização. Schafer e Werner (2008) e Wlaschek e Scharffetter-Kochanek (2005) enfatizam que os níveis dos ABPM, como a vitamina E, se apresentam baixos em peles lesionadas e em organismos imunossuprimidos com feridas, quando comparados com os níveis presentes na pele normal ou em organismos imunocompetentes.

Conforme explica Wegener, Carels e Lundvig (2013), a pele é submetida à formação de EROs através de radiação UV, exposição ambiental e metabolismo celular, e é rica em sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos que mantêm as EROs em níveis homeostáticos. Contudo, as condições inflamatórias combinadas com um sistema antioxidante sobrecarregado leva ao desenvolvimento de níveis patológicos de EROs e estresse oxidativo. A atenuação dos níveis de EROs e o restabelecimento do equilíbrio *redox* poderia normalizar a resposta inflamatória. Dessa maneira, uma abordagem terapêutica potencial para restaurar os níveis de antioxidantes na pele poderia ser alcançada através de: redução na produção de EROs, aumento na defesa antioxidante enzimática endógena ou reforço nas defesas antioxidantes não-enzimáticas via dieta ou abordagens farmacológicas (Addor, 2017; Oresajo et al., 2012; Wagener, Carels, Lundvig, 2013).

Estudos sobre dieta e suplementos com agentes antioxidantes como carotenoides, flavonoides e algumas vitaminas têm demonstrado promoção na saúde da pele e rejuvenescimento (Addor, 2017; Burke, 2018; Oresajo et al., 2012; Wagener, Carels, Lundvig, 2013). Fatores externos como exposição solar crônica, cigarro e poluição são importantes contribuintes para o envelhecimento da pele; e as vitaminas C e E têm demonstrado um diferencial efeito fotoprotetor quando administradas oral ou topicamente (Addor, 2017; Burke, 2018; Chen, Hu, Wang, 2012; Eberlein-Konig, Ring, 2005; Lin et al, 2003; Oresajo et al., 2012)

Conforme explicam Yirmibesoglu et al. (2011), subsequente ao estresse oxidativo induzido pela radiação, acontece um aumento na peroxidação lipídica intracelular como resultado da transformação oxidativa de ácidos graxos multiinsaturados, enquanto o nível de glutathione (antioxidante hidrossolúvel) decresce significativamente na pele, ascendendo o desequilíbrio *redox*. Os autores destacam que, recentemente, as pesquisas têm focado na busca de antioxidantes exógenos efetivos que possam manter o balanço *redox* entre pró-oxidantes e antioxidantes nos tecidos que sofrem os danos da radiação.

A formação de EROs é um processo rápido que pode causar imediata morte celular por apoptose com o tratamento do tumor. Os antioxidantes administrados sistemicamente poderiam interferir no tratamento radioterápico por prevenir a formação de EROs dentro do tumor (Amber, Shiman, Badiavas, 2014). Terapias antioxidantes tópicas, aplicadas após as sessões de radioterapia, poderiam evitar a interferência na apoptose tumoral. Além disso, a aplicação tópica permite a

concentração do produto na pele, minimizando os níveis sistêmicos (Amber, Shiman, Badiavas, 2014). As vias de administração tópica e transdérmica apresentam vantagens quando comparadas às outras vias: para problemas de pele, a liberação tópica entrega diretamente a droga para as células que dela necessitam; quantidades menores de droga são necessárias para produzir um efeito terapêutico; picos de concentração plasmática da droga são evitados; ocorre um aumento na biodisponibilidade devido à eliminação do metabolismo hepático por primeira passagem; e há maior adesão do paciente pela eliminação frequente da dosagem (Zhang et al., 2013).

1.4.VITAMINA E

A vitamina E é um dos antioxidantes mais eficazes; sendo lipossolúvel, protege as membranas celulares da ação oxidativa dos radicais livres (Addor, 2017; Burke, 2018; Chen, Hu, Wang, 2012; Chi et al., 2011). Ela foi isolada pela primeira vez em 1936 a partir do óleo essencial de trigo, sendo uma substância insolúvel em água, mas solúvel em óleo, gordura, álcool, acetona, éter e outros solventes de gorduras (Chorilli, Leonardi, Salgado, 2007).

É representada por um grupo de oito compostos estruturalmente relacionados e categorizados como tocoferóis e tocotrienóis. Cada um desses tipos são ainda classificados pelos prefixos α , β , γ ou δ , que são definidos pelo número e a localização dos grupos metila no anel aromático: quatro análogos saturados que se referem aos tocoferóis e quatro análogos insaturados que se referem aos tocotrienóis (Singh, Beattie, Seed, 2013). O α -tocoferol (alfa) é o composto que apresenta maior atividade biológica e antioxidante de vitamina E (Angelo, Jorge, 2007; Burke, 2018; Chen, Hu, Wang, 2012; Raederstorff et al, 2015; Ramalho, Jorge, 2006), e possui a característica de se acumular na membrana celular, enquanto as outras isoformas de vitamina E são rapidamente metabolizadas e excretadas (Raederstorff et al., 2015).

A vitamina E atua como cofator em enzimas do complexo antioxidante que protegem as células contra os danos dos radicais livres. Sua ação antioxidante é explicada principalmente pela capacidade de fornecer seus hidrogênios fenólicos (H^+) para os radicais livres lipídicos nas membranas celulares, impedindo as reações em cadeias que se propagam nesse ambiente (Ramalho, Jorge, 2006). A vitamina E

pode reagir com O^2 , OH e ROO. Uma de suas funções mais importantes é a inibição da peroxidação lipídica, ao doar H^+ para os radicais produzidos, evitando também a ação danosa sobre as proteínas e as bases nitrogenadas do DNA (Addor, 2017).

A vitamina E – mais especificamente o α -tocoferol – é um dos mais importantes antioxidantes naturais. É encontrada no germe de trigo, castanhas, gema de ovo, vegetais folhosos, leguminosas e diferentes óleos, como soja, algodão, milho e girassol. Na forma de suplemento alimentar, tem preço acessível e é facilmente encontrada, já que é produzida por vários laboratórios e apresenta boa relação custo/benefício (Santos, 2009).

Em sua revisão sobre o papel dos antioxidantes em fotoproteção, Chen, Hu e Wang (2012) afirmam que estudos em animais e humanos têm demonstrado a importante atividade da vitamina E na redução na peroxidação lipídica, no fotoenvelhecimento, na imunossupressão e na fotocarcinogênese, após sua aplicação tópica, o que também é afirmado por Burke (2018).

Chi et al. (2011) demonstraram que a redução da quantidade de vitamina E para cerca de um quarto dos níveis normais na pele de camundongos não exacerbou as reações inflamatórias causadas pela irradiação com raios X, indicando que uma concentração normal desta vitamina não é suficiente para proteger a pele dos danos induzidos por esses raios. Os autores apontaram que maiores quantidades de vitamina E e o desenvolvimento de análogos fáceis de administrar são desejáveis para explorar seus papéis protetores.

Alguns estudos (Cuba et al, 2015a; Kostler et al, 2001; Santos, 2009) demonstraram o efeito da vitamina E como agente protetor da mucosa oral por sua ação antioxidante e estabilizadora da membrana, sugerindo que ela interfere no dano inflamatório causado pelos radicais livres de oxigênio que são criados no decorrer do tratamento de radioterapia, conhecido como mucosite. Cuba et al (2015b) apontam que os resultados no uso de antioxidantes em reações agudas à radioterapia são promissores e representam uma alternativa futura na prevenção e no tratamento da mucosite oral. Com relação à fotoproteção cutânea, pesquisas também já demonstraram eficácia da aplicação tópica de vitamina E, principalmente quando combinada com vitamina C (Delinasios et al., 2018; Chen, Hu, Wang, 2012; Eberlein-Konig, Ring, 2005; Lin et al., 2003).

Ravo et al (2011), com o objetivo de analisar a experiência institucional de seu serviço na Itália, realizaram um estudo retrospectivo que avaliou a eficiência da

aplicação tópica de cinco diferentes produtos para a prevenção de radiodermatites em mulheres com câncer de mama, dentre eles a vitamina E pura (Vea lipogel®). Vinte pacientes utilizaram cada um dos produtos, obtendo-se uma amostra total de 100 pacientes. Dentre os cinco cremes hidratantes testados, betaglucano com hialuronato de sódio (Neoviderm®) e Vitis vinifera (Ixoderm®) apresentaram os melhores resultados na prevenção da toxicidade cutânea. Porém, os autores ressaltam que análises com um número maior de pacientes e seu seguimento são necessárias para obter melhores conclusões acerca da eficácia desses produtos tópicos.

Enquanto estudos sobre a aplicação de vitamina E na prevenção de radiodermatites são ainda significativamente escassos, um caso reportado por Martella et al. (2010) apresentou resultados promissores no tratamento de uma paciente com radiodermatite grau 4 submetida à radioterapia pós-operatória em mama. Utilizando aplicações tópicas de acetato de vitamina E em gel lipofílico, juntamente com escarectomia da necrose e uso de antibiótico oral, a paciente apresentou resolução da lesão em 40 dias. Os autores ainda citam que mais pacientes com radiodermatite também foram tratados com o mesmo procedimento, apresentando resolução dentro do mesmo período, porém não detalham os últimos casos (Martella et al., 2010). O uso da vitamina E associada à pentoxifilina também demonstrou resultados positivos no tratamento de fibrose cutânea como reação crônica à radiação (Delanian, Balla-Mekias, Lefaix, 1999; Wong et al., 2013).

Com o objetivo de investigar o efeito preventivo de uma solução de vitamina E a 5% sobre reações agudas da pele de coelhos à radiação, Dirier et al. (2007) realizaram um estudo experimental no qual não se demonstrou qualquer efeito protetor da substância testada. Nesse mesmo estudo, porém, os próprios autores expõem o veículo utilizado para a solução, composto por água e lipídeos, e também a concentração de vitamina utilizada como as prováveis causas para a não proteção da vitamina E. De acordo com os mesmos autores, mais radicais livres foram produzidos como resultado da reação da radiação com a água presente na solução utilizada, aumentando consequentemente a reação aguda da pele à radiação. Os autores concluíram que mais estudos são necessários para investigar a eficácia da vitamina E nas radiodermatites, nos quais a substância seja aplicada em diferentes preparações e em diferentes concentrações.

Conforme bem salientam Chorilli, Leonardi e Salgado (2007), o entendimento da formação de radicais livres a partir dos fenômenos de oxidação é de extrema importância para o esclarecimento de o porquê utilizar antioxidantes em formulações farmacêuticas e cosméticas, bem como compreender a maneira como eles agem. Esses autores ainda alertam que a adição de antioxidantes nas formulações não é tão simples como se supõe, devendo-se considerar uma série de fatores e características de tais substâncias, como inércia fisiológica, compatibilidade com os outros componentes da formulação, dentre outras (Chorilli, Leonardi, Salgado, 2007).

Frente ao exposto, observa-se que o uso da vitamina E em uma formulação tópica como antioxidante pode representar uma estratégia interessante de proteção cutânea contra o estresse oxidativo ocasionado pelo tratamento radioterápico. Contudo, sabe-se que a pele é um órgão que possui um efeito barreira notável, que pode comprometer a administração de moléculas farmacológica / cosmetologicamente ativas no alvo, o que representa um desafio que pode ser superado através da preparação de formulações capazes de ultrapassar essa mesma barreira (Gonçalves, 2014; Montenegro, 2017). A penetração de compostos bioativos nas camadas mais profundas da pele é necessária para atingir o efeito terapêutico desejado e algumas estratégias podem ser utilizadas para aumentar a penetração desses agentes antioxidantes, como aquelas envolvendo a nanotecnologia (Martins, 2014; Silva, Michniak-Kohn, Leonardi, 2017).

A maioria dos antioxidantes, como a vitamina E, são altamente instáveis, sendo susceptíveis a fotodegradação e oxidação na presença de oxigênio, ou podem ser degradados em meio aquoso. Além disso, conforme já exposto anteriormente, essas moléculas não apresentam propriedades físico-químicas favoráveis para permear eficientemente as camadas da pele, sendo muito lipofílicas ou muito hidrofóbicas (Montenegro, 2017; Silva, Michniak-Kohn, Leonardi, 2017). Neste estudo, optou-se utilizar a veiculação da vitamina E por meio da nanotecnologia. Sistemas adequados de entrega podem ajudar a superar esses problemas, protegendo os antioxidantes da degradação, melhorando sua estabilidade e solubilidade, enquanto permitem a sua focalização nas camadas da pele onde devem exercer sua ação. Muitos sistemas coloidais (lipossomas, nanopartículas poliméricas e lipídicas, nanoemulsões) têm sido propostos como carreadores de agentes antioxidantes utilizando diferentes vias de administração.

Entre esses sistemas, dois tipos diferentes de nanocarreadores à base de lipídeos – nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) – representam a mais recente inovação no campo das nanopartículas, projetadas como sistemas tópicos de liberação de medicamentos (Montenegro, 2017).

1.5. NANOPARTÍCULAS COMO VEÍCULOS FARMACOLÓGICOS

O desenvolvimento da nanociência e da nanotecnologia tem alcançado destaque mundialmente em diversas áreas do conhecimento, incluindo a nanomedicina (Dimer et al., 2013; Gonçalves, 2014; Kavoosi et al., 2018; Khan et al., 2015), com destaque à encapsulação de fármacos e à produção de nanocosméticos (Daudt et al., 2013; Zanetti-Ramos, Creczynski-Pasa, 2008). A nanomedicina é a aplicação da nanotecnologia na pesquisa de sistemas ou dispositivos nanoparticulados na prática clínica, recorrendo ao conhecimento fisiológico do organismo humano em nível molecular (Basavaraj, 2012; Gonçalves, 2014; Khan et al., 2015). Trata-se de uma ciência que se destina a diagnosticar, prevenir ou tratar patologias, através do desenvolvimento de sistemas de tamanho semelhante a estruturas biológicas e, por isso, com maior facilidade e probabilidade de interagir com elas (Gonçalves, 2014; Kavoosi et al., 2018; Khan et al., 2015).

Como afirma Gonçalves (2014), a aplicação da nanotecnologia na indústria farmacêutica reveste-se de elevada importância e destaque, por permitir obter terapias farmacológicas de características únicas, com eficácia e segurança antes não conseguidas pelos métodos convencionais, influenciando positivamente o futuro da medicina. O autor ainda destaca que a nanotecnologia permite direcionar a veiculação de fármacos ao alvo pretendido, possibilitando redução nos efeitos adversos, aquisição de efeito máximo desejável, manutenção de concentrações dentro da janela terapêutica e administração de substâncias que não podem ser administradas pelas vias existentes.

No Brasil, o investimento em nanotecnologia e nanociência tem crescido de forma expressiva, o que pode ser visualizado pelo crescente número de laboratórios nacionais investindo nessa área, da quantidade de pesquisadores e estudantes nas produções científicas mundiais, de grupos de pesquisa brasileiros atuantes na área, de patentes depositadas e de investimentos do governo nacional em pesquisas e

recursos nesse setor (Dimer et al., 2013). Os esforços no desenvolvimento da nanotecnologia farmacêutica e de nanomedicina visam a projetar nanomedicamentos com vantagens em relação aos seus homólogos na forma bulk, principalmente pelo seu tamanho reduzido, ou seja, um aumento na área de superfície em relação ao seu volume.

A literatura científica disponível acerca do emprego de nanopartículas no desenvolvimento de produtos farmacêuticos é abundante (de Almeida, 2012; Kavoori et al., 2018). A biotecnologia tem se dedicado ao aperfeiçoamento de nanossistemas para aplicação na pele com o intuito de promover uma liberação controlada e uma estabilização das substâncias cosmetologicamente ativas (Daudt et al., 2013). Alguns dos benefícios interessantes são: o aumento na concentração e profundidade de penetração da substância na pele, o que promove uma melhor eficácia; na sua estabilidade ao ar e à luz (por exemplo, no caso dos retinóis e da vitamina E) e o controle do tempo de liberação, o que pode permitir um aumento da efetividade (Gonçalves, 2014; Gomes, 2013; Montenegro, 2017).

Daudt et al. (2013) exemplificam os compostos extraídos de vegetais como uma classe de ativos que podem ser encapsulados através da nanotecnologia. No texto explica-se que esses extratos são fontes promissoras de substâncias bioativas que, em seu estado bruto, podem ter a atividade antioxidante comprometida em razão de sua instabilidade físico-química. Diante disto, a nanotecnologia pode ser utilizada para a estabilização de diferentes compostos, aumentando também a estabilidade dos produtos finais, a atividade antioxidante e a sua eficácia, quando comparada com os mesmos materiais na forma molecular (Daudt et al., 2013; Montenegro, 2017).

Nanopartículas são definidas como as partículas com diâmetro entre 1 e 1000 nanômetros (nm), constituídas por diferentes polímeros naturais ou sintéticos, lipídeos ou fosfolipídeos, ou metais, e que servem de veículo para fármacos ou outras substâncias (Gomes, 2013; Kavoori et al., 2018; Zanetti-Ramos, Creczynski-Pasa, 2008). Existem diferentes tipos de nanopartículas que dependem das características da ação pretendida: nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, carreadores lipídicos nanoestruturados, lipossomas, nanopartículas metálicas, grafenos, fulerenos, nanocompósitos, nanoconchas, nanopartículas semicondutores, nanoemulsões, dendrímeros, cubossomas, nanotubos de carbono e pontos quânticos (Gomes, 2013). O tipo de nanopartícula a ser utilizado deve

basear-se em escolha criteriosa, respeitando-se alguns aspectos importantes: via de administração, substância a veicular e suas propriedades físico-químicas, alvo terapêutico, efeito pretendido e segurança demonstrada por estudos existentes (Gonçalves, 2014).

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são sistemas de liberação de fármacos compostos por partículas de tamanho nanométrico, cuja matriz é formada por lipídeos sólidos (Daudt et al., 2013; Rawat et al., 2006; Taveira, 2009). Elas foram desenvolvidas no início da década de 90 como um sistema carreador alternativo às emulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas, com principal foco para o desenvolvimento de cosméticos e formulações farmacêuticas tópicas (Montenegro, 2017; Muller, Radtke, Wissing, 2002a). Suas principais características incluem excelente estabilidade física, capacidade de proteção de substâncias instáveis frente à degradação, capacidade de controle da liberação, excelente tolerabilidade, capacidade de formação de filme sobre a pele (demonstrando propriedades oclusivas) e possibilidade de modulação da entrega da substância encapsulada. Além dessas características, as NLS não apresentam problemas relacionados à produção em grande escala e à esterilização (Daudt et al., 2013; Dingler et al., 1999; Lasón, Ogonowski, 2011; Muller, Radtke, Wissing, 2002a; Pivetta et al., 2018).

Conforme explica Martins (2014), as NLS têm conduzido um aumento da absorção percutânea de fármacos e tem permitido uma ação direcionada em locais específicos da pele. Após a aplicação na pele, as nanopartículas podem promover um contato com as junções superficiais dos corneócitos nas camadas mais externas da pele devido a um pronunciado efeito adesivo. Esta aderência conduz à formação de um filme e conseqüentemente um efeito de oclusão que proporciona uma maior penetração dessas nas camadas mais profundas da pele (Dingler et al., 1999; Martins, 2014; Muller, Radtke, Wissing, 2002b). Esse tipo de nanocarreador tem sido empregado em cosméticos e cosmecêuticos, havendo inúmeros produtos nos mercados internacional e nacional (Dimer et al., 2013; Lasón, Ogonowski, 2011; Montenegro, 2017; Pivetta et al., 2018).

Taveira (2009) ressalta as vantagens que as NLS oferecem, destacando a possibilidade de uma liberação controlada e alvo-específica de fármacos nelas encapsulados, o aumento da estabilidade desses fármacos, a limitação da toxicidade de seus componentes, a não utilização de solventes orgânicos em sua

produção e a facilidade de produção em larga escala e de esterilização. Quando comparados com as formas farmacêuticas convencionais, esses sistemas oferecem inúmeras vantagens incluindo a melhoria da eficácia da terapia, diminuição ou limitação de fenômenos tóxicos associados ao fármaco encapsulado, e a liberação controlada e direcionada do fármaco (Gomes, 2013; Rigon et al., 2016; Zhang et al., 2013). Os lipídeos utilizados incluem triglicerídeos, glicerídeos parciais, ácidos graxos, esteroides e cera (Daudt et al., 2013).

Conforme explica Delgado (2013), as NLS apresentam algumas desvantagens como baixa capacidade de encapsulamento de substâncias ativas e dispersão das mesmas durante o período de armazenamento. Dimer et al. (2013) ainda acrescentam algumas desvantagens como o alto teor de água (70 – 99%) que pode levar a vários problemas de estabilidade dos produtos finais que as contém. No final da década de 90, surgiu uma segunda geração de nanopartículas lipídicas – os carreadores lipídicos nanoestruturados – CLN (*Nanostructured Lipid Carriers - NLC*), com o objetivo de minimizar as limitações apresentadas pelas NLS. Segundo Iqbal et al. (2012), os NLC são caracterizados por terem uma matriz lipídica heterogênea onde lipídios sólidos são incorporados em lipídeos líquidos, evitando que a cristalinidade propensa a mudanças durante o armazenamento (propriedade dos lipídeos sólidos), afete as características da nanopartícula. Das, Ng e Tan (2012) em estudo *in vitro* mostraram que os CLNs têm melhores indicadores de estabilidade (índice de polidispersão, tamanho e eficiência de encapsulação) em comparação às NLSs, sem mudanças nos parâmetros depois de três meses de armazenamento. Esses sistemas têm menor temperatura de fusão, pois contêm uma adição de óleos (lipídeos líquidos), resultando em maior teor lipídico (40 – 50%). Tem sido empregado em cosméticos e cosmecêuticos, havendo inúmeros produtos nos mercados internacional e nacional (Dimer et al., 2013; Montenegro, 2017; Pivetta et al., 2018).

Montenegro (2017) resume as vantagens no uso de substâncias tópicas veiculadas por CLNs e NLSs: a) prevenção da absorção sistêmica do fármaco e efeitos secundários relacionados; b) contato próximo com o estrato córneo, favorecendo a penetração da droga na pele; c) possibilidade de aumento da hidratação da pele com aumento da penetração do fármaco em suas camadas, resultante das propriedades oclusivas das NLSs e dos CLNs; d) direcionamento de drogas para camadas específicas da pele; e) uso em pele danificada ou inflamada,

com base em ingredientes não irritantes e não tóxicos. A autora enfatiza ainda que um aumento na aplicação farmacêutica desses sistemas de liberação para o tratamento tópico de afecções da pele com agentes antioxidantes pode ser esperado para os próximos anos, mediante o grande número de pesquisas que têm sido desenvolvidas acerca da temática.

Alguns estudos envolvendo o desenvolvimento de nanopartículas contendo vitamina E para diferentes aplicações, principalmente na área da dermatologia, são encontrados na literatura, como a formulação de tocoferol com carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC) e nanoemulsão (NE) pela técnica de homogeneização por alta pressão (Abla, Banga, 2014). O estudo mostrou que ambas as formulações desenvolvidas foram capazes de reter a atividade antioxidante e proteger a pele da radiação UV, enquanto somente os NLC demonstraram ação não irritante para a pele.

Com o objetivo de desenvolver e caracterizar nanopartículas carregadas com vitamina E que poderiam ser subsequentemente incorporadas em um filme polimérico bioadesivo contendo extrato de Aloe vera para o tratamento de feridas, Pereira et al. (2016) demonstraram que o filme contendo as nanopartículas com vitamina E constitui-se em um sistema terapêutico inovador para o tratamento de feridas como queimaduras. Os autores destacam que as nanopartículas garantiram uma liberação lenta da vitamina, que o sistema desenvolvido demonstrou propriedades de oclusão mais eficientes comparadas à formulação com vitaminas sem nanopartículas e que as nanopartículas incorporadas à formulação poderiam proteger a vitamina contra a degradação pela luz e pelo oxigênio.

Apesar de alguns estudos comprovarem a eficácia da vitamina E no combate aos danos causados pelo estresse oxidativo celular em vários processos patológicos (Ferreira et al., 2004), pouco se sabe sobre o seu papel na prevenção da radiodermatite. Portanto, mais evidências são necessárias para confirmar ou refutar as poucas recomendações existentes até então, obtidas através da realização de estudos randomizados e duplo-cegos que avaliem os benefícios de produtos tópicos para a prevenção e o manejo das reações agudas da pele à radiação (Bolderston et al., 2006; Chan, Larsen, Chan, 2012; Kodyan, Amber, 2015; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Salvo et al., 2010; Zhang, Zhang, Shao, 2013), justificando, mais uma vez, a realização da presente pesquisa.

2. HIPÓTESE ESTATÍSTICA

2. HIPÓTESE ESTATÍSTICA

H₀: Pacientes submetidas à teleterapia que seguem os cuidados-padrão para prevenção de radiodermatite e realizam a aplicação tópica de creme contendo nanopartículas lipídicas com vitamina E na concentração final de 2% e aquelas que seguem os cuidados-padrão e utilizam creme contendo nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E) ou creme sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E apresentam a mesma incidência, grau e tempo para o desenvolvimento de radiodermatite.

H₁: Pacientes submetidas à teleterapia que seguem os cuidados-padrão para prevenção de radiodermatite e realizam a aplicação tópica de creme contendo nanopartículas lipídicas com vitamina E na concentração final de 2% apresentam menores incidência e grau de radiodermatite, e/ou um maior tempo para o desenvolvimento da reação cutânea do que aquelas que seguem os cuidados-padrão e utilizam creme contendo nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E) ou creme sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- Avaliar o efeito potencial da aplicação tópica de um creme contendo nanopartículas lipídicas com vitamina E na concentração final de 2% para a prevenção de radiodermatite em mulheres com câncer de mama submetidas à teleterapia.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar e comparar a incidência de radiodermatite em três grupos de mulheres que realizaram a aplicação tópica de: creme com nanopartículas lipídicas contendo vitamina E na concentração final de 2%, creme contendo nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E) ou creme sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E.
- Determinar e comparar os graus de radiodermatite desenvolvidos pelas pacientes nos três grupos do estudo, na amostra total e estratificada por número de sessões.
- Avaliar e comparar o tempo para o desenvolvimento de cada grau de reação cutânea nas pacientes dos três grupos do estudo, para amostra total e estratificada por número de sessões.
- Avaliar e comparar a frequência e localização das características específicas das radiodermatites apresentadas pelas pacientes, nos três grupos do estudo.
- Avaliar e comparar a qualidade de vida relacionada à saúde das pacientes no início e ao término da radioterapia, nos três grupos do estudo.
- Avaliar e comparar os sintomas locais relatados pelas pacientes durante a radioterapia, nos três grupos do estudo.
- Avaliar e comparar a temperatura das mamas irradiadas e das mamas contralaterais das pacientes durante a radioterapia, nos três grupos do estudo.
- Sintetizar dados para subsidiar o cálculo amostral para o ensaio clínico definitivo.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo piloto randomizado-controlado, paralelo, prospectivo, duplo cego e com três braços, conduzido para subsidiar o desenvolvimento de futuro ensaio clínico definitivo de prevenção, fase 3 (Eldridge et al., 2016; Kelly, Halabi, 2010; Mahan, 2014) sobre a eficácia da aplicação tópica de nanopartículas lipídicas contendo vitamina E na concentração final de 2% para a prevenção de radiodermatite aguda em mulheres com câncer de mama submetidas à teleterapia. O protocolo do estudo foi registrado no REBEC – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – sob número RBR-784F3Y e Número Universal do Ensaio (*Universal Trial Number* – UTN) U1111-1201-5923.

Um estudo piloto objetiva fornecer justificativa e informações para o planejamento de um ensaio clínico definitivo, sendo também denominado como estudo de viabilidade. Dentre outras finalidades, os estudos piloto podem produzir resultados que são usados para o cálculo do tamanho de amostra do estudo definitivo (Nunes et al., 2013).

O desenvolvimento deste estudo piloto foi realizado com base nas recomendações do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) - diretrizes internacionais para o relato de ensaios clínicos controlados e randomizados – em sua extensão para estudos piloto e de viabilidade (Eldridge et al., 2016). O CONSORT é um guideline desenhado para melhorar a transparência e a qualidade dos estudos randomizados, e seu *checklist* para as informações a serem incluídas em um relatório de ensaio clínico é composto por itens distribuídos nas seguintes seções: título e resumo, introdução, métodos, resultados, discussão e outras informações (Pacheco et al., 2017). Sua versão mais atual é de 2010 e seu principal objetivo é melhorar desenho, condução, análise e interpretação do estudo, e avaliar a validação dos resultados de ensaios clínicos (CONSORT, 2010; Eldridge et al., 2016). A diretriz da extensão CONSORT para estudos piloto e de viabilidade randomizados foi publicada em 2016 e é aplicável para os estudos randomizados dos quais emergirão ensaios clínicos randomizados definitivos. Esta extensão é composta por 26 itens (ANEXO 1), um *checklist* separado para o resumo e um

modelo de diagrama para a apresentação da inclusão dos participantes no estudo (Eldridge et al., 2016).

4.2. LOCAL DA PESQUISA

O estudo foi realizado na unidade de Radioterapia do Hospital Regional do Câncer (HRC) da Santa Casa de Misericórdia da cidade de Passos, no estado de Minas Gerais (MG). Esse hospital é referência para todos os municípios do sudoeste do estado de Minas Gerais e é vinculado à Santa Casa de Misericórdia, uma entidade filantrópica.

O Serviço de Radioterapia do HRC atende 700 pacientes por ano, em média, submetidos à teleterapia e à braquiterapia. São realizadas aproximadamente 80 sessões de teleterapia por dia e, dentre os casos mais frequentes, estão os tumores de próstata (25%) e de mama (17%), metástases (15%) e cabeça e pescoço (13%)¹. O Serviço possui dois aceleradores lineares: um modelo Precise, da marca Elekta, com energia de fótons de 6 e 15 MeV (megavoltagem) e energia de elétrons de 4, 6, 8, 10, 12 e 15 MeV; e outro do modelo Synergy, também da marca Elekta®, que possui energia de fótons de 6 MeV e energias de elétrons 6, 9 e 12 MeV. Ambos realizam teleterapia, do tipo conformacional tridimensional (3D), e radioterapia de intensidade modulada (IMRT).

4.2.1. Protocolo de tratamento do serviço de radioterapia

As etapas a serem seguidas para o tratamento no serviço de radioterapia do HRC são: consulta com o médico radioterapeuta para a indicação do tratamento; realização da simulação (quando são definidos o posicionamento e os acessórios a serem utilizados para as sessões pelo radioterapeuta, físico e técnico); obtenção das imagens e envio das mesmas ao sistema de planejamento; definição sobre os volumes alvo de tratamento e órgãos de risco, juntamente com a prescrição da dose de radiação no sistema de planejamento, pelo radioterapeuta; planejamento das entradas de campos objetivando maior dose no tumor e menor dose possível nos órgãos de risco pelo físico; análise e aprovação do planejamento; e execução do

¹ Dados estatísticos do Serviço de Radioterapia do Hospital Regional do Câncer, referentes ao ano de 2017.

tratamento nas sessões diárias, pelo técnico, conforme o planejamento. Antes de iniciar o tratamento, o paciente passa por consulta com a enfermeira para as orientações gerais, incluindo a prevenção dos efeitos adversos. O tratamento consiste em sessões diárias (em média de 10 a 20 sessões para casos paliativos, 25-30 para mama, 35 para cabeça e pescoço e 35-38 para próstata), com a dose terapêutica fracionada em dias úteis (de segunda a sexta-feira). As pacientes com mama presente, ou seja, que foram submetidas à cirurgia conservadora, realizam radioterapia adjuvante com dose de 50 Gy em toda a mama e reforço de dose (*boost*) de 10 Gy no leito operatório. No caso de acometimento linfonodal na axila, identificado após o esvaziamento axilar (N+), as regiões da axila e da fossa supraclavicular (FSC) são incluídas no volume de tratamento e recebem dose de 50 Gy. O fracionamento convencional é o utilizado, com dose diária de 2,0 Gy. Durante todo o tratamento, o paciente passa por consulta com o radioterapeuta a cada cinco aplicações (uma vez por semana), para reavaliações.

As pacientes da amostra foram tratadas com teleterapia do tipo conformacional tridimensional (3D-CRT – *three-dimensional conformal radiotherapy*). Todas as pacientes realizaram planejamento e tratamento em decúbito dorsal, com mão no topo do crânio, sendo utilizada rampa de mama e/ou colchão de imobilização para moldar e dar conforto à paciente (*vac-lock*) e suporte de joelho. As pacientes foram submetidas a uma tomografia de planejamento prévia, por equipamento X-Vision (Toshiba®), sem monitoramento da respiração, com espessura do corte axial de 5 mm e os limites de campo, entrada e saída do feixe foram delimitados pelos radioterapeutas. Os contornos e planejamento físico foram realizados no Sistema de Planejamento Xio (ELEKTA®). Em todos os planos foram usados energia de 6MV, dois campos tangentes opostos e técnica “*Field in Field*” visando a melhorar a heterogeneidade e a cobertura. Nos pacientes com necessidade de irradiar FSC e axila, foi usado um campo adicional, anterior, técnica monoisocêntrica. O algoritmo de cálculo foi *Superposition*, sem correção de heterogeneidade. A dose prescrita foi 25 frações de 2,0 Gy para pacientes que irradiaram a mama, mais cinco frações de 2,0 Gy no leito tumoral para aquelas que também receberam dose de reforço *boost*.

4.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo foi constituída de mulheres com câncer de mama submetidas à teleterapia.

4.3.1. Composição da amostra

A amostra foi dividida em três grupos, por alocação aleatória (randomização): **Grupo A** (Intervenção), composto de mulheres que realizaram a aplicação tópica de creme base com nanopartículas lipídicas contendo vitamina E na concentração final de 2% e receberam as orientações usuais para prevenção de radiodermatite; **Grupo B** (Controle 1), composto de mulheres que realizaram a aplicação tópica de creme base sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E e também receberam as orientações usuais para prevenção de radiodermatite; e **Grupo C** (Controle 2), composto de mulheres que realizaram a aplicação tópica de creme base com nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E) e também receberam as orientações usuais para prevenção de radiodermatite.

A ausência de estudos na literatura sobre o uso do princípio ativo aqui proposto para prevenção de radiodermatites dificultou a realização do cálculo amostral para um ensaio clínico definitivo. Em geral, cálculos de tamanho de amostra para estudos piloto não são necessários (Nunes et al., 2013). Porém, um pré-cálculo foi realizado para a definição do número de participantes a serem incluídas no estudo piloto e, desse modo, também de estimativa de tempo para a coleta de dados, baseado em estudos que testaram outras terapias tópicas para a prevenção de radiodermatites, como os corticosteróides tópicos e filme barreira (Shaw et al., 2015). Com base no estudo de Shaw et al. (2015), e utilizando-se variáveis categóricas, realizou-se um dimensionamento amostral por meio de teste Qui-quadrado, com nível de confiança de 95% (Programa G Power 3.1.9), que direcionou a necessidade de amostra composta de aproximadamente 14 mulheres em cada grupo do estudo, totalizando 42 mulheres. Considerando a incidência de radiodermatite grau 3, como desfecho primário, e assumindo que a sua incidência no grupo Controle 1 fosse aproximadamente 30%, amostra de 42 pacientes divididas igualmente em três grupos teria 80% de poder para detectar diferenças absolutas de

30%, ou seja, assumindo que a taxa de radiodermatite grau 3 do grupo Intervenção fosse apenas 5%.

De acordo com as estimativas de pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia no HRC, nos dois últimos anos imediatamente anteriores à previsão de início do recrutamento das pacientes, estipulou-se que um período de um ano para a coleta de dados seria suficiente para obter-se amostra constituída de, aproximadamente, 42 pacientes. Diante dessa estimativa, definiu-se que o período de coleta de dados aconteceria entre os meses de Setembro de 2017 e Outubro de 2018.

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

4.3.2. Critérios de Inclusão

- ter idade ≥ 18 anos e
- apresentar a pele íntegra no dia de início da radioterapia.

4.3.3. Critérios de Exclusão

- ter sido submetida à radioterapia prévia na mesma área;
- ter sido submetida à mastectomia radical;
- estar grávida;
- possuir ferida neoplásica maligna ou alterações inflamatórias na pele da área irradiada;
- relatar história de reação adversa aos componentes da fórmula do creme;
- estar sob quimioterapia concomitante;
- utilizar terapia anti-inflamatória tópica ou sistêmica concomitante;
- possuir doenças do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia;
- possuir doenças dermatológicas como psoríase, pênfigo bolhoso e epidermólise bolhosa;
- receber outro tipo de intervenção para prevenção de radiodermatite, não incluída no protocolo padrão ou experimental.

4.4. INTERVENÇÕES

– **Grupo A (Intervenção):** a intervenção consistiu em aplicação tópica de creme com nanopartículas lipídicas contendo vitamina E, na concentração final de 2%, no local irradiado, três vezes por dia (manhã, tarde e noite), sempre após a realização da sessão de radioterapia; e seguimento das orientações usuais para prevenção de radiodermatite.

– **Grupo B (Controle 1):** as pacientes deste grupo realizaram a aplicação tópica de creme base sem nanopartículas e sem vitamina E, três vezes por dia (manhã, tarde e noite), sempre após a realização da sessão de radioterapia, e também seguiram as orientações usuais para prevenção de radiodermatite.

- **Grupo C (Controle 2):** as pacientes realizaram a aplicação tópica de creme com nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E), três vezes por dia (manhã, tarde e noite), sempre após a realização da sessão de radioterapia, e também seguiram as orientações usuais para prevenção de radiodermatite.

4.4.1. Descrição do protocolo padrão de prevenção de radiodermatite

O protocolo padrão de orientações gerais para a prevenção de radiodermatite (APÊNDICE A) inclui: utilizar água e sabonete neutro para higienização suave da pele irradiada; utilizar roupas macias e largas; proteger a área irradiada de agentes irritantes, evitando o uso de desodorantes, perfumes e cosméticos; evitar depilação e, se necessário, utilizar aparelho tricotomizador elétrico; manter a pele irradiada seca e utilizar toalhas macias; evitar nadar em lagos, piscinas, mar e usar banheiras quentes e saunas; evitar o uso de fitas, adesivos e compressas térmicas (frias ou quentes) sobre a área irradiada; evitar a exposição solar na área irradiada; evitar o uso de produtos tópicos que contêm metal (como zinco e alumínio); utilizar acessórios protetores para o sol ou frio como chapéus, lenços e agasalhos.

4.4.2. Etapas da manipulação dos produtos finais

Para viabilizar a aplicação tópica das nanopartículas - Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLNs) - garantindo o cegamento das pacientes e dos

pesquisadores, ou seja, garantindo homogeneidade no aspecto físico aparente dos produtos finais utilizados pelas pacientes, os CLNs (com e sem vitamina E 5%) foram incorporados em creme base hidratante com formulação básica, em uma farmácia de manipulação na cidade de São Paulo, habituada a manipular formulações para o desenvolvimento de ensaios clínicos. Foram criados então três produtos para aplicação final:

1. Creme base com CLNs contendo vitamina E 2%
2. Creme base com CLNs vazios – sem vitamina E
3. Creme base sem CLNs e sem vitamina E

Foi selecionado creme base com o objetivo de obter um produto final que, além do efeito esperado das nanopartículas contendo vitamina E na prevenção de radiodermatite (conforme H₁ do estudo), promovesse a hidratação da pele (Quadro 2) das mulheres de todos os grupos. Desde a perspectiva ética, a hidratação da pele é considerada como intervenção importante em todos os grupos. Os componentes do creme base padrão são apresentados no Quadro 2, conforme sua concentração e função.

Quadro 2 – Concentração e função de cada componente do creme base utilizado.

Componente	Concentração	Função
Vaselina líquida	4%	Emoliente
Miristato de isopropila	6%	Solvente, emoliente
Nipazol	0,05%	Antimicótico (conservante)
Polawax	6%	Espessante (emulsionante)
Ácido láctico	0,1%	Acidificante e antipruriginoso
Nipagim	0,15%	Antimicótico (conservante)
Propilenoglicol	5%	Solvente
Água purificada	qsp (quantidade suficiente para)	Diluyente

A manipulação do creme base e inclusão dos ativos seguiram as seguintes etapas²:

Fase 1 (fase aquosa): Em papel de pesagem, realizou-se a pesagem do nipagin (conservante da fase aquosa), reservando-o. Em recipiente de inox, aqueceu-se a água purificada até atingir 70°C, sendo adicionado o nipagin e realizando-se agitação com bastão de vidro até a solubilização.

Fase 2 (fase oleosa): Em outro recipiente de inox, pesaram-se os componentes da fase oleosa (propilenoglicol, vaselina líquida, polawax, nipazol e miristato de isopropila). Em seguida, esses componentes foram aquecidos até atingir 70°C. A finalização do creme base foi obtida por meio da adição da fase aquosa à fase oleosa e agitação até alcance da consistência de creme, e posterior adição do ácido láctico. O pH do creme base finalizado foi verificado para garantir o valor aproximado de 5,0.

Fase 3 (incorporação dos princípios ativos – CLN com e sem vitamina E – ao creme base): nesta adicionaram-se ácido láctico e princípio ativo (40% de CLN com ou sem vitamina E) ao creme base morno e realizou-se novamente a medição do pH (que ficaria sempre em aproximadamente 5,0).

Para o creme base sem CLNs, adicionaram-se 40% de água purificada - concentração equivalente à dos princípios ativos adicionados – para garantia da igual consistência dos três produtos finais, conforme será explicado no item 4.4.4.4 Comportamento reológico.

As pacientes que participaram dos grupos controle utilizaram cremes compostos por nanopartículas vazias + creme base (Grupo Controle 2) e somente o creme base (Grupo Controle 1), com a finalidade de isolar o efeito da vitamina E no desfecho final.

Para o grupo Intervenção deste estudo, utilizou-se creme base com 40% de CLNs contendo vitamina E a 5%, resultando em concentração final de vitamina E de 2% nesse creme (produto final). A escolha por essa concentração deveu-se a resultados prévios que relataram efeitos antioxidantes de nanopartículas contendo 1 e 2,5% de vitamina E, quando aplicadas em feridas cutâneas (Pessoa, 2014). Considerando-se que a aplicação seria feita em pele íntegra, no presente estudo,

² Etapas descritas pela farmacêutica Débora Grecco (CRF-SP: 87693) responsável pela farmácia de manipulação.

elegeu-se a concentração final de 2% (ver item 4.4.4 - Ensaio complementares de caracterização).

4.4.3. Características dos Carreadores Lipídicos Nanoestruturados

As nanopartículas presentes nos cremes utilizados nos grupos A (Intervenção, com vitamina E) e C (Controle 2, sem vitamina E), foram adquiridas comercialmente na Inventiva® (RS, Brasil) devido à acessibilidade, segurança e qualidade atestadas previamente pela empresa produtora, por meio dos testes de irritabilidade (Centro de Estudos Clínicos CEC®, 2010), caracterização físico-química (Inventiva®, 2016a, 2016b, 2017) e propriedade antioxidante *in vitro* (Negretto et al., 2014); sendo que na época da procura por um produto comercial com tais características, este era o único disponível no mercado nacional.

As nanopartículas são do tipo carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs), dispostas em suspensão homogênea coloidal líquida branca e opaca (Inventiva®, 2016a, 2016b, 2017). Os CLNs são compostos por uma mistura de lipídeos sólidos e líquidos com cadeias carbonadas diferentes e uma fase aquosa contendo um ou vários surfactantes, constituindo uma matriz mais heterogênea, com maior capacidade de incorporação de princípios ativos em comparação com outras preparações, propriedades adesivas e oclusivas (Müller, Radtke, Wissing, 2002a; Müller, Radtke, Wissing, 2002b); são reconhecidas como uma nova geração de sistemas de entrega de medicamentos com propriedades melhoradas (Beloqui, et al., 2016)

Os CLNs, usados neste projeto, têm como componentes os triglicérides de ácido Caprílico e Cáprico reconhecidos por serem lipídios de cadeia média com 8 a 10 carbonos em sua cadeia alquila (molécula pequena) derivados do óleo de coco fraccionado (University of Alberta, 2018a); o Hidroxitolueno butilado (BHT), composto fenólico sintético, lipofílico, usado como aditivo antioxidante em produtos a base de óleo e cosméticos (Yehye, et al., 2015); e a Dimeticona, lipídio polimérico siliconado reconhecido por seus efeitos protetores e oclusivos na pele também usado como surfactante em produtos cosméticos (University of Alberta, 2018b), além dos excipientes (Inventiva®, 2016a, 2017). A concentração de vitamina E nos CLNs é de 5%, já definida pela empresa fabricante (Inventiva®, 2016b).

Negretto et al. (2014) reportaram como características físicas dos CLNs aqui usados, tamanho médio de $169,20 \pm 1,01$ nm, índice de polidispersão de $0,11 \pm 0,01$ e potencial zeta $-25,50$ mV, o que geralmente é associado à estabilidade elétrica adequada dos CLNs em suspensão; segundo os autores “as CLNs apresentaram boa homogeneidade e diâmetro em escala adequada para que se obtenha efeito da vetorização desejado [...]”.

Inventiva® (2016a, 2016b, 2017) reportou como características químicas: viscosidade baixa, pH 6,63 para os CLNs contendo vitamina E e pH 5,98 para os CLNs sem vitamina E, solubilidade dispersível em água e densidade de 0.990 e 0,988 g/mL, respectivamente.

Em ensaio de capacidade antioxidante pela metodologia *Ferric Reducing Ability of Plasma* (FRAP), os CLNs contendo vitamina E mostraram capacidade antioxidante em três concentrações diferentes 0,1; 0,3 e 1 mg/ml, com resultados superiores em comparação com os CLNs sem vitamina e com resultados similares à vitamina E livre não encapsulada (Negretto et al., 2014).

Em estudos de fase I envolvendo o produto, foram feitos testes de segurança tópica de preparado cosmético com as nanopartículas contendo vitamina E na concentração de 12,5%, usando a metodologia do *patch test* em ensaio clínico monocego conduzido por pesquisador especialista na área e dermatologista como avaliador (relatório TC0791021 - CEC®, 2010). A amostra foi composta de 55 mulheres voluntárias, na faixa etária de 21 a 58 anos, as quais foram expostas ao produto distribuído na pele do dorso direito ou esquerdo (costas), na concentração de $50 \mu\text{L}/\text{cm}^2$, em cartelas adesivas hipoalergênicas de papel filtro de 1 cm^2 (coberturas). Além dessas, cartelas controle contendo soro fisiológico também foram empregadas para comparação, dispostas a 1 cm de distância.

Para o teste de irritabilidade primária, as coberturas foram mantidas em contato com a pele por um período de 48 horas, sendo a pele avaliada 30 minutos após a retirada, por médico dermatologista, que empregou a escala do *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG). Para o teste de irritabilidade acumulativa, foram feitas nove aplicações durante três semanas e a pele também foi avaliada 30 minutos após a retirada das coberturas, a cada 48 horas. Por último, para testar a sensibilidade dérmica, foram aplicadas novas coberturas em áreas virgens (sem aplicação prévia) e a pele foi avaliada no mesmo esquema anterior, após período de repouso de 10 dias desde a última aplicação para o teste de

irritabilidade. O resultado para todos os testes foi negativo, ou seja, reações ausentes pela escala do ICDRG, sem o aparecimento de qualquer sinal de sensibilidade e irritabilidade, tanto primária quanto acumulativa (CEC®, 2010)

4.4.4. Ensaios complementares de caracterização

No presente estudo, realizaram-se análises complementares dos cremes manipulados, previamente ou em paralelo à execução do ensaio clínico piloto, com a finalidade de melhor compreensão dos efeitos biológicos *in vitro* e em pele de porco *ex-vivo*. Realizaram-se análises de caracterização da estabilidade de tamanho e dispersão das nanopartículas, penetrabilidade cutânea, perda de água transepidérmica e comportamento reológico.

Essas análises foram realizadas no laboratório de Nanofármacos do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), sob a supervisão da Profa. Dra. Luciana Biagini Lopes, e estão descritas a seguir:

4.4.4.1. Estabilidade do tamanho e dispersão dos CLNs

Para testar a estabilidade do tamanho dos CLNs, foi utilizada a metodologia de espalhamento dinâmico da luz que avalia a distribuição de tamanho das nanopartículas (CLNs), no final do prazo de vencimento. A técnica de “*Light Scattering*” (Zetazizer nano90, Malvern®) utiliza-se do movimento Browniano das partículas na dispersão, o que faz com que a luz seja dispersa com variações de intensidades proporcionais ao diâmetro do nanocarreador, sendo utilizadas para o cálculo do diâmetro hidrodinâmico. Em outras palavras, a dispersão de luz pode ser definida como a deflexão de um raio em um caminho linear, ocasionado por irregularidades no meio de propagação (gotículas); o tamanho das partículas pode ser determinado por meio de mudanças na frequência da luz (Aboofazeli et al., 2000). O raio hidrodinâmico das gotículas coloidais (calculado pela equação de Stokes-Einsteins) é fornecido por esta técnica. Para avaliação do tamanho, a formulação foi diluída em água na proporção de diluição: 5:1500 (v/v).

O tamanho dos CLNs pode ser observado no Tabela 1 com valores dentro da faixa de 100 a 300 nm, similares aos referidos em publicações anteriores com o

mesmo produto (Negretto et al., 2014). O índice de polidispersão (PDI), sendo inferior a 0,3, refere que as soluções possuem baixa polidispersão (Schärtl, 2007).

Tabela 1 - Tamanho e Índice de Polidispersão dos Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLNs). São Paulo -SP, Brasil, 2018.

Formulação/Produto Final	Tamanho final	Índice de Polidispersão
CLNs com Vitamina E	181.0 nm	0.158
CLNs sem Vitamina E	191.2 nm	0.128

4.4.4.2. Análise de penetrabilidade cutânea da vitamina E

Os testes de análise de penetrabilidade cutânea e perda de água transepidérmica foram realizados utilizando modelo experimental com pele de orelha de porco.

O'Brien et al. (2014) compararam a pele de diferentes modelos de experimentação animal com a pele humana, utilizando análise histológica com morfometria. Foram utilizadas biópsias de pele humana (de diversas localizações) e pele da região dorsal de porcos, camundongos e ratos. Como principal conclusão, afirmam que a pele mais parecida à humana é a pele do porco, pela arquitetura geral com espessura similar, divisão clara entre a epiderme e derme e presença de quantidade similar de apêndices (unidades folículo-sebáceas, glândulas sudoríparas e sebáceas).

A espessura total da epiderme humana é de 50–120 μm , similar à dos porcos com 30–140 μm , diferente da pele dos murinos com 10–45 μm . A renovação epidérmica é de cerca de 26 a 28 dias para os humanos, 30 dias para os porcos e 8-10 dias para os murinos, enquanto o número de camadas de epiderme nos porcos é similar ao do humano, com cerca de 10 a 25 (Sullivan et al., 2001). Pelas descrições anteriores, justifica-se a escolha da pele de porco como modelo experimental em farmacologia.

As peles de porco foram adquiridas comercialmente em abatedouro do município de São Paulo, em condições ideais para experimentação: conservadas a -20°C e sem processamento prévio ou escaldadura. Estes experimentos foram

isentos de análise por comissão de ética em pesquisa envolvendo animais devido à aquisição comercial de parte do animal.

A penetração cutânea da vitamina E contida nas CLNs foi avaliada por meio de ensaio *in vitro* onde pele obtida de orelha de porco (modelo experimental) foi disposta em célula de difusão de Franz (Figura 1, Hanson Research®; Lopes et al., 2010; Hosmer et al., 2009) com área de permeação de 1 cm² entre dois compartimentos, um doador e outro receptor. A face do estrato córneo da pele foi orientada para o compartimento doador onde a formulação (produtos finais) foi aplicada, enquanto a face da derme foi orientada para o compartimento receptor, o qual foi preenchido com solução de PBS (solução salina tamponada com fosfato) contendo etanol 20% (8:2; v/v) e mantida a 37° C sob agitação constante a 350 rpm. As formulações (100 mg) foram aplicadas sobre o estrato córneo e mantidas no período de 6, 8 e 24 horas, para a determinação do tempo mínimo requerido para sua absorção cutânea.

Figura 1 - Célula de Franz ou câmara de difusão.

Fonte: Hanson Research®

Após esse período, as peles foram removidas e devidamente posicionadas em uma superfície plana coberta com papel alumínio; o excesso da formulação

ainda presente foi removido com auxílio de espátula e lenço umedecido com água destilada.

Posteriormente, o estrato córneo foi separado das camadas viáveis da pele, usando a técnica de descolamento com fita adesiva ("*tape stripping*") (Pepe et al., 2016). Foram utilizados 15 fragmentos de fita, descartando-se o primeiro a fim de evitar a influência de possíveis resquícios da formulação sobre a quantificação do fármaco; os 14 restantes foram dispostos em tubos cônicos contendo 4 ml de solvente extrator (metanol) e submetidos à posterior agitação em vórtex por 30 segundos. Do tecido remanescente (epiderme viável + derme), foi delimitada a área de penetração, cortada em fragmentos de cerca de 1 mm² e dispostos de igual maneira em tubos cônicos contendo 1 ml de metanol, submetidos à agitação em vortex (30 segundos) e homogeneizados (60 segundos) utilizando-se homogeneizador de tecidos (Biospec®).

As amostras (epiderme viável + derme) foram, então, sonicadas em sonicador de banho por 20 minutos e filtradas em uma membrana de politetrafluoroetileno (PTFE) com poros de 0,45 µm. Alíquotas da fase receptora foram coletadas e filtradas da mesma maneira para futura identificação da concentração do fármaco presente (vitamina E) por cromatografia líquida (HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*). As concentrações identificadas nas amostras de estrato córneo e pele viável constituem indicadores da penetração cutânea e a concentração identificada no líquido receptor é o indicador da absorção transdérmica ou percutânea (Quadro 3).

Adicionalmente como controle, pele de porco não tratada foi analisada seguindo a mesma metodologia, não sendo observados interferentes que pudessem confundir a identificação da vitamina E absorvida pela pele, como descrito por Cichewicz et al (2013).

Quadro 3 - Ilustrações do ensaio de penetrabilidade cutânea. São Paulo - SP, Brasil, 2018.

<p>1. Fragmentos de pele de porco</p>	<p>2. Células de Franz</p>
<p>3. Pele em célula de Franz</p>	<p>4. Área de aplicação de formulação</p>
<p>5. Pele de porco após 24 horas</p>	<p>6. Coleta de amostra de líquido receptor</p>
<p>7. Coleta de camada córnea após técnica de "Tape Stripping"</p>	<p>8. Coleta de Epiderme/Derme viável</p>
<p>9. Amostras de epiderme e derme dispostas em etanol</p>	<p>10. Extratos após filtragem</p>

Fonte: Imagens do Laboratório de Nanofármacos, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Foi observado que o tempo de exposição favoreceu a penetrabilidade da vitamina E na pele. Nas primeiras 6 a 8 horas a maior concentração ficou no estrato córneo. Já após 24 horas, houve penetração nas camadas viáveis da pele (epiderme + derme) de aproximadamente 7,8% da vitamina E contida no estrato córneo (Figura 2). Os resultados sugerem que os CLNs podem permitir o depósito da vitamina E no estrato córneo e sua liberação lenta poderia atuar nos possíveis alvos na derme, a longo prazo.

Figura 2 – Cinética da penetração cutânea da vitamina E em pele de porco. Comparação da permeação de vitamina E quando aplicada em CLNs em função do tempo. Valores representativos da média de seis amostras de pele de porco tratadas. São Paulo-SP, Brasil, 2017.

4.4.4.3. Perda de água transepidérmica

A fim de observar alterações na permeabilidade cutânea com potenciais efeitos oclusivos, devido ao depósito das CLNs contendo vitamina E no estrato córneo, avaliou-se o efeito das formulações sobre a perda de água transepidérmica. Secções de pele (orelha de porco) foram montadas em células de difusão de Franz e a perda de água foi medida com evaporímetro (Vapometer, Delfin®) contendo um adaptador para se ajustar à abertura da célula de Franz (Hanson Research®- 1.77 cm^2 de área de permeação), conforme Figura 3.

A medida foi realizada por 10 segundos; em seguida, as secções de pele foram tratadas com as formulações (creme base + CLNs com vitamina E, creme base + CLNs sem vitamina E e creme base sem CLNs), aplicadas a cada 8 horas durante 24 horas no total, simulando um dia de tratamento das pacientes (3 aplicações). Ao final de cada período de 8 horas, a formulação foi removida com cuidado utilizando cotonete seco, e a perda de água foi medida após 10 minutos. Na última aferição (após 24 horas) foi utilizado o cotonete umedecido para simular o efeito da água sobre a pele equivalente ao banho que as pacientes devem tomar antes da sessão de radioterapia, no qual espera-se que removam todo o produto aplicado para evitar complicações (efeito *bolus*) durante o tratamento, conforme protocolo. Os resultados foram representados como o valor da perda de água estimado pelo evaporímetro (Figura 3).

Figura 3 - Evaporímetro sobre célula de Franz. Imagem do Laboratório de Nanofármacos, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas da USP. São Paulo-SP, Brasil, 2017.

Os resultados nos permitiram observar que nenhum creme testado teve efeito oclusivo na pele de porco; após a aplicação houve aumento da perda de água transepidérmica, reversível em certo grau após a remoção do creme. É provável que a remoção / nova aplicação aumente a perda de água transepidérmica imediatamente após a aplicação, fato que pode ser relacionado à perda de água da própria formulação (Figura 4). Não foi evidenciado nenhum efeito específico dos cremes contendo CLNs sobre a oclusão da pele, pois após sua aplicação houve

aumento na perda de água transepidérmica e não redução abaixo do valor basal (inicial).

Essa metodologia contribuiu para a escolha da concentração de vitamina E na formulação final do creme a ser usado no ensaio clínico piloto, pois não foi evidenciado efeito oclusivo nas concentrações de 1 e 2% (APÊNDICE B), com efeito reversível após a remoção do creme, conforme exposto na Figura 4.

Figura 4 - Perda de água transepidérmica em pele de porco tratada com as três formulações a cada 8 horas, durante 24 horas. São Paulo-SP, Brasil, 2017.

*TEWL: perda de água transepidérmica (sigla em inglês). Dados representativos da média de quatro amostras por tipo de creme.

4.4.4.4. Comportamento reológico

Para garantir que os cremes tivessem as mesmas características físicas, como viscosidade e sensação tátil à fricção, foram realizados ensaios para avaliação do comportamento reológico. Inicialmente, foram testadas quatro formulações de creme base sem e com CLNs com Vitamina E, em diferentes concentrações (0,5%, 1%, 2%) (Figura 5) e observou-se que a maior viscosidade inicial foi apresentada

pelo creme base e a menor pelo creme com CLNs contendo Vitamina E 2%. Verificou-se que a maior concentração de CLNs tornou o creme mais líquido. Essa observação gerou a necessidade de realizar ajustes às formulações, contribuindo para o cegamento do estudo.

Figura 5 - Comportamento reológico das formulações de creme base sem CLNs e com CLNs com vitamina E em diferentes concentrações. Cada gráfico é representativo de uma amostra das formulações mencionadas. São Paulo-SP, Brasil, 2017.

Posteriormente foram testados quatro tipos de formulações listadas no Quadro 4, que consistiram na combinação da formulação do creme base com água ultrafiltrada e purificada e da adição de Sepigel® (polímero espessante) tanto ao creme base quanto aos CLNs (mencionadas previamente). Esses testes foram importantes porque, conforme mencionado anteriormente, observou-se diferença inicial na consistência do creme base (mais espesso) em comparação ao creme base com CLNs com vitamina E (mais líquido).

Quadro 4 - Formulações submetidas aos testes de comportamento reológico.

Formulação 1	Creme base
Formulação 2	Creme base + CLNs com Vitamina E 2%
Formulação 3	Creme base + Água + Sepigel® 1%
Formulação 4	Creme base + CLNs com Vitamina E 2% + Sepigel® 1%

A viscosidade e características reológicas das formulações foram determinadas utilizando reômetro do tipo cone-placa (Brookfield®) com taxa de cisalhamento crescente até 600 1/s, utilizando uma amostra por formulação. Através de estudo da reologia é possível avaliar como a composição dos sistemas (proporção de tensoativos e fase oleosa) afeta a viscosidade, já que esta propriedade influencia a liberação e penetração cutânea de compostos (Araújo, Thomazine, Lopez, 2010).

Observou-se que as formulações 1 e 2 (formulações iniciais sem aditivos) apresentaram perfil reológico semelhante, sendo ambas classificadas como fluidos não newtonianos pseudoplásticos. Esse tipo de comportamento é caracterizado pela ausência de relação linear entre a taxa de deformação e a tensão de cisalhamento, sendo que a tensão de cisalhamento aumenta à medida que a taxa de deformação cresce. Esse tipo de comportamento é comum em emulsões e se relaciona com o alinhamento das gotículas na direção do fluxo à medida que o cisalhamento aumenta (Figura 6A). Esse comportamento pode também ser observado na Figura 6B, que representa a relação entre viscosidade e taxa de deformação. Como a curva do reograma não apresenta linearidade, observa-se redução da viscosidade com o aumento da tensão de deformação.

Por outro lado, os valores encontrados para a taxa de cisalhamento e viscosidade foram discrepantes entre as preparações, pois a formulação 1 precisou de maior tensão de cisalhamento para se deformar e teve maior viscosidade inicial em comparação com a formulação 2, a qual deformou-se na presença de menor tensão e teve menor viscosidade inicial, corroborando a observação inicial (Figura 6B). Como mencionado, essa discrepância poderia facilitar a identificação das amostras pelo responsável pela aplicação.

Após a adição do Sepigel® e da água conforme descrito, as formulações mantiveram o comportamento reológico não newtoniano, mas seus perfis de

viscosidade tornaram-se mais similares, com diminuição inicial da resistência à deformação (Figura 6 C e D).

Todas as formulações foram classificadas como pseudoplásticas, caracterizados por ter diminuição na viscosidade em função da taxa de deformação (Figura 6 B e D) (Oliveira et al., 2000). Em termos práticos, esses resultados indicam que as formulações 3 e 4, apresentaram características mais similares quando submetidas a alguma força de deformação, como a fricção de aplicação na pele, favorecendo o cegamento no ensaio clínico piloto. Por esta razão, estas preparações foram selecionadas para este estudo.

Figura 6 - Comportamento reológico das formulações. Cada gráfico é representativo de uma amostra das formulações mencionadas. São Paulo-SP, Brasil, 2017.

4.5. DESFECHOS

Neste estudo, a incidência de radiodermatite, bem como seu grau e o tempo até o aparecimento da reação foram considerados como desfechos primários para os três grupos. A qualidade de vida, os sintomas relatados pelas pacientes e a variação de temperatura da mama irradiada ao longo do tratamento foram considerados como desfechos secundários.

4.6. RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

Para assegurar uma distribuição igual do número de pacientes nos três grupos do estudo, as participantes foram alocadas aleatoriamente em cada grupo. A randomização foi realizada em blocos e estratificada por número de sessões de radioterapia, pelo programa de computação R versão 3.2.5. Foram geradas duas listas de aleatorização: uma para pacientes que receberam 30 sessões de radioterapia (grupo com dose de *boost*) e outra para pacientes que receberam 25 sessões (grupo sem dose de *boost*). As listas permaneceram sob sigilo com uma enfermeira que residia em outra cidade e não estava envolvida com a coleta dos dados, garantindo que a alocação não poderia ser prevista antes ou durante o recrutamento das participantes. A sequência era solicitada pela pesquisadora principal a cada nova paciente recrutada, de modo que os pesquisadores responsáveis pelo acompanhamento das pacientes (pesquisadora principal e médico radioterapeuta) desconheciam a sequência de aleatorização.

Para o cegamento, a farmácia de manipulação, que realizou a preparação das três formulações utilizadas no estudo, armazenou os três diferentes produtos em frascos iguais de 100 gramas, sem identificação de composição no rótulo da embalagem, de maneira que nem os pesquisadores envolvidos na coleta e nem as pacientes tinham conhecimento sobre a terapia tópica a ser utilizada. Salienta-se que o duplo-cegamento foi efetivo durante todo o período de coleta dos dados do estudo piloto, não sendo revelado precocemente. Os três diferentes cremes possuíam a mesma coloração, consistência e textura, o que não permitia a sua diferenciação visual ou pelo toque. Os frascos dos cremes eram identificados com: o nome, endereço e CNPJ da farmácia de manipulação (Fórmula e Ação), nome da

Universidade (Universidade de São Paulo), nome e registro profissional da farmacêutica responsável (CRF – Conselho Regional de Farmácia), nome da pesquisadora principal (Fernanda Mateus Queiroz Schmidt) e o número de registro profissional (COREN - Conselho Regional de Enfermagem), indicação de uso conforme orientação profissional, quantidade de creme hidratante (100g), data de manipulação e data de validade (Figura 7). Para que a pesquisadora principal diferenciasse os frascos de creme hidratante para fornecê-los às pacientes, um código foi criado e utilizado: nos rótulos das embalagens dos cremes havia três “modos de uso” diferentes – “uso tópico” (para o Grupo A), “uso externo” (para o Grupo B) e “externo” (para o Grupo C) (Figura 7). Essa codificação foi utilizada pela pesquisadora principal e pela farmacêutica responsável pela manipulação, para que a primeira soubesse qual frasco entregar para a paciente no momento do recrutamento e nas reposições de frascos quando a paciente necessitasse, já que cada participante utilizou, em média, quatro frascos de creme durante todo o período de tratamento. Tanto pacientes como os pesquisadores não tinham conhecimento sobre essa codificação e tampouco conheciam a qual tipo de creme correspondia cada “modo de uso”. Somente as farmacêuticas da farmácia de manipulação conheciam qual produto constava em cada frasco, informações que foram armazenadas em um banco de dados da própria farmácia e reveladas à pesquisadora principal somente ao final da coleta de dados:

- Grupo A (uso tópico) – grupo intervenção: creme base + CLN com vitamina E
- Grupo B (uso externo) – grupo controle 1: creme base
- Grupo C (externo) – grupo controle 2: creme base + CLN sem vitamina E

Figura 7 – Frasco do creme com destaque ao modo de uso – “uso tópico”, e etiquetas dos três tipos de cremes – “externo”, “uso tópico” e “uso externo”.

4.7. INSTRUMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

Para a coleta dos dados, foram utilizados quatro instrumentos: instrumento de dados sócio-demográficos e clínicos; instrumento para o registro das avaliações periódicas; questionário de avaliação de qualidade de vida – EORTC-QLQ-30 (EORTC *Quality of Life Questionnaire*); e o questionário de avaliação de qualidade de vida para pacientes com câncer de mama – EORTC-QLQ-BR23 (EORTC *Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer*).

4.7.1. Instrumento de dados sócio-demográficos e clínicos (APÊNDICE C)

Composto de dados sócio-demográficos, clínicos e relacionados à radioterapia:

Dados sócio-demográficos: idade, cor da pele, escolaridade, anos de estudo, profissão, ocupação atual, estado civil, número de filhos, com quem reside, religião e renda familiar. A classificação da profissão baseou-se na adaptação da Classificação Brasileira de Ocupações, realizada por Trapé (2011). Essa

classificação adaptada engloba níveis de ocupações com suas respectivas subdivisões (ANEXO 2):

1. Direção e planejamento: 1.1 – Planejamento e organização; 1.2 – Empresário, direção e gerência.
2. Execução: 2.1 – Não qualificado na execução; 2.2 – Semi-qualificado na execução; 2.3 – Qualificado na execução.
3. Apoio: 3.1 – Serviços gerais; 3.2 – Serviços de escritório; 3.3 – Não operacional / apoio
4. Mal definidas

Dados clínicos: tipo de câncer, estadiamento do tumor, tempo de diagnóstico, tratamentos oncológicos realizados, comorbidades, antecedentes pessoais cirúrgicos e clínicos, antecedentes familiares de câncer, menarca, idade da última menstruação, histórico de exposição solar crônica, antecedentes familiares de raça negra, tempo de amamentação, medicamentos em uso, altura, peso, índice de massa corporal – IMC, tabagismo e alergias.

Dados relacionados à radioterapia: número de sessões de radioterapia, horário das sessões de radioterapia, local irradiado, dose prescrita na mama e na fossa supraclavicular (FSC), dose máxima recebida na mama e na FSC, volumes máximos de tecido mamário que receberam as doses de 40, 45, 50, 52,5, 55, 60 e 62,5 Gy, volumes máximos de tecido da fossa supraclavicular (FSC) que receberam as doses de 40, 45, 50 e 52,5 Gy, distância latero-lateral da mama (DLL) e à meia altura da mama, altura da mama, heterogeneidade na mama e na FSC, intercorrências e interrupções durante a radioterapia.

O Instrumento de dados sócio-demográficos e clínicos foi preenchido somente na primeira avaliação da paciente e o prontuário foi consultado para complementar os dados clínicos e relacionados à radioterapia. As informações referentes à altura da mama (Figura 8), DLL (Figura 9), DLL à meia altura da mama (Figura 10), volumes máximos de tecido mamário (cc) que receberam as doses de 40, 45, 50, 52,5, 55, 60 e 62,5 Gy e volumes máximos de tecido (cc) da fossa supraclavicular (FSC) que receberam as doses de 40, 45, 50 e 52,5 Gy foram obtidas a partir do sistema de planejamento Xio da radioterapia, coletadas juntamente com o físico médico. A seguir, podem-se visualizar imagens de cortes axiais de tomografia de

planejamento no sistema Xio, demonstrando como foram realizadas as medidas da altura da mama (Figura 8), DLL (Figura 9) e DLL à meia altura da mama (Figura 10).

Figura 8 – Corte axial de tomografia de planejamento de radioterapia para mama, exemplificando a obtenção da medida de altura da mama de 7,76 cm.

Figura 9 – Corte axial de tomografia de planejamento de radioterapia para mama, exemplificando a obtenção da medida de distância latero-lateral da mama de 17,61 cm.

Figura 10 – Corte axial de tomografia de planejamento de radioterapia para mama, exemplificando a obtenção da medida de distância latero-lateral de 12,37 cm à meia altura da mama.

4.7.2. Instrumento para o registro das avaliações periódicas (APÊNDICE D)

Este instrumento foi utilizado para as avaliações periódicas das mulheres (às segundas, quartas e sextas-feiras, durante o tratamento, e em duas reavaliações após o término da radioterapia – 7 e 14 dias) e foi preenchido pela pesquisadora principal e pelo médico radioterapeuta, responsáveis por essas reavaliações. Nele constam as variáveis relacionadas a:

- condições da pele irradiada, por meio de: escala de classificação das reações agudas de pele - *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e classificação pelos Critérios Comuns de Toxicidade - NCI (CTCAE) versão 5.0, ambos já descritos no capítulo Introdução desta tese; termografia – avaliação da temperatura da pele; e localização e área da reação/lesão, se presente;
- intensidade da dor na área irradiada, se presente nos últimos dois dias, por meio da Escala Verbal Numérica, incluindo localização e duração;
- outros sintomas e sua localização e/ou intercorrências nos últimos dois dias;
- grau de satisfação da paciente com o uso do creme, segundo uma escala numérica de satisfação (de zero a dez), avaliado a cada dez sessões; e
- intercorrências, interrupções no tratamento e/ou observações que os avaliadores julgaram importantes durante a avaliação;

- *Checklist* do protocolo da pesquisa, preenchido pelos avaliadores em todas as avaliações, para a verificação do cumprimento por parte da paciente das orientações nos últimos dois dias.

Para que todas as possíveis variáveis relacionadas à radiodermatite fossem incluídas e os objetivos propostos alcançados, ambos os instrumentos, elaborados pela pesquisadora principal, foram submetidos à validação aparente e de conteúdo. Quatro juízes, sendo duas enfermeiras estomaterapeutas da Universidade de São Paulo, um médico radioterapeuta e um físico médico do serviço onde os dados foram coletados, compuseram o comitê e realizaram sugestões e modificações consideradas pertinentes pela pesquisadora principal e orientadoras, que as acataram resultando nos instrumentos ora empregados.

4.7.2.1. Métodos utilizados para as avaliações periódicas da pele

4.7.2.1.1 Avaliação das características da radiodermatite

Neste estudo, as escalas utilizadas para a classificação das reações agudas de pele - *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 5.0 – encontram-se no Quadro 5. Ambas foram utilizadas com tradução livre das pesquisadoras, pois não se encontram traduzidas / validadas no Brasil.

Quadro 5 - Escalas utilizadas para a classificação das radiodermatites – RTOG e CTCAE v5.0.

Escala	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
RTOG (versão em inglês)*	Follicular, faint or dull erythema / epilation / dry desquamation / decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation / moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
RTOG (tradução livre português)	Eritema leve, descamação seca, epilação, sudorese diminuída	Eritema moderado e brilhante, dermatite exsudativa em placas, edema moderado	Dermatite exsudativa confluyente, além das pregas cutâneas; edema intenso	Ulceração, hemorragia, necrose
CTCAE v.5.0 (versão em inglês)*	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated
CTCAE v.5.0 (tradução livre português)	Eritema leve ou descamação seca	Eritema de moderado a intenso; descamação úmida focal, principalmente confinada a dobras e pregas cutâneas; edema moderado	Descamação úmida em outras áreas além das dobras e pregas cutâneas, sangramento induzido por trauma menor ou abrasão	Consequências com risco de vida; necrose da pele ou ulceração da espessura total da derme; sangramento espontâneo no local acometido; enxerto de pele indicado

* Fonte: NCI, 2011; NCI 2017.

Salienta-se que nenhuma das duas escalas utilizadas inclui a hiperpigmentação como reação da pele, mencionando somente o eritema. No presente estudo, a presença de hiperpigmentação leve foi incluída nas reações de grau 1, e a hiperpigmentação moderada a intensa nas reações de grau 2.

As características das radiodermatites apresentadas pelas pacientes foram subdivididas em: eritema leve, hiperpigmentação leve e descamação seca (características do grau 1); eritema moderado a intenso, hiperpigmentação moderada a intensa, dermatite úmida restrita às pregas cutâneas (características do grau 2); e dermatite úmida além das pregas cutâneas (características do grau 3). Para cada uma dessas características, foram registradas as regiões máximas acometidas e a data de aparecimento da reação. Para a avaliação da localização da característica, quando presente, foi adotada metodologia semelhante àquela utilizada por Pires, Segreto e Segreto (2008). A mama irradiada foi subdividida nas seguintes regiões (Figura 11): quadrante superior externo (QSE), quadrante superior interno (QSI), quadrante inferior externo (QIE), quadrante inferior interno (QII), região central (região mamilar e areolar - RC) e região inframamária (IM). Considerou-se como reação na região IM, a lesão localizada apenas nesse local, o que diferencia de alteração nos quadrantes inferiores. Foram incluídas ainda as regiões axilar e da fossa supraclavicular (FSC), quando irradiadas.

Figura 11 – Divisão topográfica da mama em quadrantes.

Para a avaliação da área da descamação seca e da dermatite úmida, quando presentes, foi realizada a mensuração linear, multiplicando-se o maior comprimento pela maior largura (em centímetros – cm). Essa mensuração foi realizada em todas as avaliações, quando a paciente apresentava alteração da pele com classificação RTOG maior ou igual a 1 (com descamação seca ou dermatite úmida), e foi realizada com régua milimetrada de papel descartável. A mensuração da área afetada, pelo menos uma vez por semana, possibilita a constatação da evolução da radiodermatite quanto ao seu tamanho; a técnica utilizada foi padronizada para se estabelecer um parâmetro de comparação no decorrer das reavaliações (Santos, Queiroz, Peres, 2015).

4.7.2.1.2 Temperatura das mamas

A avaliação objetiva da temperatura da região irradiada foi realizada por meio da técnica não invasiva de termografia. A termografia é a modalidade de captação da radiação infravermelha do corpo ou de partes, que mensura e mapeia indiretamente a distribuição da temperatura emitida pela superfície corporal, sem interferir no tratamento ou no curso espontâneo das condições do paciente (Addor, Aoki, 2010). A termografia infravermelha constitui-se em ferramenta de análise segura, não invasiva e não radioativa, capaz de analisar funções fisiológicas relacionadas ao controle da temperatura da pele. Utilizando uma câmera infravermelha, que realiza a captura de imagens termográficas da região irradiada como fotografias, a termografia detecta a luz infravermelha emitida pelo corpo e visualiza mudanças na temperatura corporal relacionadas à alteração no fluxo sanguíneo (Côrte, Hernandez, 2016). Como a fisiopatologia das radiodermatites envolve vários mecanismos intrínsecos, incluindo a inflamação responsável pelo eritema e a sensação de “queimação” na pele, sugere-se que um aumento na temperatura local seja observado por este método (Maillot et al., 2018).

Desse modo e utilizando-se uma câmera termográfica portátil Seek Thermal Reveal Pro® (Fabricante Seek Thermal – Santa Barbara, California, Estados Unidos) (Figura 12), realizaram-se imagens termográficas das pacientes três vezes por semana (às segundas, quartas e sextas-feiras), sempre no mesmo horário, já que a temperatura sofre alterações com o ritmo circadiano. Ao final do acompanhamento, cerca de 120 imagens foram capturadas por paciente. Antes da

realização da termografia, as pacientes aguardavam 15 minutos para aclimação da temperatura corporal à temperatura ambiente da sala. Nesse período, realizaram-se as demais avaliações e o *checklist* dos cuidados.

Figura 12 – Câmera de termografia utilizada.

Para a aquisição das imagens termográficas, adotou-se o seguinte protocolo, baseado em Borchardt et al. (2013):

- Método de obtenção das imagens: Método estático. Imagens obtidas sempre antes da sessão de radioterapia.
- Condições ambientais: Os termogramas foram realizados em um dos consultórios do setor de Radioterapia, com maca para acomodação da paciente e aparelho de ar condicionado para climatização, com temperatura programada entre 20 e 22°C.
- Aclimação térmica e preparo da paciente: Em uso de avental (blusa) de tecido de algodão (fornecido diariamente pelo hospital para todos os pacientes que fazem radioterapia), sem sutiã, a paciente permanecia sentada em uma cadeira no consultório, com temperatura controlada no aparelho de ar-condicionado, durante 15 a 20 minutos, sem fluxo de ar incidindo diretamente sobre a mesma. Após aclimação, seis imagens termográficas

eram capturadas, sempre com a câmera termográfica posicionada a um ângulo de 90 graus em relação à superfície do tórax/mama:

1 – Frontal – da mama irradiada, com a câmera a 60 cm da paciente. Paciente na posição sentada na maca, com os braços abaixados (Figura 13).

Figura 13 – Imagem termográfica da mama irradiada, capturada na posição frontal.

2 – Frontal – da mama contralateral, com a câmera a 60 cm da paciente. Paciente na posição sentada na maca, com os braços abaixados (Figura 14).

Figura 14 – Imagem termográfica da mama contralateral, capturada na posição frontal.

3 – Lateral – Axila e tórax lateral (do lado irradiado), com a câmera a 60 cm da paciente. Paciente na posição sentada na maca, com o braço levantado (Figura 15).

Figura 15 – Imagem termográfica da mama irradiada, capturada na posição lateral.

4 – Lateral – Axila e tórax lateral (contralateral), com a câmera a 60 cm da paciente. Paciente na posição sentada na maca, com o braço levantado (Figura 16).

Figura 16 – Imagem termográfica da mama contralateral, capturada na posição lateral.

5 – Inframamária – da mama irradiada, com a câmera a 30 cm da paciente. Paciente deitada na maca, com o braço levantado (Figura 17).

Figura 17 – Imagem termográfica da mama irradiada, capturada na posição inframamária.

6 – Inframamária – da mama contralateral, com a câmera a 30 cm da paciente. Paciente deitada na maca, com o braço levantado (Figura 18).

Figura 18 – Imagem termográfica da mama contralateral, capturada na posição inframamária.

4.7.3. EORTC *Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30) (ANEXO 3)

Existem vários questionários de avaliação de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) de pacientes com câncer, sendo frequente o uso de um questionário geral associado a um específico. Traduzidos e validados para a língua portuguesa, destacam-se, em oncologia, os questionários da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* - EORTC, utilizados neste estudo, e o *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT), ambos com questionários gerais de câncer e módulos específicos para câncer de mama (Vieira et al., 2016).

A EORTC foi fundada em 1962 com a missão de desenvolver, coordenar e estimular pesquisas sobre câncer com grupos multidisciplinares na Europa. Em 1980, essa Organização criou o *Quality of Life Group*, que possui como principais objetivos: desenvolver e aperfeiçoar questionários para avaliar a QVRS de pacientes na pesquisa e na prática clínica em Oncologia e conduzir pesquisas para melhor entender os efeitos do câncer e de seus tratamentos na QVRS de pacientes oncológicos de diversas populações e culturas.

O *EORTC Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30), desenvolvido pelo *EORTC Quality of Life Group*, é um instrumento de avaliação específico para oncologia e objetiva mensurar o estado geral de saúde e a QVRS de pacientes com câncer em geral (Aaronson et al., 1993; Fayers et al., 2001). É autoadministrável e já foi adaptado culturalmente e validado para o português do Brasil, sendo disponibilizado pela EORTC (EORTC, 2018). A validação, reprodutibilidade e compreensão do EORTC-C30 foram analisadas por Michels, Latorre e Maciel (2013). O EORTC QLQ-C30 inclui sintomas específicos do câncer, efeitos colaterais do tratamento, sofrimento psicológico, funcionamento físico, interação social, imagem corporal, sexualidade, saúde global e satisfação com o cuidado médico.

O instrumento possui 30 itens (questões) que compõem 15 domínios, agrupados em quatro escalas: Escala de QV e Saúde Global (um domínio; dois itens); Escala Funcional (cinco domínios; 15 itens); Escala de Sintomas (oito domínios; 12 itens); e Escala de Dificuldades Financeiras (um domínio; um item) (Quadro 6). As escalas têm quatro possibilidades de pontuação de frequência, variando de 1 (nada) a 4 (muito frequentemente), e geram escores que variam 0 a 100, sem notas de corte. Pontuações elevadas para as escalas funcionais e para o

Estado Geral de Saúde / QV (EGS/QV) representam nível alto / saudável de funcionamento e elevada QV, respectivamente; porém, alta pontuação para as escalas de sintomas/dificuldades financeiras representa alto nível de sintomas/problemas (Aaronson et al., 1993; Fayers et al., 2001). As questões de 1 a 28 do questionário são respondidas por meio de escala tipo Likert de 4 pontos: não (escore 1), pouco (escore 2), moderadamente (escore 3) e muito (escore 4). As questões 29 e 30 são apresentadas em escala de 7 pontos, onde 1 corresponde a péssimo e 7 corresponde a ótimo (ANEXO 3).

O EORTC QLQ-C30 foi aplicado em dois momentos: na primeira avaliação da paciente (aproximadamente uma semana antes de iniciar as sessões de radioterapia) e, aproximadamente, duas semanas após o término do tratamento (no dia da última reavaliação com a pesquisadora). Ambas as aplicações foram realizadas no mesmo local onde as pacientes foram avaliadas pela pesquisadora (consultório do setor de Radioterapia), de maneira presencial, para que possíveis dúvidas relacionadas às questões fossem esclarecidas e para a garantia de que não houvesse influência de outras pessoas (como familiares) nas suas respostas, conforme orientações da EORTC (EORTC, 2002). O preenchimento do questionário foi realizado pelas próprias pacientes ou pela pesquisadora (por meio de entrevista), quando a paciente não estava em condições de preenchê-lo, por dificuldade de leitura por limitação própria ou por esquecimento dos óculos.

Quadro 6 - Escores do EORTC QLQ-C30 versão 3.0.

Escala	Questão	Itens	Nível*	Escore Mínimo	Escore Máximo
Medida global de saúde/QV					
MGS/QV	29 e 30	2	6	Condição física e QV ruim	Condição física e QV excelente
Escala Funcional					
Função Física	1 a 5	5	3	Confinado à cama, necessita de ajuda para tomar banho, vestir-se e comer	Pode realizar atividades físicas pesadas sem dificuldade
Desempenho de Papéis	6 e 7	2	3	Impedido de trabalhar ou realizar atividades de lazer	Não apresenta limitações no trabalho ou no lazer
Função Emocional	21 a 24	4	3	Sente-se muito irritado, tenso, deprimido e preocupado	Não se sente irritado, tenso, deprimido e preocupado
Função Cognitiva	20 e 25	2	3	Apresenta muita dificuldade em concentrar-se e recordar informações	Não apresenta dificuldade de concentração e memória
Função Social	26 e 27	2	3	A condição física e o tratamento interferem muito na vida familiar e em atividades sociais	A condição física e o tratamento não interferem na vida familiar e em atividades sociais
Escala de Sintomas					
Fadiga	10,12 e 18	3	3	Não se sente cansado ou fraco e não necessita descansar	Sente-se muito fraco e cansado e necessita descansar a maior parte do tempo
Náusea e vômito	14 e 15	2	3	Não apresenta náusea ou vômito	Sente-se muito nauseado e vomita muito
Dor	9 e 19	2	3	Não sente dor	Apresenta muita dor que interfere em todas as atividades
Dispneia	8	1	3	Não apresenta dispneia	Apresenta dispneia severa
Insônia	11	1	3	Não apresenta dificuldade para dormir	Não consegue dormir
Perda de apetite	13	1	3	Apetite conservado	Anorexia severa
Constipação	16	1	3	Sem constipação	Constipação severa
Diarreia	17	1	2	Sem diarreia	Diarreia severa
Dificuldade Financeira					
Dificuldade financeira	28	1	3	A condição física e o tratamento não provocam dificuldades financeiras	A condição física e o tratamento provocam dificuldades financeiras

*Diferença entre a maior e a menor resposta possível para cada item.

Fonte: Aaronson et al, 1993; Fayers et al, 2001.

4.7.4. EORTC *Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Module* (EORTC-QLQ-BR23) (ANEXO 4):

Trata-se de módulo específico para câncer de mama, também desenvolvido pela EORTC (Aaronson et al., 1993; Fayers et al., 2001) e já adaptado culturalmente e validado para a língua portuguesa do Brasil (EORTC, 2018). Os módulos específicos, nos quais se inclui o QLQ-BR23, são definidos como grupo de itens que não são abordados ou não são explorados suficientemente no questionário principal (QLQ-30) e são relevantes para a avaliação da QVRS, neste caso, mulheres com câncer de mama, devendo ser aplicados juntamente com o QLQ-30 (Aaronson et al., 1993). Sua validação, reprodutibilidade e compreensão também foram analisadas por Michels, Latorre e Maciel (2013).

O EORTC-QLQ-BR23 é adequado para uso em pacientes em diferentes estágios e sob diferentes modalidades de tratamento, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia e tratamento hormonal (Sprangers et al., 1996). O módulo compreende 23 questões que avaliam os sintomas da doença, os efeitos colaterais dos tratamentos, a imagem corporal, a função sexual e as perspectivas da paciente. A abordagem de pontuação para o QLQ-BR23 é idêntica àquela utilizada para as Escalas de Sintomas e Funcionais do QLQ-C30 (Quadro 7) (Aaronson et al., 1993).

Procedimentos iguais foram empregados para a coleta dos dados específicos sobre a QVRS utilizando o EORTC QLQ-BR23, assim como para o EORTC QLQ-C30.

Na presente pesquisa, a autorização para utilização de ambos os questionários (EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23), foi solicitada e aprovada pela EORTC, por e-mail, conforme orientações da própria Organização (ANEXO 5).

Quadro 7 - Escores do EORTC QLQ-BR23 versão 3.0.

Escala	Questão	Itens	Nível*	Escore Mínimo	Escore Máximo
Escala Funcional					
Imagem corporal	39 a 42	4	3	Sente-se menos bonita e menos mulher devido à doença ou tratamento	Sente-se bonita e mulher mesmo com a doença ou com o tratamento
Função sexual	44 e 45	2	3	Não sentiu desejo nem foi sexualmente ativa	Sentiu desejo e foi sexualmente ativa
Satisfação sexual	46	1	3	Sexo não foi satisfatório	Sexo foi muito satisfatório
Perspectivas futuras	43	1	3	Sente-se muito preocupada com as perspectivas futuras	Não se preocupa com as perspectivas futuras
Escala de Sintomas					
Eventos adversos da terapia sistêmica	31 a 34, 36 a 38	7	3	Não apresentou eventos adversos à terapia sistêmica	Apresentou pelo menos um evento adverso à terapia sistêmica
Sintomas da mama	50 a 53	4	3	Não sentiu dor, inchaço ou alterações na mama doente	Sentiu muita dor e/ou alterações na mama doente
Sintomas do braço	47 a 49	3	3	Não sentiu dor, inchaço ou dificuldades em movimentar o braço	Sentiu muita dor, inchaço e/ou dificuldade em movimentar o braço
Perda de cabelos	35	1	3	Não se perturbou com a queda dos cabelos	Apresentou-se muito perturbada com a queda dos cabelos

*Diferença entre a maior e a menor resposta possível para cada item.

Fonte: Aaronson et al, 1993; Fayers et al, 2001.

4.8. PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

A coleta dos dados foi realizada no período de 11 de setembro de 2017 a 18 de outubro de 2018. A equipe de pesquisa responsável pela coleta dos dados foi composta pela pesquisadora principal e por um médico radioterapeuta do Serviço de Radioterapia do Hospital Regional do Câncer. O protocolo da pesquisa seguiu as etapas descritas a seguir:

✓ Seleção e recrutamento das pacientes:

- O médico radioterapeuta sinalizava à pesquisadora principal ao realizar a primeira consulta de avaliação de paciente elegível para a pesquisa. Além disso, a pesquisadora revisava diariamente a lista de agendamento de tomografias de planejamento, para verificar se havia pacientes com programação para radioterapia de mama.
- No dia da realização da tomografia de planejamento, a pesquisadora principal abordava a paciente e explicava sobre o estudo e objetivos e realizava o convite para a participação no mesmo, esclarecendo sobre a possibilidade de pertencer a um dos três grupos, a partir de sorteio/ aleatorização. A paciente também recebia informações sobre o direito de obter esclarecimentos em relação às suas dúvidas quanto ao estudo, assim como da liberdade de desistir de participar a qualquer momento, sem prejuízo para sua assistência na instituição e continuidade de seu tratamento. Obtido o consentimento, era solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE E) em duas vias, ficando uma com a pesquisadora e a outra com a paciente.
- Ao serem atendidos os critérios de inclusão e após assinatura do TCLE, ainda nesta primeira avaliação (que sempre acontecia no dia do planejamento, ou seja, antes de a paciente iniciar as sessões de radioterapia), eram aplicados os seguintes instrumentos: dados sócio-demográficos e clínicos e questionários de avaliação de qualidade de vida (EORTC-QLQ-30 e EORTC-QLQ-BR23), sempre na mesma sequência. No dia anterior ao primeiro encontro, a pesquisadora solicitava à enfermeira responsável a sequência da randomização, por meio da lista de aleatorização, para que a paciente fosse alocada em um dos três grupos do estudo e recebesse a respectiva amostra de creme. Independentemente do grupo para o qual a paciente fosse alocada, neste primeiro encontro, ela recebia sua amostra de creme em um frasco de 100 gramas (com ou sem CLN, contendo ou não vitamina E, conforme o grupo de alocação), e informações verbais e escritas (APÊNDICE A) idênticas acerca da aplicação do creme no local irradiado, três vezes por dia, e do protocolo padrão de cuidados para prevenção de radiodermatite, utilizado no Serviço.
- A paciente era orientada com relação à necessidade de seguir as instruções do protocolo e a aplicar o creme sobre a área irradiada três vezes por dia (manhã, tarde e noite), sempre após a sessão de radioterapia, e iniciando na noite anterior à data

de início do tratamento. O cumprimento do protocolo, incluindo a aplicação do creme, deveria ser iniciado na noite anterior ao primeiro dia de sessão e acontecer até o 14º dia (duas semanas) após a realização da última sessão.

✓ Avaliações e seguimento das pacientes:

- Todas as pacientes participantes do estudo foram avaliadas três vezes por semana (às segundas, quartas e sextas-feiras) pela pesquisadora principal e pelo médico radioterapeuta, em um consultório do setor de Radioterapia do Hospital Regional do Câncer. Essas avaliações iniciaram-se no primeiro dia de sessão de radioterapia e aconteceram durante todo o período do tratamento. Além disso, duas reavaliações foram realizadas após o término das sessões, quando a paciente comparecia ao hospital: a primeira reavaliação aproximadamente após uma semana do término do tratamento (7 dias) e a segunda após duas semanas (14 dias).
- A pesquisadora principal realizava o preenchimento do “instrumento para o registro das avaliações periódicas” (APÊNDICE D) em todas as reavaliações, bem como as mensurações da temperatura da mama irradiada e da mama contralateral por meio da termografia (conforme descrito no item 4.7.2.1.2 – Temperatura das mamas). Na última reavaliação, realizada aproximadamente 14 dias após a última sessão de radioterapia, a pesquisadora aplicava novamente os questionários de avaliação de QVRS - EORTC-QLQ-30 (ANEXO 3) e EORTC-QLQ-BR23 (ANEXO 4).
- Durante as reavaliações, caso fossem identificadas radiodermatite grau 1 ou 2, mantinha-se o seguimento do protocolo do estudo sem alterações (sempre em concordância com a avaliação do radioterapeuta). Isso se justifica tendo em vista que nesses graus, as reações são tratadas com cremes hidratantes tópicos, função já desempenhada pelo creme base da formulação das amostras utilizadas pelas mulheres nos três grupos do estudo (Quadro 2) e, portanto, não limitantes para a continuidade do tratamento. Caso a paciente apresentasse radiodermatite grau 3 ou 4, a radioterapia poderia ser suspensa pelo radioterapeuta até a melhora da pele; e a aplicação do creme respectivo, conforme o grupo, na região acometida pela lesão, era suspensa. Nesse caso, a paciente seguia o tratamento padrão para radiodermatites desses tipos, prescrito pelo radioterapeuta ou pela enfermeira estomaterapeuta, a depender das características da lesão e conforme rotina da instituição. No restante da área irradiada (que não estivesse acometida por radiodermatite grau 3), a paciente mantinha a aplicação do creme três vezes por dia.

Nessas situações, as reavaliações e o seguimento da paciente pela pesquisadora eram mantidos da mesma maneira e os produtos tópicos utilizados na lesão (bem como a duração do tratamento) eram registrados no instrumento de avaliação.

4.9. TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram armazenados em planilhas eletrônicas do Microsoft Excel, mediante a construção de um sistema de codificação (*codebook*). Para garantir a correta digitação dos mesmos, realizou-se conferência de toda a planilha digitada com os instrumentos de coleta de dados por um segundo médico que não estava envolvido com a coleta dos dados. Poucas inconsistências foram encontradas, sendo conferidas junto à pesquisadora principal e corrigidas na planilha original.

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de estatísticas de posição (média e/ou mediana) e escalas (desvio padrão e intervalo interquartil). A escolha das medianas sobre a média se deu, na maior parte dos casos, quando as variáveis indicavam assimetria em sua distribuição. As variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e relativa. Inicialmente, apresentou-se descrição da amostra total e comparação das características das pacientes, segundo a alocação entre os grupos, utilizando ANOVA, teste não paramétrico Kruskal-Wallis ou teste t-student para variáveis contínuas e teste de Fisher para variáveis categóricas.

O desfecho “Tempo até o aparecimento de radiodermatite graus 1, 2 e 3” foi comparado por ANOVA entre os três grupos do estudo e apresentados em tabelas e boxplots. A classificação (grau máximo da radiodermatite apresentada pela paciente) ao longo do tratamento foi comparada por teste exato de Fisher. Análises de subgrupos foram realizadas para esses mesmos desfechos, segundo número de sessões (25 – sem *boost*, ou 30 – com *boost*).

Para a comparação do risco de desenvolver os diferentes graus de radiodermatite no tempo entre os três grupos, realizou-se análise de sobrevivência pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, com apresentação dos riscos relativos e respectivos intervalos de confiança a 95%, bem como do gráfico de Kaplan-Meier com as curvas de sobrevivência para cada grupo e grau de radiodermatite. A análise de sobrevivência objetiva estudar dados de experimento em que a variável resposta é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, sendo o modelo de Cox um

dos mais utilizados (Kleinbaum, Klein, 1995). O modelo de riscos proporcionais de Cox é uma análise de regressão múltipla aplicado na análise de sobrevida e indicado quando se deseja estimar o papel de variáveis independentes que agem multiplicativamente sobre o risco (Kleinbaum, Klein, 1995). Considerou-se como sobrevida o tempo (número de sessões) decorrido entre o início da radioterapia até a ocorrência do desfecho de interesse (aparecimento do respectivo grau de radiodermatite), chamado de falha, ou a perda de observação (ou “não doença”), chamada de censura.

As características específicas de cada grau de radiodermatite foram apresentadas em tabelas com frequências absolutas e relativas, bem como a média das áreas de descamação seca e úmida, para cada grupo do estudo e amostra total. As comparações entre os grupos foram analisadas por teste não paramétrico Kruskal-Wallis para as médias das áreas de descamação e teste exato de Fisher para as frequências e localizações.

Como forma de estimar a confiabilidade dos questionários de QVRS - EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23 – aplicados para esta amostra, foram calculados os coeficientes Alfa de Cronbach para ambos. Os valores do coeficiente alfa variam entre zero e um, e a consistência interna do questionário é tanto maior quanto mais perto de “1” estiver o valor da estatística. A classificação da consistência interna de questionário, segundo o valor alfa, proposta por George e Mallery (2003) é: >0.9 = Excelente, >0.8 = Boa, >0.7 = Aceitável, >0.6 = Questionável, >0.5 = Pobre, e <0.5 = Inaceitável. O EORTC QLQ-C30 apresentou consistência interna excelente para esta amostra, com coeficiente alfa de Cronbach 0.916, enquanto o EORTC QLQ-BR23 apresentou boa consistência, com coeficiente 0.835.

Para a avaliação da QVRS, seguiram-se as orientações da EORTC para a análise das respostas, tanto da fase pré quanto da fase pós-radioterapia. Realizou-se, inicialmente, o cálculo do escore bruto (EB) de cada um dos domínios que compõem as quatro escalas, obtido pela soma dos escores dos itens (q) e dividido pelo número de itens que compõem cada um dos domínios, de acordo com a seguinte fórmula: $EB = (q_1 + q_2 + q_3 + \dots + q_n) / n$

A partir do cálculo do EB, realizou-se a transformação linear (escores de 0 a 100), descritas a seguir:

- Para cálculo dos domínios das Escalas Funcionais:

$$\text{Escore} = [1 - (\text{EB}-1)] / \text{variação} \times 100$$

- Para cálculo da Escala Medida Global/QV:

$$\text{Escore} = [(\text{EB}-1) / \text{variação}] \times 100$$

- Para cálculo dos domínios das Escalas de Sintomas:

$$\text{Escore} = [(\text{EB}-1) / \text{variação}] \times 100$$

Para o cálculo dos escores de ambos os instrumentos, utilizam-se as mesmas fórmulas. Os escores médio (com desvio padrão), mínimo, mediano e máximo de cada domínio das escalas foram calculados e apresentados em tabelas e gráficos, para os momentos pré e pós-radioterapia para cada grupo do estudo.

Para a comparação dos escores médios de cada domínio das Escalas pré e pós-radioterapia, para cada grupo do estudo, utilizou-se o tamanho do efeito (*effect size*). O tamanho de efeito é a variação média dos escores dos indivíduos entre o pré e o pós tratamento padronizado pelo desvio padrão pré da medida avaliada (sendo também uma forma de ajuste para os valores de base).

A magnitude do efeito tipo *d* de Cohen é a quantificação padronizada do aumento / melhoria ou redução / piora que se observa (Conboy, 2003; Espírito-Santo, Daniel, 2015). Para o cálculo da magnitude do efeito no estudo pré-radioterapia/pós-radioterapia, foi realizada a medida da diferença entre as médias pós e pré radioterapia para cada domínio das escalas, em termos de unidades de desvio-padrão, de acordo com a seguinte fórmula (Conboy, 2003):

$$d = (M_{\text{pós}} - M_{\text{pré}} / DP)$$

Onde:

d é a magnitude do efeito

$M_{\text{pós}}$ é o valor médio observado na fase pós-radioterapia

$M_{\text{pré}}$ é o valor médio observado na fase pré-radioterapia

DP é a medida de variabilidade – desvio-padrão do pré-radioterapia

A interpretação dos valores de magnitude do efeito foi realizada segundo Cohen (1988), citada em Conboy (2003) e Espírito-Santo e Daniel (2015): $d < 0,19$ (efeito insignificante); $d = 0,2$ a $0,49$ (efeito pequeno); $d = 0,5$ a $0,79$ (efeito intermediário); e $d > 0,8$ (efeito grande). A comparação dos tamanhos de efeito

obtidos para cada domínio, entre os três grupos do estudo, foi realizada por modelo de ANOVA.

Os sintomas relatados pelas pacientes durante o período de acompanhamento foram apresentados em tabelas com frequências absolutas e relativas para cada grupo do estudo, bem como a mediana e intervalos interquartis para o tempo até o primeiro relato e a duração de cada um deles. As comparações entre os grupos foram analisadas por teste não paramétrico Kruskal-Wallis para as medianas de tempo e teste exato de Fisher para as frequências de cada sintoma.

Os valores diários médios de temperatura (obtida pela termografia) para cada uma das três regiões (frontal, lateral e inframamária) de ambas as mamas (irradiada e saudável) foram calculados e apresentados em gráficos, para a amostra total e estratificado para cada grupo do estudo. Foram realizados testes de hipóteses sequenciais para o modelo de efeitos mistos, comparando as temperaturas das duas mamas ao longo dos dias, por grupo e controlado por grau de radiodermatite. Os resultados para as diferentes interações testadas no modelo foram apresentados em tabela, discriminados por regiões da mama.

As médias das notas atribuídas ao creme pelas pacientes ao final da 10^a, 20^a e 30^a sessões de radioterapia foram calculadas e apresentadas em tabela para cada grupo do estudo. As associações entre as notas médias de cada intervalo de sessão de radioterapia e o grupo do estudo foram testadas por teste não paramétrico Kruskal-Wallis.

As análises estatísticas desta tese foram realizadas utilizando o software R 3.5.1 (R Core Team, 2018, Viena, Áustria) e considerou um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4.10. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi encaminhado para análise pela Unidade de Ensino e Pesquisa (UNEP) da Santa Casa de Misericórdia de Passos, que autorizou a coleta de dados na instituição (ANEXO 6). Obtida a autorização para a coleta dos dados, o projeto foi encaminhado para análise pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) e da Santa Casa de Misericórdia de Passos, por meio da Plataforma Brasil, obtendo pareceres favoráveis (Números dos Pareceres: 2.026.691 e 2.245.048) (ANEXOS 7 e 8).

Após aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa, o protocolo do ensaio clínico foi submetido à apreciação pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC), obtendo registro sob número RBR-784F3Y e Número Universal do Ensaio (*Universal Trial Number* – UTN) U1111-1201-5923.

Todas as pacientes foram informadas sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa e a confidencialidade dos dados e, estando de acordo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, ficando uma via com a paciente e a outra com a pesquisadora (APÊNDICE E). A inclusão da paciente no estudo e a coleta de dados somente foram realizadas mediante a assinatura do TCLE, obedecendo aos preceitos éticos e legais exigidos pela Resolução 466 de 12 de Dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Para a aquisição de parte dos materiais utilizados na coleta dos dados, foi obtido auxílio financeiro do Programa de Pós-graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) da Escola de Enfermagem da USP, através de recursos do Programa de Excelência Acadêmica da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (PROEX-CAPES).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Durante o período de coleta de dados, 103 pacientes com câncer de mama realizaram planejamento para radioterapia no Hospital Regional do Câncer de Passos sendo avaliadas quanto aos critérios de elegibilidade para o estudo. Dessas, 41 pacientes satisfizeram os critérios de inclusão e foram convidadas a participar do estudo. Apenas uma paciente recusou a participação, totalizando amostra final de 40 pacientes. Todas as participantes do estudo concluíram o protocolo e foram incluídas na análise, não havendo perdas no seguimento (Figura 19). Das 40 pacientes randomizadas, 12 foram designadas para o grupo intervenção (utilizaram creme base com nanopartículas contendo vitamina E), 14 para o grupo controle 1 (utilizaram creme base sem nanopartículas) e 14 para o grupo controle 2 (utilizaram creme base com nanopartículas vazias). A Figura 19 apresenta o fluxo de inclusão e exclusão das pacientes no estudo, de acordo com as diretrizes do CONSORT.

Figura 19 - Diagrama do fluxo das participantes do estudo conforme CONSORT: distribuição das pacientes recrutadas de acordo com o grupo randomizado (incluídas) e motivos de exclusão (excluídas). Passos-MG, Brasil, 2018.

5.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A caracterização das pacientes é apresentada com relação às variáveis sócio-demográficas, clínicas e relacionadas à radioterapia, para a amostra total (n=40) e segundo os grupos do estudo (Intervenção, Controle 1 e Controle 2). Observou-se que a distribuição das características foi similar nos três grupos.

5.1.1. Caracterização sócio-demográfica

O perfil sócio-demográfico das pacientes está apresentado na Tabela 2. A idade das participantes variou de 29 a 91 anos, com média de 60 (DP= 14,3) anos. Houve predominância de mulheres brancas (33/ 82,5%), com ensino fundamental (20/ 50%), média de 8,8 (DP= 5,2) anos de estudo, casadas (24/ 60%), católicas (29/ 72,5%) e com 2,2 (DP= 1,6) filhos, em média. A maior parte das mulheres residia somente com o esposo (16/ 40%). Com relação à profissão, observou-se que 32,5% das pacientes (13) possuíam profissões relacionadas à execução com semi-qualificação (Trapé, 2011), na qual se incluem, entre outras, as costureiras, cozinheiras e vendedoras. Apesar de suas profissões, a maioria das participantes encontrava-se aposentada (21/ 52,5%) ou afastada de seus trabalhos para o tratamento do câncer (11/ 27,5%) durante o período da pesquisa. A renda familiar mensal variou de 954 a 23.000 reais, com média de 3.672 (DP= 4.069) reais (Tabela 2).

Tabela 2 – Características sócio-demográficas das pacientes segundo amostra total e grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Características	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor p
Idade; média ± dp	54,5 ± 14,3	59,6 ± 16,7	65,5 ± 10	60,1 ± 14,3	0,14
Cor da pele					
Branca	9/12 (75%)	12/14 (85,7%)	12/14 (85,7%)	33/40 (82,5%)	0,83
Mulata	2/12 (16,7%)	1/14 (7,1%)	2/14 (14,3%)	5/40 (12,5%)	
Negra	1/12 (8,3%)	1/14 (7,1%)	0/14 (0%)	2/40 (5%)	

(continua)

Tabela 2 – Características sócio-demográficas das pacientes segundo amostra total e grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018 (continuação)

Características	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor p
Escolaridade					
Analfabeto	0/12 (0%)	0/14 (0%)	1/14 (7,1%)	1/40 (2,5%)	0,19
Fundamental	6/12 (50%)	6/14 (42,9%)	8/14 (57,1%)	20/40 (50%)	
Médio	3/12 (25%)	7/14 (50%)	1/14 (7,1%)	11/40 (27,5%)	
Superior	1/12 (8,3%)	1/14 (7,1%)	3/14 (21,4%)	5/40 (12,5%)	
Pós-graduação	2/12 (16,7%)	0/14 (0%)	1/14 (7,1%)	3/40 (7,5%)	
Anos estudo; média ± dp	9,8 ± 5 (n=12)	9,1 ± 5,2 (n=14)	7,6 ± 5,6 (n=14)	8,8 ± 5,2 (n=40)	0,56
Profissão*					
1.1.Planejamento e organização	0/12 (0%)	0/14 (0%)	1/14 (7,1%)	1/40 (2,5%)	0,81
2.1.Não qualificado execução	2/12 (16,7%)	1/14 (7,1%)	4/14 (28,6%)	7/40 (17,5%)	
2.2. Semi-qualificado execução	4/12 (33,3%)	4/14 (28,6%)	5/14 (35,7%)	13/40 (32,5%)	
2.3.Qualificado execução	2/12 (16,7%)	2/14 (14,3%)	2/14 (14,3%)	6/40 (15%)	
3.2.Serviços de escritório	2/12 (16,7%)	2/14 (14,3%)	0/14 (0%)	4/40 (10%)	
3.3.Não operacional/apoio	0/12 (0%)	1/14 (7,1%)	0/14 (0%)	1/40 (2,5%)	
4. Mal definidas (do lar)	2/12 (16,7%)	4/14 (28,6%)	2/14 (14,3%)	8/40 (20%)	
Ocupação atual					
Afastada	5/12 (41,7%)	5/14 (35,7%)	1/14 (7,1%)	11/40 (27,5%)	0,14
Aposentada	4/12 (33,3%)	8/14 (57,1%)	9/14 (64,3%)	21/40 (52,5%)	
Comerciante	1/12 (8,3%)	0/14 (0%)	0/14 (0%)	1/40 (2,5%)	
Do lar	2/12 (16,7%)	1/14 (7,1%)	4/14 (28,6%)	7/40 (17,5%)	
Estado civil					
Casada	7/12 (58,3%)	9/14 (64,3%)	8/14 (57,1%)	24/40 (60%)	0,4
Separada	3/12 (25%)	3/14 (21,4%)	1/14 (7,1%)	7/40 (17,5%)	
Solteira	1/12 (8,3%)	2/14 (14,3%)	1/14 (7,1%)	4/40 (10%)	
Viúva	1/12 (8,3%)	0/14 (0%)	4/14 (28,6%)	5/40 (12,5%)	
Religião					
Católica	10/12 (83,3%)	11/14 (78,6%)	8/14 (57,1%)	29/40 (72,5%)	0,48
Evangélica	2/12 (16,7%)	3/14 (21,4%)	4/14 (28,6%)	9/40 (22,5%)	
Outras	0/12 (0%)	0/14 (0%)	2/14 (14,3%)	2/40 (5%)	
Número Filhos; média ± dp	2,6 ± 2 (n=12)	1,3 ± 1,1 (n=14)	2,7 ± 1,5 (n=14)	2,2 ± 1,6 (n=40)	0,04
Com quem reside					
Esposo e filho(s)	3/12 (25%)	2/14 (14,3%)	4/14 (28,6%)	9/40 (22,5%)	0,61
Somente esposo	5/12 (41,7%)	7/14 (50%)	4/14 (28,6%)	16/40 (40%)	
Somente filho(s)	2/12 (16,7%)	1/14 (7,1%)	2/14 (14,3%)	5/40 (12,5%)	
Irmão(s) ou sobrinho(s)	2/12 (16,7%)	0/14 (0%)	2/14 (14,3%)	4/40 (10%)	
Sozinha	0/12 (0%)	3/14 (21,4%)	2/14 (14,3%)	5/40 (12,5%)	
Cuidadora	0/12 (0%)	1/14 (7,1%)	0/14 (0%)	1/40 (2,5%)	
Renda Familiar mensal; média ± dp	2677,1 ± 1078,3 (n=12)	4273,2 ± 5659,4 (n=14)	3923,2 ± 3909,8 (n=14)	3671,9 ± 4069 (n=40)	0,6

*Adaptação da Classificação Brasileira de Ocupações, segundo Trapé (2011)

(conclusão)

5.1.2. Caracterização clínica

Na Tabela 3 pode-se observar a distribuição das variáveis clínicas das pacientes. Com relação às comorbidades, nota-se um predomínio de hipertensas (25/ 62,5%) e dislipidêmicas (15/ 37,5%), em uso de medicamentos antihipertensivos (24/ 60%) e antidepressivos, ansiolíticos e/ou neurolépticos (20/ 50%). O IMC variou de 16,4 a 42,3 Kg/m², com média 28,8 (DP= 5,6) Kg/m². A maioria das mulheres relatou história de exposição solar crônica (26/ 65%), ausência de antecedentes alérgicos (21/ 52,5%); não tabagismo (23/ 57,5%) e apenas 10 (25%) referiram antecedentes familiares de raça negra.

No que concerne às variáveis ginecológicas e relacionadas ao câncer, 77,5% (31 pacientes) já apresentaram menopausa; a idade da menarca variou de 10 a 17 anos (média de $13 \pm 1,8$ anos) na amostra total e o tempo de amamentação de 1 a 180 meses (média de $30,4 \pm 42,3$ meses) entre as 33 mulheres que amamentaram seus filhos. A maioria das pacientes não possuía antecedentes familiares de câncer de mama (25/ 62,5%), possuindo, porém, antecedentes de outros tipos de cânceres (30/ 75%). A mama esquerda foi a mais acometida por câncer (25/ 62,5%) e o carcinoma ductal invasivo foi o tipo predominante (25/ 62,5%). O estadiamento 1A, que inclui tumores T1N0M0, e a classificação histopatológica grau 2 (moderadamente diferenciado) foram apresentados por, respectivamente, 50% (20) e 47,5% (19) das pacientes. Todas as pacientes da amostra realizaram, pelo menos, uma modalidade de tratamento oncológico antes da radioterapia, sendo que 37 (92,5%) foram submetidas à cirurgia conservadora da mama (quadrantectomia) e 12 (30%) à quimioterapia. A maioria das pacientes (21/ 52,5%) utilizou hormonioterapia concomitante à radioterapia, sendo 18 (85,7%) com Tamoxifeno e 3 (14,3%) com Anastrozol (Tabela 3).

Tabela 3 – Características clínicas das pacientes segundo amostra total e grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Características	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor p
Tipo de câncer					
Carcinoma ductal invasivo	5/12 (41,7%)	9/14 (64,3%)	11/14 (78,6%)	25/40 (62,5%)	0,68
Carcinoma invasivo misto	2/12 (16,7%)	1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	4/40 (10%)	
Carcinoma ductal in situ	2/12 (16,7%)	1/14 (7,1%)	0/14 (0%)	3/40 (7,5%)	
Carcinoma invasivo tipo não especificado	1/12 (8,3%)	1/14 (7,1%)	0/14 (0%)	2/40 (5%)	
Carcinoma lobular invasivo	1/12 (8,3%)	2/14 (14,3%)	2/14 (14,3%)	5/40 (12,5%)	
Mama afetada					
Esquerda	7/12 (58,3%)	10/14 (71,4%)	8/14 (57,1%)	25/40 (62,5%)	0,77
Direita	5/12 (41,7%)	4/14 (28,6%)	6/14 (42,9%)	15/40 (37,5%)	
Grau					
1	5/12 (41,7%)	3/14 (21,4%)	5/14 (35,7%)	13/40 (32,5%)	0,65
2	4/12 (33,3%)	9/14 (64,3%)	6/14 (42,9%)	19/40 (47,5%)	
3	3/12 (25%)	2/14 (14,3%)	3/14 (21,4%)	8/40 (20%)	
Estadiamento					
0	1/12 (8,3%)	0/14 (0%)	0/14 (0%)	1/40 (2,5%)	0,48
1A	7/12 (58,3%)	6/14 (42,9%)	7/14 (50%)	20/40 (50%)	
1B	0/12 (0%)	1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	2/40 (5%)	
1C	0/12 (0%)	1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	2/40 (5%)	
2A	1/12 (8,3%)	5/14 (35,7%)	1/14 (7,1%)	7/40 (17,5%)	
2B	1/12 (8,3%)	1/14 (7,1%)	3/14 (21,4%)	5/40 (12,5%)	
3A	0/12 (0%)	0/14 (0%)	1/14 (7,1%)	1/40 (2,5%)	
3C	1/12 (8,3%)	0/14 (0%)	0/14 (0%)	1/40 (2,5%)	
4	1/12 (8,3%)	0/14 (0%)	0/14 (0%)	1/40 (2,5%)	
Tratamentos realizados					
Cirurgia conservadora	10/12 (83,3%)	14/14 (100%)	13/14 (92,9%)	37/40 (92,5%)	0,28
Quimioterapia	4/12 (33,3%)	4/14 (28,6%)	4/14 (28,6%)	12/40 (30%)	1
Hormonioterapia	5/12 (41,7%)	9/14 (64,3%)	7/14 (50%)	21/40 (52,5%)	0,54
Comorbidades					
Diabetes mellitus	0/12 (0%)	3/14 (21,4%)	3/14 (21,4%)	6/40 (15%)	0,24
Hipertensão arterial	7/12 (58,3%)	8/14 (57,1%)	10/14 (71,4%)	25/40 (62,5%)	0,77
Dislipidemia	3/12 (25%)	6/14 (42,9%)	6/14 (42,9%)	15/40 (37,5%)	0,65
Doenças degenerativas músculo esqueléticas	1/12 (8,3%)	4/14 (28,6%)	6/14 (42,9%)	11/40 (27,5%)	0,17
Distúrbios gastro esofágicos	2/12 (16,7%)	3/14 (21,4%)	4/14 (28,6%)	9/40 (22,5%)	0,89
Antecedente familiar câncer de mama	4/12 (33,3%)	4/14 (28,6%)	7/14 (50%)	15/40 (37,5%)	0,51
Antecedente familiar outros cânceres	6/12 (50%)	12/14 (85,7%)	12/14 (85,7%)	30/40 (75%)	0,07
Menarca (anos); média ± dp	12,9 ± 1,8 (n=11)	12,9 ± 1,5 (n=14)	13,1 ± 2,1 (n=14)	13 ± 1,8 (n=39)	0,91

(continua)

Tabela 3 – Características clínicas das pacientes segundo amostra total e grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018 (continuação)

Características	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor p
Tempo de amamentação (meses); média ± dp	51,2 ± 65,5 (n=9)	16,7 ± 28,2 (n=10)	26,6 ± 26 (n=13)	30,4 ± 42,3 (n=32)	0,19
Exposição solar	10/12 (83,3%)	8/14 (57,1%)	8/14 (57,1%)	26/40 (65%)	0,24
Raça negra na família	3/12 (25%)	4/14 (28,6%)	3/14 (21,4%)	10/40 (25%)	1
Histórico de alergia	7/12 (58,3%)	5/14 (35,7%)	7/14 (50%)	19/40 (47,5%)	0,54
IMC; média ± dp	29,4 ± 7,1 (n=12)	28,4 ± 5,5 (n=14)	28,7 ± 4,6 (n=14)	28,8 ± 5,6 (n=40)	0,91
Menopausa					
Sim	7/12 (58,3%)	10/14 (71,4%)	14/14 (100%)	31/40 (77,5%)	0,07
Ainda menstrua	3/12 (25%)	3/14 (21,4%)	0/14 (0%)	6/40 (15%)	
Usa anticoncepcional contínuo	2/12 (16,7%)	1/14 (7,1%)	0/14 (0%)	3/40 (7,5%)	
Medicamentos concomitantes					
Hipolipemiantes	4/12 (33,3%)	7/14 (50%)	5/14 (35,7%)	16/40 (40%)	0,72
Antihipertensivos	7/12 (58,3%)	8/14 (57,1%)	9/14 (64,3%)	24/40 (60%)	1
Hipoglicemiantes	0/12 (0%)	3/14 (21,4%)	3/14 (21,4%)	6/40 (15%)	0,24
Antidepressivos, ansiolíticos e neurolépticos	6/12 (50%)	7/14 (50%)	7/14 (50%)	20/40 (50%)	1
Tabagismo					
Não	7/12 (58,3%)	9/14 (64,3%)	7/14 (50%)	23/40 (57,5%)	0,95
Sim	1/12 (8,3%)	1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	3/40 (7,5%)	
Ex-tabagista	4/12 (33,3%)	4/14 (28,6%)	6/14 (42,9%)	14/40 (35%)	
Tempo que parou (anos); média ± dp	13,5 ± 12,2 (n=4)	23,8 ± 15 (n=4)	16,3 ± 9,7 (n=6)	17,6 ± 11,8 (n=14)	0,48
Tempo que fumou/fuma(anos); média ± dp	15,4 ± 18,3 (n=5)	7,8 ± 9 (n=5)	27,6 ± 18 (n=7)	18,2 ± 17,3 (n=17)	0,13
Quantidade cigarros/dia; média ± dp	9,2 ± 9,9 (n=5)	6,8 ± 7,5 (n=5)	12,4 ± 9,8 (n=7)	9,8 ± 9 (n=17)	0,58

(1) Teste exato de Fisher

(2) ANOVA

(conclusão)

5.1.3. Caracterização clínica relacionada à radioterapia

As variáveis relacionadas à radioterapia estão apresentadas nas Tabelas 4 e 5. Todas as pacientes incluídas no estudo receberam radioterapia na mama, haja visto que a mastectomia total era um dos critérios de exclusão da mulher na pesquisa. A maioria dessas (26/ 65%) recebeu 30 sessões de radioterapia (com dose prescrita de 60 Gy), das quais cinco sessões foram para a dose de reforço (*boost*); e 14 (35%) receberam somente 25 sessões (dose de 50 Gy), não tendo realizado o *boost*. Apenas 13 (32,5%) pacientes, igualmente distribuídas entre os

três grupos do estudo, tiveram a região da fossa supraclavicular (FSC) incluída no campo de tratamento (com dose prescrita de 50 Gy para esta região).

A despeito das doses prescritas de 50 Gy para pacientes que não recebem *boost* e 60 Gy para pacientes que o recebem, sabe-se que uma variação nessas doses ocorre entre as pacientes, devido às variações nas densidades eletrônicas dentro da área irradiada. O feixe de radiação atravessa tecidos de densidades eletrônicas diferentes a depender da anatomia da mama da paciente, o que pode alterar a distribuição da dose máxima final. A variação entre a dose prescrita e a dose máxima recebida pelas pacientes denomina-se heterogeneidade e é expressa em porcentagem. Nas pacientes incluídas no presente estudo, observou-se heterogeneidade média da dose recebida na mama de 8,8 (DP= 2,5)%, variando de 4,1 a 14%. A maioria das pacientes tiveram heterogeneidade maior do que 7% (29/ 72,5%). Para as 13 pacientes que tiveram a FSC incluída em seus campos de tratamento, a heterogeneidade média da dose recebida nessa região específica foi de 7,6 (DP= 1,7)%, com variações entre 5,6 e 10,2% (Tabela 4).

Com relação às características anatômicas da mama, observou-se variação na altura da mama entre 6,5 e 12 cm (média de $8,4 \pm 1,6$ cm), enquanto a distância látero-lateral (DLL) variou de 17,6 a 30 cm (média de $22,7 \pm 3,1$ cm), e a DLL da metade da mama de 3,5 a 26 cm (média de $15,9 \pm 3,6$ cm) (Tabela 4).

No que concerne ao período em que as pacientes realizavam as sessões de radioterapia, 60% (24) foram no período da manhã e a maior parte delas realizou o tratamento no verão (12/ 30%) ou no outono (8/ 20%) (Tabela 4). Apenas cinco (12,5%) pacientes tiveram a radioterapia interrompida, quatro das quais do grupo Controle 1, e uma do grupo Intervenção ($p=0,06$). O principal motivo das interrupções foi a presença de dermatite úmida durante o tratamento. A duração média da interrupção foi de 12,5 (DP= 5,2) dias para o grupo Controle 1, e de nove dias para a paciente do grupo Intervenção (Tabela 4).

Tabela 4 – Características relacionadas à radioterapia das pacientes segundo amostra total e grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Características	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor p
Número de sessões					
30 (com boost)	8/12 (66,7%)	9/14 (64,3%)	9/14 (64,3%)	26/40 (65%)	1
25 (sem boost)	4/12 (33,3%)	5/14 (35,7%)	5/14 (35,7%)	14/40 (35,0%)	
Local irradiado					
Mama	12/12 (100%)	14/14 (100%)	14/14 (100%)	40/40 (100%)	1
Boost	8/12 (66,7%)	9/14 (64,3%)	9/14 (64,3%)	26/40 (65%)	1
FSC	4/12 (33,3%)	5/14 (35,7%)	4/14 (28,6%)	13/40 (32,5%)	1
Período das sessões					
Manhã	9/12 (75,0%)	8/14 (57,1%)	7/14 (50,0%)	24/40 (60,0%)	0,43
Tarde	3/12 (25%)	6/14 (42,9%)	7/14 (50%)	16/40 (40%)	
Estação do ano					
Inverno	1/12 (8,3%)	1/14 (7,1%)	3/14 (21,4%)	5/40 (12,5%)	1
Inverno / Primavera	0/12 (0%)	1/14 (7,1%)	0/14 (0%)	1/40 (2,5%)	
Outono	3/12 (25%)	3/14 (21,4%)	2/14 (14,3%)	8/40 (20%)	
Outono / Inverno	2/12 (16,7%)	1/14 (7,1%)	2/14 (14,3%)	5/40 (12,5%)	
Primavera	1/12 (8,3%)	2/14 (14,3%)	1/14 (7,1%)	4/40 (10%)	
Primavera / Verão	1/12 (8,3%)	1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	3/40 (7,5%)	
Verão	4/12 (33,3%)	4/14 (28,6%)	4/14 (28,6%)	12/40 (30%)	
Verão / Outono	0/12 (0%)	1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	2/40 (5%)	
Altura da mama (cm); média ± dp	8,3 ± 1,8 (n=12)	8,6 ± 1,5 (n=14)	8,4 ± 1,6 (n=14)	8,4 ± 1,6 (n=40)	0,87 ²
DLL (cm); média ± dp	23 ± 3,3 (n=12)	22,3 ± 3,1 (n=14)	22,8 ± 3,2 (n=14)	22,7 ± 3,1 (n=40)	0,86 ²
DLL metade da mama (cm)	17,2 ± 3,4 (n=12)	15,6 ± 1,2 (n=14)	15,3 ± 5,1 (n=14)	15,9 ± 3,6 (n=40)	0,38 ²
Dose na mama (Gy)					
Dose máxima; Mediana [IIQ]	63,8 [56,8 - 64,1] (n=14)	64,2 [55,5 - 65,7] (n=14)	64,2 [56 - 64,9] (n=12)	64 [56 - 64,9] (n=40)	0,77
Dose na FSC (Gy)					
Dose máxima; Mediana [IIQ]	55 [53,4 - 55] (n=5)	53,3 [53,2 - 53,7] (n=4)	53,3 [53,2 - 53,6] (n=4)	53,4 [53,3 - 54,5] (n=13)	0,29
Heterogeneidade (%)					
mama; média ± dp	8,6 ± 1,9 (n=12)	8,9 ± 3 (n=14)	9 ± 2,4 (n=14)	8,8 ± 2,5 (n=40)	0,9 ²
FSC; média ± dp	6,9 ± 1,2 (n=4)	8,6 ± 2 (n=5)	7,2 ± 1,2 (n=4)	7,6 ± 1,7 (n=13)	0,27 ²
Heterogeneidade mama					
> 7%; n/N (%)	10/12 (83,3%)	8/14 (57,1%)	11/14 (78,6%)	29/40 (72,5%)	0,37
≤ 7%; n/N (%)	2/12 (16,7%)	6/14 (42,9%)	3/13 (21,4%)	11/40 (27,5%)	
Interrupções no tratamento	1/12 (8,3%)	4/14 (28,6%)	0/14 (0%)	5/40 (12,5%)	0,06
Duração da interrupção					
(dias); média/ DP	9 ± NA (n=1)	12,5 ± 5,2 (n=4)	-	11,8 ± 4,8 (n=5)	0,59 ³

(1) Teste exato de Fisher; (2) ANOVA; (3) Teste t-student

As medianas dos volumes máximos de tecido irradiado em faixas de doses definidas para a mama e para a FSC estão apresentados na Tabela 5. Nota-se que maiores volumes de tecido recebem doses mais baixas de radiação, enquanto doses altas (que às vezes ultrapassam a dose prescrita) são distribuídas em pequenas quantidades de tecido, tanto para a mama quanto para a FSC.

Tabela 5 – Medianas dos volumes (cc) máximos de tecido irradiado de acordo com a dose recebida pelas pacientes na mama e na FSC, subdivididos por grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Dose mama	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor-p ¹
40Gy	1369 [1171,5 - 2110,5]	1595 [1424 - 1800,2]	1684 [1443,2 - 2105]	1612,5 [1323 - 2004,8]	0,83
45Gy	1243 [1015,8 - 1925,2]	1439,5 [1290,2 - 1611,2]	1470,5 [1281,5 - 1956,8]	1439,5 [1187 - 1818]	0,79
50Gy	955,2 [753,5 - 1158,2]	955,5 [837,8 - 1211,2]	912,7 [812,5 - 1473,8]	924,7 [801,8 - 1241,2]	0,95
52,5Gy	456,5 [272,8 - 677,8]	532,5 [390,4 - 736,2]	513,3 [201,8 - 944,8]	467,5 [286,6 - 793,8]	0,79
55Gy	334,1 [7,6 - 507,2]	326,5 [30 - 461,3]	362,7 [3,8 - 621,2]	339,6 [11,8 - 580,5]	0,97
60Gy	188,8 [0 - 318,2]	94,5 [0 - 210]	212,7 [0 - 329,5]	165 [0 - 314,5]	0,6
62,5Gy	30,8 [0 - 65,5]	4,5 [0 - 23,1]	37 [0 - 114,8]	14,2 [0 - 65,5]	0,35
Dose FSC	Intervenção (n=4)	Controle 1 (n=5)	Controle 2 (n=4)	Total FSC (n=13)	Valor-p ¹
40Gy	463 [416,2 - 511,2]	412 [399 - 598]	548,5 [479,5 - 572,5]	498 [399 - 566]	0,86
45Gy	271,5 [228,5 - 327,2]	221 [215 - 401]	305 [281 - 325]	292 [221 - 346]	0,82
50Gy	81 [59,2 - 130,8]	56 [51 - 185]	69,5 [55 - 94,2]	68 [51 - 133,7]	0,94
52,5Gy	6,5 [2,2 - 32,8]	0 [0 - 15,4]	1,5 [0,8 - 10,8]	2 [0 - 15,4]	0,67

(1) Kruskal-Wallis

5.2. INCIDÊNCIA, CLASSIFICAÇÃO (GRAU) E TEMPO ATÉ O APARECIMENTO DA RADIODERMATITE

Todas as mulheres participantes do estudo desenvolveram radiodermatites grau 1, caracterizada por eritema leve, hiperpigmentação leve e/ou descamação seca. Dezenove pacientes (47,5%) permaneceram com a reação em grau 1 até o final do tratamento, sendo 7/12 (58,3%) do grupo Intervenção, 5/14 (35,7%) do grupo Controle 1 e 7/14 (50%) do grupo Controle 2 (Tabela 6; Figura 20). Treze pacientes (32,5%) apresentaram reação grau 2 como desfecho final, com eritema e/ou hiperpigmentação moderada a intensa e/ou dermatite úmida restrita à prega cutânea, sendo 3/12 (25%) do grupo Intervenção, 4/14 (28,6%) do grupo Controle 1 e 6/14 (42,9%) do grupo Controle 2 (Tabela 6; Figura 20). Das oito pacientes (20%)

que evoluíram para radiodermatites grau 3, apresentando dermatite úmida além das pregas cutâneas, a maioria pertencia ao grupo Controle 1 (5/14 – 35,7%), 2/12 (16,7%) ao grupo Intervenção e 1 paciente ao grupo Controle 2 (1/14 - 7,1%) (Tabela 6; Figura 20). Nenhuma paciente apresentou reação grau 4. Embora não haja evidências, ao nível de significância de 5%, de que os três grupos do estudo apresentem graus diferentes de radiodermatites ($p=0,41$), observou-se que entre as pacientes que desenvolveram radiodermatites grau 2, a maior parte pertencia ao grupo Controle 2 (6/13 – 46,2%) e, entre aquelas que apresentaram o grau 3, a maioria pertencia ao grupo Controle 1 (5/8 – 62,5%). Tal distribuição pode ser observada na Tabela 6, bem como nas Figuras 20 e 21.

Tabela 6 – Incidência dos diferentes graus de radiodermatites, segundo o grupo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Radiodermatite	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor p ¹
Grau 1	7/12 (58,3%)	5/14 (35,7%)	7/14 (50%)	19/40 (47,5%)	0,41
Grau 2	3/12 (25%)	4/14 (28,6%)	6/14 (42,9%)	13/40 (32,5%)	
Grau 3	2/12 (16,7%)	5/14 (35,7%)	1/14 (7,1%)	8/40 (20%)	

(1) Teste exato de Fisher

Figura 20 – Incidência dos diferentes graus de radiodermatites, segundo o grupo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Figura 21 – Distribuição das pacientes de acordo com o tempo até o aparecimento dos graus de radiodermatite (1,2 e 3), segundo grupos do estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Na Tabela 7 e Figura 22 (Box-plot), pode-se observar os tempos médios para o aparecimento das radiodermatites em cada grupo, com mais detalhes. Nota-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 7).

Tabela 7 – Tempos médios (em dias) até o aparecimento de cada grau de radiodermatite, segundo o grupo do estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Radiodermatite	Tempo até aparecimento da radiodermatite (dias)			Valor-p ¹
	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	
Grau 1	21,8 ± 5,9 (n=12)	17,9 ± 6,1 (n=14)	19,2 ± 5,9 (n=13)	0,27
Grau 2	31,4 ± 8,4 (n=5)	32,6 ± 3,4 (n=9)	33,7 ± 4,6 (n=7)	0,76
Grau 3	30 ± 9,9 (n=2)	39,2 ± 3,1 (n=5)	43 ± NA (n=1)	0,15

(1) ANOVA

Figura 22 – Box-plot para os tempos médios de aparecimento de cada grau de radiodermatite, segundo o grupo do estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

A despeito da ausência de significância estatística para a diferença de intensidade de radiodermatites apresentadas pelas pacientes nos três grupos do estudo, bem como na diferença de tempo até o aparecimento de cada grau da reação na pele, nota-se que as pacientes do grupo Intervenção permaneceram por mais dias sem a radiodermatite em comparação com os controles (Figuras 21 e 22), o que pode ser visualizado também no gráfico de sobrevivência acumulada para grau 1, a seguir (Figura 23).

Figura 23 – Estimativa de tempo livre de radiodermatite ao longo das sessões de radioterapia, de acordo com cada grau de reação (graus 1, 2 e 3) para os três grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

A Tabela 8 apresenta os resultados da aplicação do Modelo de Riscos Proporcionais de Cox, mostrando que não há evidência de que os três grupos do estudo tenham riscos diferentes. Com relação ao grau, nota-se que os graus 2 e 3 possuem risco de ocorrência muito menor do que o grau 1 para a amostra total ($RR < 1$; $p < 0,001$).

Tabela 8 – Risco relativo e Intervalo de Confiança de 95% para o desenvolvimento de radiodermatite segundo grau e grupo. Passos – MG, Brasil, 2018.

	Risco Relativo	IC (95%)		Valor-p
		Inferior	Superior	
Grupo	-	-	-	0,27
Controle sem vit E	0,772	0,433	1,376	0,38
Intervenção	0,508	0,221	1,169	0,11
Grau	-	-	-	< 0.001
2	0,047	0,022	0,100	< 0.001
3	0,012	0,004	0,032	< 0.001

O grau de radiodermatite desenvolvido pelas mulheres em cada grupo do estudo e a média de tempo até o seu aparecimento também foram analisados segundo o número de sessões de radioterapia (Tabela 9). Os resultados mostram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os graus de radiodermatite desenvolvida pelas pacientes em ambos os grupos (sem e com

boost). No que concerne ao tempo até o aparecimento da reação na pele, nota-se que as pacientes sem *boost* do grupo Intervenção apresentaram um tempo significativamente maior até o início da radiodermatite grau 1 comparativamente às pacientes de ambos os grupos Controle ($p=0,03$).

A despeito da ausência de diferença significativa nos graus de radiodermatite desenvolvidos pelas pacientes entre os três grupos do estudo, reitera-se, nesta análise estratificada (Tabela 9), a observação mencionada na análise geral (Tabela 6): maior frequência de radiodermatites grau 2 no grupo Controle 2 e maior frequência de radiodermatites grau 3 no grupo Controle 1. Entre as 11 pacientes que desenvolveram radiodermatites grau 2 do grupo “com *boost*”, a maior parte (6/54,4%) pertencia ao grupo Controle 2 e, entre as quatro que apresentaram o grau 3 no grupo “sem *boost*”, três delas pertenciam ao grupo Controle 1 (Tabela 9).

Tabela 9 – Incidência dos diferentes graus de radiodermatites e tempo médio (em dias) até o aparecimento de cada grau de reação, segundo o grupo e número de sessões (sem e com *boost*). Passos – MG, Brasil, 2018.

Pacientes sem <i>boost</i> (25 sessões)				
Radiodermatite	Intervenção (nano com vit E) (n=4)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=5)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=5)	Valor-p
Grau 1	3/4 (75%)	1/5 (20%)	4/5 (80%)	0,21 ¹
Grau 2	1/4 (25%)	1/5 (20%)	0/5 (0%)	
Grau 3	0/4 (0%)	3/5 (60%)	1/5 (20%)	
Tempo até radiodermatite (dias); média/DP				
Grau 1	28,8 ± 4,3 (n=4)	22,4 ± 4,5 (n=5)	17,8 ± 6,7 (n=5)	0,03 ²
Grau 2	28 ± NA (n=1)	29,5 ± 1,9 (n=4)	31 ± NA (n=1)	0,6 ²
Grau 3	NA ± NA (n=0)	39 ± 3,6 (n=3)	43 ± NA (n=1)	0,44 ²
Pacientes com <i>boost</i> (30 sessões)				
Radiodermatite	Intervenção (nano com vit E) (n=8)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=9)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=9)	Valor-p
Grau 1	4/8 (50%)	4/9 (44,4%)	3/9 (33,3%)	0,41 ¹
Grau 2	2/8 (25%)	3/9 (33,3%)	6/9 (66,7%)	
Grau 3	2/8 (25%)	2/9 (22,2%)	0/9 (0%)	
Tempo até radiodermatite (dias); média/DP				
Grau 1	18,2 ± 2 (n=8)	15,4 ± 5,5 (n=9)	20 ± 5,6 (n=9)	0,15 ²
Grau 2	32,2 ± 9,4 (n=4)	35 ± 1,9 (n=5)	34,2 ± 4,9 (n=6)	0,77 ²
Grau 3	30 ± 9,9 (n=2)	39,5 ± 3,5 (n=2)	NA ± NA (n=0)	0,33 ²

(1) Teste exato de Fisher

(2) ANOVA

5.3. CARACTERÍSTICAS DAS RADIODERMATITES

As características das radiodermatites apresentadas pelas pacientes foram analisadas, comparadas entre os três grupos do estudo, e são apresentadas nas Tabelas 10 a 12. Ao nível de significância de 5%, o grupo Intervenção apresentou menor incidência apenas para a localização inframamária do eritema leve (Tabela 10). Para todos os outros resultados referentes a essas características, não houve diferenças entre os grupos.

As radiodermatites de grau 1 foram detectadas nas pacientes como eritema leve (34/ 85%) e/ou hiperpigmentação leve (30/75%) e representaram as primeiras manifestações das reações de pele na amostra total, aparecendo associadas simultaneamente (eritema leve + hiperpigmentação leve) ou isoladas (eritema leve ou hiperpigmentação leve). A descamação seca, também determinante do grau 1 de acordo com as escalas RTOG e CTCAE v5.0, foi a característica isolada mais frequente desse conjunto, sendo observada em 37 (92,5%) mulheres, geralmente em uma fase mais tardia do tratamento (Tabela 10).

Comparando a distribuição dessas características entre os três grupos do estudo, observou-se diferença significativa apenas para o eritema leve inframamário, significativamente menos frequente no grupo Intervenção ($p=0,04$). Com não-significância marginal ($p=0,06$), observou-se também uma frequência menor de eritema leve em região de quadrante superior interno (QSI) nas pacientes do grupo Intervenção em comparação com aquelas dos grupos Controle (Tabela 10).

Apesar de ausência de significância estatística, merecem destaque algumas diferenças na manifestação da descamação seca entre as pacientes nos três grupos. Nessa distribuição (Tabela 10), nota-se que todas as regiões anatômicas foram acometidas por descamação nas pacientes dos grupos Controle, enquanto, no grupo Intervenção, as mulheres não a apresentaram em quatro regiões (quadrantes inferiores interno e externo – QII e QIE, quadrante superior interno – QSI e fossa supraclavicular - FSC).

Tabela 10 – Características das radiodermatites grau 1 (eritema leve, hiperpigmentação leve e descamação seca), de acordo com a localização anatômica, nos três grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Eritema leve	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor-p¹
Presente	8/12 (66,7%)	13/14 (92,9%)	13/14 (92,9%)	34/40 (85%)	0,21
Localização					
Mamilo	6/12 (50%)	10/14 (71,4%)	11/14 (78,6%)	27/40 (67,5%)	0,33
QSE	8/12 (66,7%)	13/14 (92,9%)	13/14 (92,9%)	34/40 (85%)	0,21
QSI	6/12 (50%)	12/14 (85,7%)	12/14 (85,7%)	30/40 (75%)	0,06
QIE	7/12 (58,3%)	13/14 (92,9%)	12/14 (85,7%)	32/40 (80%)	0,12
QII	6/12 (50%)	12/14 (85,7%)	11/14 (78,6%)	29/40 (72,5%)	0,14
Inframamária	7/12 (58,3%)	13/14 (92,9%)	13/14 (92,9%)	33/40 (82,5%)	0,04
FSC	2/4 (50%)	4/5 (80%)	4/4 (100%)	10/13 (76,9%)	0,44
Axila					
Não	5/12 (41,7%)	2/14 (14,3%)	4/14 (28,6%)	11/40 (27,5%)	0,46
Metade inferior	7/12 (58,3%)	10/14 (71,4%)	9/14 (64,3%)	26/40 (65%)	
Axila total	0/12 (0%)	2/14 (14,3%)	1/14 (7,1%)	3/40 (7,5%)	
Hiperpigmentação leve	Intervenção (n=12)	Controle 1 (n=14)	Controle 2 (n=14)	Total (n=40)	Valor-p¹
Presente	9/12 (75%)	12/14 (85,7%)	9/14 (64,3%)	30/40 (75%)	0,43
Localização					
Mamilo	4/12 (33,3%)	9/14 (64,3%)	6/14 (42,9%)	19/40 (47,5%)	0,32
QSE	8/12 (66,7%)	10/14 (71,4%)	7/14 (50%)	25/40 (62,5%)	0,51
QSI	4/12 (33,3%)	7/14 (50%)	6/14 (42,9%)	17/40 (42,5%)	0,67
QIE	3/12 (25%)	6/14 (42,9%)	7/14 (50%)	16/40 (40%)	0,43
QII	3/12 (25%)	6/14 (42,9%)	7/14 (50%)	16/40 (40%)	0,43
Inframamária	8/12 (66,7%)	11/14 (78,6%)	9/14 (64,3%)	28/40 (70%)	0,75
FSC	2/4 (50%)	1/5 (20%)	2/4 (50%)	5/13 (38,5%)	0,63
Axila					
Não	4/12 (33,3%)	2/14 (14,3%)	7/14 (50%)	13/40 (32,5%)	0,31
Metade inferior	4/12 (33,3%)	6/14 (42,9%)	5/14 (35,7%)	15/40 (37,5%)	
Axila total	4/12 (33,3%)	6/14 (42,9%)	2/14 (14,3%)	12/40 (30%)	

(continua)

Tabela 10 – Características das radiodermatites grau 1 (eritema leve, hiperpigmentação leve e descamação seca), de acordo com a localização anatômica, nos três grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018. (continuação)

Descamação seca	Intervenção (n=12)	Controle 1 (n=14)	Controle 2 (n=14)	Total (n=40)	Valor-p ¹
Presente	11/12 (91,7%)	12/14 (85,7%)	14/14 (100%)	37/40 (92,5%)	0,5
Localização					
Mamilo	7/12 (58,3%)	5/14 (35,7%)	9/14 (64,3%)	21/40 (52,5%)	0,37
QSE	8/12 (66,7%)	9/14 (64,3%)	8/14 (57,1%)	25/40 (62,5%)	0,92
QSI	0/12 (0%)	2/14 (14,3%)	3/14 (21,4%)	5/40 (12,5%)	0,34
QIE	0/12 (0%)	3/14 (21,4%)	3/14 (21,4%)	6/40 (15%)	0,24
QII	0/12 (0%)	3/14 (21,4%)	3/14 (21,4%)	6/40 (15%)	0,24
Inframamária	6/12 (50%)	6/14 (42,9%)	10/14 (71,4%)	22/40 (55%)	0,37
FSC	0/4 (0%)	2/5 (40%)	3/4 (75%)	5/13 (38,5%)	0,14
Axila					
Não	5/12 (41,7%)	5/14 (35,7%)	7/14 (50%)	17/40 (42,5%)	0,79
Metade inferior	0/12 (0%)	0/14 (0%)	0/14 (0%)	0/40 (0%)	
Axila total	7/12 (58,3%)	9/14 (64,3%)	7/14 (50%)	23/40 (57,5%)	
Área máxima da descamação seca (cm ²); mediana [IIQ]	69 [30 - 98] (n=11)	73,5 [37,5 - 221,2] (n=12)	42 [26,2 - 208,2] (n=14)	58 [30 - 197] (n=37)	0,77 ²

(1) Teste exato de Fisher

(2) Kruskal-Wallis

(conclusão)

Com relação às radiodermatites grau 2, pode-se observar a distribuição de suas características na Tabela 11, onde se nota que o eritema moderado a intenso foi o mais frequente (17/ 42,5%), principalmente em regiões de QSE (12/ 30%) e inframamária (15/ 37,5%). A hiperpigmentação moderada a intensa foi observada em 25% das mulheres, aparecendo na região axilar (total ou metade inferior), de todas as 10 mulheres que desenvolveram essa reação, e na região inframamária de 7 (17,5%) delas. A dermatite úmida restrita à prega cutânea acometeu 4 (10%) pacientes da amostra, sendo 3 na região inframamária e 1 na região axilar (Tabela 11).

Ao nível de 5%, não se detectou diferença nas distribuições das características das radiodermatites grau 2 entre os três grupos do estudo. Porém, assim como observado para a descamação seca na radiodermatite grau 1, aqui também se verifica uma tendência de acometimento de menor número de regiões anatômicas da mama por eritema intenso no grupo Intervenção, comparativamente aos Controles.

Tabela 11 – Características das radiodermatites grau 2 (eritema moderado a intenso, hiperpigmentação moderada a intensa e dermatite úmida em prega cutânea), de acordo com a localização anatômica, nos três grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Eritema moderado a intenso	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor p¹
Presente	3/12 (25%)	8/14 (57,1%)	6/14 (42,9%)	17/40 (42,5%)	0,25
Localização					
Mamilo	0/12 (0%)	2/14 (14,3%)	2/14 (14,3%)	4/40 (10%)	0,52
QSE	2/12 (16,7%)	4/14 (28,6%)	6/14 (42,9%)	12/40 (30%)	0,39
QSI	0/12 (0%)	2/14 (14,3%)	3/14 (21,4%)	5/40 (12,5%)	0,34
QIE	0/12 (0%)	3/14 (21,4%)	3/14 (21,4%)	6/40 (15%)	0,24
QII	1/12 (8,3%)	3/14 (21,4%)	3/14 (21,4%)	7/40 (17,5%)	0,67
Inframamária	3/12 (25%)	6/14 (42,9%)	6/14 (42,9%)	15/40 (37,5%)	0,65
FSC	0/4 (0%)	1/5 (20%)	3/4 (75%)	4/13 (30,8%)	0,11
Axila					
Não	11/12 (91,7%)	11/14 (78,6%)	10/14 (71,4%)	32/40 (80%)	
Metade inferior	0/12 (0%)	2/14 (14,3%)	4/14 (28,6%)	6/40 (15%)	0,25
Axila total	1/12 (8,3%)	1/14 (7,1%)	0/14 (0%)	2/40 (5%)	
Hiperpigmentação moderada a intensa	Intervenção (n=12)	Controle 1 (n=14)	Controle 2 (n=14)	Total (n=40)	Valor p¹
Presente	3/12 (25%)	4/14 (28,6%)	3/14 (21,4%)	10/40 (25%)	1
Localização					
Mamilo	1/12 (8,3%)	0/14 (0%)	1/14 (7,1%)	2/40 (5%)	0,74
QSE	1/12 (8,3%)	2/14 (14,3%)	3/14 (21,4%)	6/40 (15%)	0,86
QSI	0/12 (0%)	0/14 (0%)	1/14 (7,1%)	1/40 (2,5%)	1
QIE	0/12 (0%)	1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	2/40 (5%)	1
QII	0/12 (0%)	1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	2/40 (5%)	1
Inframamária	2/12 (16,7%)	2/14 (14,3%)	3/14 (21,4%)	7/40 (17,5%)	1
FSC	0/4 (0%)	0/5 (0%)	1/4 (25%)	1/13 (7,7%)	0,61
Axila					
Não	9/12 (75%)	10/14 (71,4%)	11/14 (78,6%)	30/40 (75%)	
Metade inferior	1/12 (8,3%)	2/14 (14,3%)	2/14 (14,3%)	5/40 (12,5%)	0,98
Axila total	2/12 (16,7%)	2/14 (14,3%)	1/14 (7,1%)	5/40 (12,5%)	
Dermatite úmida em prega cutânea	Intervenção (n=12)	Controle 1 (n=14)	Controle 2 (n=14)	Total (n=40)	Valor p¹
Presente	1/12 (8,3%)	1/14 (7,1%)	2/14 (14,3%)	4/40 (10,0%)	0,8
Localização					
Inframamária	0/1 (0%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	3/4 (75%)	0,5
Axila	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	1/4 (25%)	0,5
Área máxima dermatite úmida (cm²); mediana [IIQ]	6 [6 - 6] (n=1)	2 [2 - 2] (n=1)	14 [11,5 - 16,5] (n=2)	7,5 [5 - 11,5] (n=4)	0,26 ²

(1) Teste exato de Fisher

(2) Kruskal-Wallis

No que concerne à ocorrência de radiodermatite úmida além das pregas cutâneas (grau 3), conforme também já mostrado na Tabela 6, observou-se que sua distribuição entre os grupos não apresentou diferenças significativas, a despeito de maior frequência (5/ 35,7%) no grupo Controle 1 (Tabela 12).

Tabela 12 – Característica das radiodermatites grau 3 (dermatite úmida além da prega cutânea), de acordo com a localização anatômica e área, nos três grupos de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Dermatite úmida além da prega cutânea	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor p¹
Presente	2/12 (16,7%)	5/14 (35,7%)	1/14 (7,1%)	8/40 (20,0%)	0,16
Localização					
QSE	1/2 (50%)	1/5 (20%)	0/1 (0%)	2/8 (25%)	1
QIE	0/2 (0%)	1/5 (20%)	0/1 (0%)	1/8 (12,5%)	1
QII	0/2 (0%)	2/5 (40%)	0/1 (0%)	2/8 (25%)	1
Inframamária	1/2 (50%)	4/5 (80%)	0/1 (0%)	5/8 (62,5%)	0,64
FSC	0/1 (0%)	1/3 (20%)	1/1 (100%)	2/5 (40%)	1
Axila	1/2 (50%)	1/5 (20%)	0/1 (0%)	2/8 (25%)	1
Área máxima da dermatite úmida (cm²); mediana [IIQ]	50,5 [30,2 - 70,8] (n=2)	31,5 [28 - 35] (n=5)	5,3 [5,3 - 5,3] (n=1)	29,8 [11,5 - 46,2] (n=8)	0,31 ²

(1) Teste exato de Fisher

(2) Kruskal-Wallis

5.4. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

5.4.1. EORTC QLQ-C30

Os resultados obtidos pelo EORTC QLQ-C30 foram agrupados nas quatro escalas, as quais foram divididas em 15 domínios, conforme indicado pelo grupo EORTC: A) Medida Global de Saúde e Qualidade de Vida; B) Escala Funcional: Função Física, Função Emocional, Desempenho de Papéis, Função Cognitiva e Função Social; C) Escala de Sintomas: Fadiga, Perda de Apetite, Insônia, Dor, Náusea e Vômito, Dispnéia, Constipação e Diarréia; D) Dificuldade Financeira.

Na Tabela 13 e Figura 24, pode-se observar que a “Medida Global de Saúde/Qualidade de Vida” assim como o domínio “Função Social” apresentaram

aumento no escore médio do momento pré para o momento pós-radioterapia, para os três grupos do estudo. Dessa mesma maneira, comportaram-se os escores para a maioria dos domínios da Escala Funcional do EORTC QLQ-C30, apresentando redução nos valores após a radioterapia somente na “Função Física” para o grupo Intervenção, “Desempenho de Papéis” para o Controle 1, “Função Emocional” para o Grupo Intervenção e “Função Cognitiva” para os Grupos Controle 2 e Intervenção.

Tabela 13 – Escores médio, mínimo, mediano e máximo da Medida Global de Saúde e domínios da Escala Funcional do EORTC QLQ-C30, nos momentos pré e pós-radioterapia, para cada grupo de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Escala Funcional	Grupo	Fase	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Medida global de saúde/QV	Intervenção	Pré	77,1	17,5	50	79,2	100
		Pós	83,3	18,5	50	83,3	100
	Controle 1	Pré	84,5	14,6	58,3	83,3	100
		Pós	87,5	13,4	58,3	83,3	100
	Controle 2	Pré	73,2	21,5	25	70,8	100
		Pós	76,8	17,0	41,7	75	100
Função física	Intervenção	Pré	86,1	15,7	53,3	90	100
		Pós	78,3	14,0	60	73,3	100
	Controle 1	Pré	79,0	17,7	46,7	80	100
		Pós	80,5	14,7	46,7	83,3	100
	Controle 2	Pré	64,3	28,0	6,67	70	100
		Pós	64,8	25,0	6,67	70	100
Desempenho papéis	Intervenção	Pré	76,4	27,0	33,3	83,3	100
		Pós	79,2	22,6	33,3	83,3	100
	Controle 1	Pré	82,1	24,0	33,3	100	100
		Pós	79,8	26,3	16,7	83,3	100
	Controle 2	Pré	60,7	30,4	0	58,3	100
		Pós	72,6	36,2	0	91,7	100
Função emocional	Intervenção	Pré	61,8	26,0	25	62,5	100
		Pós	56,9	31,7	0	66,7	100
	Controle 1	Pré	59,5	26,3	8,33	70,8	91,7
		Pós	69,6	27,1	8,33	75	100
	Controle 2	Pré	64,3	33,1	0	79,2	100
		Pós	67,3	31,9	8,33	79,2	100
Função cognitiva	Intervenção	Pré	66,7	23,6	33,3	75	100
		Pós	61,1	32,8	0	75	100
	Controle 1	Pré	75,0	25,1	16,7	83,3	100
		Pós	82,1	20,1	33,3	83,3	100
	Controle 2	Pré	66,7	35,8	0	75	100
		Pós	60,7	36,8	0	66,7	100
Função social	Intervenção	Pré	73,6	35,1	0	91,7	100
		Pós	77,8	23,9	33,3	83,3	100
	Controle 1	Pré	84,5	20,1	33,3	91,7	100
		Pós	89,3	16,8	50	100	100
	Controle 2	Pré	64,3	36,3	0	75	100
		Pós	78,6	24,8	16,7	83,3	100

Analisando a distribuição dos escores para a Escala de Sintomas do EORTC QLQ-C30 (Tabela 14 e Figura 24), nota-se que as pacientes dos três grupos apresentaram piora no sintoma “Dispneia” após a radioterapia. Distribuição oposta é observada para a “Dor”, onde todas as pacientes apresentaram redução no momento pós-tratamento. Para a escala “Dificuldade Financeira”, também houve redução do escore médio após o fim do tratamento (Tabela 14 e Figura 24).

Tabela 14 – Escores médio, mínimo, mediano e máximo dos domínios da Escala de Sintomas e Dificuldades Financeiras do EORTC QLQ-C30, nos momentos pré e pós-radioterapia, para cada grupo de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Escala de Sintomas	Grupo	Fase	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Fadiga	Intervenção	Pré	32,4	23,9	0	33,3	66,7
		Pós	34,3	22,9	0	38,9	66,7
	Controle 1	Pré	18,3	16,7	0	11,1	55,6
		Pós	17,5	21,2	0	11,1	66,7
	Controle 2	Pré	27,8	31,7	0	16,7	88,9
		Pós	32,5	28,1	0	27,8	88,9
Náusea	Intervenção	Pré	2,78	6,49	0	0	16,7
		Pós	13,9	17,2	0	8,33	50
	Controle 1	Pré	16,7	29,2	0	0	100
		Pós	4,76	7,81	0	0	16,7
	Controle 2	Pré	8,33	17,0	0	0	50
		Pós	14,3	29,1	0	0	83,3
Dor	Intervenção	Pré	26,4	27,9	0	16,7	66,7
		Pós	12,5	12,6	0	16,7	33,3
	Controle 1	Pré	16,7	21,7	0	8,33	66,7
		Pós	8,33	12,7	0	0	33,3
	Controle 2	Pré	44,0	36,8	0	41,7	100
		Pós	41,7	38,5	0	33,3	100
Dispneia	Intervenção	Pré	13,9	22,3	0	0	66,7
		Pós	16,7	22,5	0	0	66,7
	Controle 1	Pré	7,14	19,3	0	0	66,7
		Pós	14,3	31,3	0	0	100
	Controle 2	Pré	11,9	24,8	0	0	66,7
		Pós	14,3	21,5	0	0	66,7
Insônia	Intervenção	Pré	30,6	38,8	0	16,7	100
		Pós	11,1	16,4	0	0	33,3
	Controle 1	Pré	31,0	24,3	0	33,3	66,7
		Pós	16,7	28,5	0	0	100
	Controle 2	Pré	28,6	34,2	0	16,7	100
		Pós	40,5	39,6	0	33,3	100

(continua)

Tabela 14 – Escores médio, mínimo, mediano e máximo dos domínios da Escala de Sintomas e Dificuldades Financeiras do EORTC QLQ-C30, nos momentos pré e pós-radioterapia, para cada grupo de estudo. Passos – MG, Brasil, 2018. (continuação)

Escala de Sintomas	Grupo	Fase	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Apetite	Intervenção	Pré	16,7	26,6	0	0	66,7
		Pós	19,4	33,2	0	0	100
	Controle 1	Pré	14,3	31,3	0	0	100
		Pós	14,3	31,3	0	0	100
	Controle 2	Pré	21,4	33,6	0	0	100
		Pós	23,8	38,0	0	0	100
Constipação	Intervenção	Pré	25,0	35,2	0	0	100
		Pós	30,6	41,3	0	0	100
	Controle 1	Pré	19,0	25,2	0	0	66,7
		Pós	9,5	15,6	0	0	33,3
	Controle 2	Pré	21,4	38,4	0	0	100
		Pós	28,6	38,9	0	0	100
Diarréia	Intervenção	Pré	5,56	13,0	0	0	33,3
		Pós	8,33	15,1	0	0	33,3
	Controle 1	Pré	0,00	0,00	0	0	0
		Pós	2,38	8,91	0	0	33,3
	Controle 2	Pré	4,76	17,8	0	0	66,7
		Pós	2,38	8,91	0	0	33,3
Dificuldade financeira	Intervenção	Pré	22,2	32,8	0	0	100
		Pós	16,7	26,6	0	0	66,7
	Controle 1	Pré	23,8	35,6	0	0	100
		Pós	21,4	31,0	0	0	100
	Controle 2	Pré	19,4	33,2	0	0	100
		Pós	16,7	25,3	0	0	66,7

(conclusão)

5.4.2. EORTC QLQ-BR23

Assim como foi sistematizado para o EORTC QLQ-C30, os escores do QLQ-BR23 foram agrupados em suas Escalas funcional e de sintomas, divididas em 8 domínios: A) Escala Funcional: Imagem Corporal, Função Sexual, Satisfação Sexual, Perspectivas Futuras; B) Escala de Sintomas: Eventos adversos da terapia sistêmica, Sintomas da Mama, Sintomas do Braço, Perda de Cabelos.

Para a Escala Funcional, observaram-se pontuações mais altas nos domínios “Imagem Corporal” e “Função Sexual”, para os três grupos do estudo, tanto no pré quanto no pós-tratamento, e pontuações mais baixas para os domínios “Satisfação

Sexual” e “Perspectivas Futuras”, também em ambos os momentos (Tabela 15). Para o grupo Intervenção, observou-se piora em todos os domínios da Escala Funcional após a radioterapia (Tabela 15; Figura 24).

Tabela 15 – Escores médio, mínimo, mediano e máximo dos domínios da Escala Funcional do EORTC QLQ-BR23, nos momentos pré e pós-radioterapia, para cada grupo do estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Escala Funcional	Grupo	Fase	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Imagem corporal	Intervenção	Pré	82,6	19,6	41,7	91,7	100
		Pós	79,2	19,3	41,7	75	100
	Controle 1	Pré	79,2	29,4	0	83,3	100
		Pós	79,8	31,5	0	91,7	100
	Controle 2	Pré	76,8	26,6	8,33	83,3	100
		Pós	81,0	23,4	16,7	83,3	100
Função sexual	Intervenção	Pré	70,8	27,6	33,3	75	100
		Pós	61,1	35,1	0	66,7	100
	Controle 1	Pré	70,2	27,9	33,3	66,7	100
		Pós	71,4	29,5	33,3	75	100
	Controle 2	Pré	84,5	20,1	33,3	91,7	100
		Pós	82,1	20,1	50	91,7	100
Satisfação sexual	Intervenção	Pré	33,3	29,8	0	33,3	66,7
		Pós	23,8	16,3	0	33,3	33,3
	Controle 1	Pré	62,5	33,0	33,3	50	100
		Pós	42,9	25,2	0	33,3	66,7
	Controle 2	Pré	46,7	18,3	33,3	33,3	66,7
		Pós	44,4	34,4	0	33,3	100
Perspectivas futuras	Intervenção	Pré	52,8	43,7	0	66,7	100
		Pós	47,2	46,0	0	50	100
	Controle 1	Pré	47,6	36,3	0	66,7	100
		Pós	45,2	38,4	0	66,7	100
	Controle 2	Pré	43,6	45,9	0	33,3	100
		Pós	46,2	39,8	0	33,3	100

Na Tabela 16, encontram-se os escores dos domínios da Escala de Sintomas do EORTC QLQ-BR23. Nota-se que os “Sintomas na Mama” pioraram após a radioterapia, em todos os grupos do estudo (Tabela 16; Figura 24). Este domínio inclui questões relacionadas à dor, edema, sensibilidade e problemas de pele na região da mama doente.

Tabela 16 – Escores médio, mínimo, mediano e máximo dos domínios da Escala de Sintomas do EORTC QLQ-BR23, nos momentos pré e pós-radioterapia, para cada grupo do estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

Escala de sintomas	Grupo	Fase	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Eventos adversos	Intervenção	Pré	21,0	12,3	0	19	42,9
		Pós	25,4	18,5	0	23,8	57,1
	Controle 1	Pré	22,4	15,6	0	23,8	57,1
		Pós	20,1	13,1	0	16,7	42,9
	Controle 2	Pré	24,5	24,2	0	19	81
		Pós	33,0	30,5	0	19	90,5
Sintomas mama	Intervenção	Pré	20,1	20,6	0	16,7	58,3
		Pós	25,7	14,8	0	25	50
	Controle 1	Pré	9,52	12,2	0	4,17	33,3
		Pós	16,1	13,3	0	16,7	50
	Controle 2	Pré	18,5	15,4	0	12,5	58,3
		Pós	29,8	23,3	0	25	83,3
Sintomas braço	Intervenção	Pré	24,1	21,6	0	22,2	77,8
		Pós	17,6	17,4	0	16,7	44,4
	Controle 1	Pré	21,4	19,7	0	22,2	66,7
		Pós	19,8	14,6	0	16,7	44,4
	Controle 2	Pré	27,0	26,8	0	22,2	88,9
		Pós	31,0	29,3	0	16,7	77,8
Perda cabelo	Intervenção	Pré	8,33	16,7	0	0	33,3
		Pós	58,3	41,9	0	66,7	100
	Controle 1	Pré	13,3	18,3	0	0	33,3
		Pós	0,00	0,00	0	0	0
	Controle 2	Pré	0,00	0,00	0	0	0
		Pós	41,7	41,9	0	33,3	100

Figura 24 - Comparação dos escores médios da Medida Global de Saúde e dos domínios das Escalas EORTC QLQ-C30 e QLQ-BR23, entre os momentos pré (Inicial) e pós-radioterapia (Final), para cada grupo do estudo. Passos – MG, Brasil, 2018.

5.4.3. Tamanho do efeito (*Effect Size*)

A Tabela 17 descreve os valores das diferenças entre os escores médios pré e pós-radioterapia, por tamanho de efeito (TE).

Para o grupo Controle 1 observou-se efeito intermediário apenas para o domínio “Náusea e Vômito” da Escala de Sintomas, com melhora após a radioterapia. Efeitos pequenos foram observados para a maioria dos domínios desta Escala do QLQ-C30, com melhora na “Dor”, “Insônia” e “Constipação”, e piora na “Dispneia”. Para a Escala Funcional, observou-se pequena melhora nos domínios “Função Emocional” e “Cognitiva”. Com relação às Escalas do BR-23, notou-se piora pequena para os domínios “Satisfação Sexual” e “Sintomas na Mama” após a radioterapia. A “Medida Global de Saúde” apresentou efeito insignificante para este grupo (Tabela 17).

Efeito intermediário foi observado para o domínio “Sintomas na Mama”, com piora para as pacientes do grupo Controle 2 após a radioterapia. Ainda para este grupo, observaram-se efeitos pequenos na melhora dos domínios “Desempenho de Papéis” e “Função Social” da Escala Funcional do QLQ-C30. Efeitos pequenos também foram encontrados em outros domínios, com piora em “Função Cognitiva”, “Náusea e Vômito”, “Insônia”, “Constipação” e “Efeitos adversos da terapia sistêmica”. Observou-se efeito pequeno para a melhora na “Medida Global de Saúde” para as pacientes deste grupo (Tabela 17).

As pacientes do grupo Intervenção apresentaram TE intermediário com melhora na “Insônia” após a radioterapia. Com efeito pequeno, apresentaram piora nos domínios “Efeitos adversos da terapia sistêmica”, “Sintomas na Mama”, “Função Física”, “Náusea e Vômito”, “Diarréia” e “Função Sexual”, e melhora apenas nos domínios “Dor” e “Sintomas nos Braços”. A “Medida Global de Saúde” apresentou melhora com efeito pequeno para as pacientes deste grupo (Tabela 17).

Notou-se que apenas a diferença dos tamanhos de efeito do domínio “Náusea e Vômito” do QLQ-C30 entre os três grupos do estudo apresentou significância no teste de hipótese ($p=0,01$), com o grupo Controle 1 apresentando redução em náuseas após a radioterapia e os outros dois apresentando aumento; enquanto a “Insônia” apresentou significância limítrofe ($p=0,05$), com aumento no Controle 2 e redução nos demais (Tabela 17). Para a amostra total, destaca-se uma piora após a radioterapia para o domínio “Sintomas na mama”, específico do QLQ-BR23, em todos os grupos igualmente, com tamanho do efeito em 0,48 unidades, porém ainda considerado como efeito pequeno pela classificação adotada (Tabela 17). De maneira geral, não há indícios de diferenças relevantes na QV entre os três grupos do estudo.

Tabela 17 – Tamanho do efeito das diferenças das médias dos escores pré e pós-tratamento para os três grupos do estudo, de acordo com cada domínio das escalas do EORTC-QLQ-C30 e EORTC-QLQ-BR23. Passos – MG, Brasil, 2018.

Escalas / Domínios	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor p ¹
EORTC - QLQ-C30					
Medida global de saúde	0,34 ± 0,78	0,16 ± 0,61	0,2 ± 1,08	0,23 ± 0,83	0,85
Escalas funcionais					
Função física	-0,34 ± 0,61	0,06 ± 0,75	0,02 ± 0,82	-0,07 ± 0,74	0,33
Desempenho de papéis	0,1 ± 0,9	-0,08 ± 1,01	0,42 ± 1,48	0,15 ± 1,16	0,51
Função emocional	-0,17 ± 0,84	0,36 ± 0,64	0,11 ± 0,61	0,11 ± 0,71	0,16
Função cognitiva	-0,2 ± 0,58	0,25 ± 0,72	-0,21 ± 0,82	-0,04 ± 0,73	0,17
Função social	0,13 ± 0,85	0,15 ± 0,53	0,45 ± 1,26	0,25 ± 0,92	0,61
Escalas de sintomas					
Fadiga	0,07 ± 1,02	-0,03 ± 0,73	0,19 ± 1,03	0,08 ± 0,91	0,82
Náusea e Vômito	0,54 ± 0,8	-0,58 ± 1,36	0,29 ± 0,6	0,06 ± 1,07	0,01
Dor	-0,45 ± 0,94	-0,27 ± 0,66	-0,08 ± 0,78	-0,25 ± 0,79	0,5
Dispnéia	0,13 ± 1,52	0,33 ± 1,07	0,11 ± 0,72	0,19 ± 1,1	0,85
Insônia	-0,61 ± 1,13	-0,45 ± 0,79	0,37 ± 1,27	-0,21 ± 1,14	0,05
Perda de Apetite	0,09 ± 1,29	0 ± 0,97	0,08 ± 0,81	0,06 ± 1	0,97
Constipação	0,17 ± 1,06	-0,29 ± 0,74	0,22 ± 1,22	0,03 ± 1,02	0,36
Diarréia	0,22 ± 1,36	0,19 ± 0,71	-0,19 ± 1,62	0,07 ± 1,27	0,66
Dificuldade financeira	-0,17 ± 1,12	-0,07 ± 0,27	0 ± 0,43	-0,08 ± 0,68 (n=38)	0,84
EORTC - QLQ-BR23					
Escalas funcionais					
Imagem corporal	-0,14 ± 0,46	0,02 ± 0,38	0,17 ± 0,66	0,02 ± 0,51	0,34
Função sexual	-0,38 ± 1,16	0,05 ± 0,4	-0,09 ± 0,35	-0,13 ± 0,71	0,31
Satisfação sexual	-0,22 ± 0,49 (n=5)	-0,47 ± 0,59 (n=7)	0 ± 0 (n=3)	-0,29 ± 0,51 (n=15)	0,4
Perspectivas futuras	-0,14 ± 0,84	-0,06 ± 0,5	-0,1 ± 1,33	-0,11 ± 0,91 (n=38)	0,97
Escalas de sintomas					
Efeitos adversos da terapia sistêmica	0,24 ± 0,75	-0,13 ± 0,99	0,48 ± 0,92	0,19 ± 0,91	0,21
Sintomas na mama	0,34 ± 1,68	0,4 ± 1,02	0,69 ± 1,59	0,48 ± 1,42	0,8
Sintomas nos braços	-0,29 ± 0,71	-0,07 ± 0,67	0,18 ± 1	-0,05 ± 0,81	0,35
Perda dos cabelos	NA ± NA (n=0)	-1,11 ± 1,56 (n=2)	0 ± NA (n=1)	-0,74 ± 1,28 (n=3)	0,67

(1) ANOVA comparando os tamanhos de efeito.

5.5. SINTOMAS LOCAIS RELATADOS PELAS PACIENTES

Os sintomas locais da mama, relatados pelas pacientes durante o período de acompanhamento, foram em ordem decrescente de frequência: prurido (36/ 90%), ardência ou queimação (33/ 82,5%), pontadas / fsgadas / ferroadas dentro da mama (29/ 72,5%), dor (27/ 67,5%) e aumento de sensibilidade (23/ 57,5%) (Tabela 18). Com relação à data de início de cada sintoma, observa-se que prurido, ardência e sensibilidade surgem em uma fase mais tardia (com medianas de tempo para o início de 15, 27 e 21 dias, respectivamente), principalmente a ardência, quando as pacientes já receberam várias sessões de radioterapia. Nota-se que as pacientes do grupo Intervenção permaneceram por mais dias com prurido, em comparação com os grupos controle (com significância limítrofe: $p=0,05$).

Tabela 18 – Sintomas relatados pelas pacientes de acordo com a frequência, duração (em mediana de dias) e tempo até o primeiro relato do sintoma. Passos – MG, Brasil, 2018.

Sintomas	Intervenção (nano com vit E) (n=12)	Controle 1 (sem nano/sem vit E) (n=14)	Controle 2 (com nano/sem vit E) (n=14)	Total (n=40)	Valor- p
Dor	9/12 (75%)	8/14 (57,1%)	10/14 (71,4%)	27/40 (67,5%)	0,69 ¹
Dias de dor; mediana [IIQ]	1,5 [0,8 - 5,8] (n=12)	1,5 [0 - 7,5] (n=14)	3,5 [0,2 - 17,5] (n=14)	2 [0 - 11,5] (n=40)	0,52 ²
Prurido	12/12 (100%)	13/14 (92,9%)	11/14 (78,6%)	36/40 (90%)	0,30 ¹
Dias de prurido; mediana [IIQ]	21,5 [15,2 - 29,5] (n=12)	11 [7,2 - 15,5] (n=14)	10,5 [1,2 - 17,5] (n=14)	13 [6,8 - 21] (n=40)	0,05 ²
Ardência / queimação	9/12 (75%)	13/14 (92,9%)	11/14 (78,6%)	33/40 (82,5%)	0,58 ¹
Dias de ardência; mediana [IIQ]	7 [2,2 - 13,2] (n=12)	10 [5,8 - 15,8] (n=14)	10,5 [2,2 - 14,5] (n=14)	9,5 [3 - 15] (n=40)	0,55 ²
Sensibilidade	5/12 (41,7%)	8/14 (57,1%)	10/14 (71,4%)	23/40 (57,5%)	0,35 ¹
Dias de sensibilidade; mediana [IIQ]	0 [0 - 6,2] (n=12)	1 [0 - 4] (n=14)	1 [0 - 8] (n=13)	1 [0 - 6] (n=39)	0,59 ²
Pontadas	10/12 (83,3%)	11/14 (78,6%)	8/14 (57,1%)	29/40 (72,5%)	0,37 ¹
Dias de pontadas; mediana [IIQ]	13,5 [5 - 22,2] (n=12)	4,5 [1 - 17] (n=14)	1 [0 - 25,2] (n=14)	5 [0 - 22,2] (n=40)	0,39 ²
Tempo até primeiro relato do sintoma					
Dor	4 [0 - 22] (n=9)	22 [4,5 - 37,8] (n=8)	1,5 [0 - 11,5] (n=10)	6 [0 - 25,5] (n=27)	0,31 ²
Prurido	16,5 [13,8 - 29,8] (n=12)	28 [7 - 32] (n=13)	12 [5,5 - 15] (n=11)	15 [10 - 29,2] (n=36)	0,15 ²
Ardência / queimação	25 [9 - 32] (n=9)	28 [23 - 30] (n=13)	27 [22 - 31,5] (n=11)	27 [20 - 32] (n=33)	0,67 ²
Sensibilidade	25 [19 - 28] (n=5)	24 [14,2 - 27,2] (n=8)	19,5 [17,2 - 25,8] (n=10)	21 [16 - 27,5] (n=23)	0,67 ²
Pontadas	3 [0 - 10,2] (n=10)	13 [6,5 - 26,5] (n=11)	14 [0 - 25] (n=8)	11 [0 - 24] (n=29)	0,34 ²

(1) Teste exato de Fisher

(2) Kruskal-Wallis

5.6. TEMPERATURA DAS MAMAS

Para a análise das alterações das temperaturas, os valores diários médios de cada região da mama (frontal, lateral e inframamária), obtidos para a mama irradiada e para a mama saudável de todas as pacientes, foram calculados e apresentados nos três gráficos a seguir (Figuras 25, 26 e 27). Os resultados mostram que as temperaturas da mama irradiada e da mama saudável são diferentes entre si, em todas as regiões avaliadas, com uma tendência de redução da temperatura da mama saudável e aumento da temperatura da mama irradiada ao longo das sessões de radioterapia. Na região frontal, a diferença nas temperaturas de ambas ocorre desde o início do tratamento, aumentando ao longo do tempo (Figura 25). Já para as regiões lateral e inframamária, as diferenças começam a aparecer nos dias 7 e 5, respectivamente (Figuras 26 e 27).

Figura 25 - Temperaturas médias da região frontal da mama irradiada e da mama saudável estimadas para a amostra total, ao longo do seguimento. Passos – MG, Brasil, 2018.

Figura 26 - Temperaturas médias da região lateral da mama irradiada e da mama saudável estimadas para a amostra total, ao longo do seguimento. Passos – MG, Brasil, 2018.

Figura 27 - Temperaturas médias da região inframamária da mama irradiada e da mama saudável estimadas para a amostra total, ao longo do seguimento. Passos – MG, Brasil, 2018.

Na Figura 28, pode-se observar que não houve diferenças na distribuição das temperaturas das mamas irradiadas e das mamas saudáveis entre as pacientes dos três grupos do estudo ao longo do tratamento. Tal achado também está demonstrado na tabela 19, que apresenta o resumo dos resultados dos testes de hipóteses sequenciais para o modelo de efeitos mistos, para comparar as temperaturas das duas mamas ao longo dos dias, por grupo e controlado pelo grau de radiodermatite. Em geral, não há evidência de associação das temperaturas com

o grau de radiodermatite (graus 1, 2 ou 3) ou com o grupo do estudo (Intervenção, Controle 1 ou Controle 2). As interações entre “grupo de estudo x dias de tratamento”, “grupo de estudo x ambas as mamas”, e “grupo x dia x mama” também não foram significativas. As temperaturas apresentaram diferença estatística significativa somente por dia e pela mama, avaliados isoladamente e também na interação “dia x mama” (aumento na mama irradiada e redução na mama saudável no decorrer do tratamento), para as três regiões avaliadas (Tabela 19).

Figura 28 - Temperaturas médias diárias das três regiões da mama irradiada e da mama saudável estimadas para os três grupos do estudo, ao longo do seguimento. Passos – MG, Brasil, 2018.

Tabela 19 - Testes de hipóteses sequenciais para os modelos de efeitos mistos, comparando a distribuição das temperaturas das diferentes regiões das duas mamas ao longo dos dias de tratamento, por grupo de estudo e grau de radiodermatite. Passos – MG, Brasil, 2018.

Região da mama	Efeito	Valor-p
Frontal	Grupo	0,78
	Dia	0,02
	Mama	<.001
	Radiodermatite	0,79
	Grupo:Dia	0,73
	Grupo:Mama	0,37
	Dia:Mama	<.001
	Grupo:Dia:Mama	0,9
Lateral	Grupo	0,71
	Dia	0,03
	Mama	<.001
	Radiodermatite	0,61
	Grupo:Dia	0,45
	Grupo:Mama	0,97
	Dia:Mama	<.001
	Grupo:Dia:Mama	0,43
Inframamária	Grupo	0,69
	Dia	<.001
	Mama	<.001
	Radiodermatite	0,79
	Grupo:Dia	0,29
	Grupo:Mama	0,43
	Dia:Mama	<.001
	Grupo:Dia:Mama	0,23

5.7. AVALIAÇÃO DO CREME PELAS PACIENTES

As notas atribuídas ao creme pelas pacientes ao final da 10^a, 20^a e 30^a sessões de radioterapia estão distribuídas na Tabela 20, discriminadas pelos valores médios para cada grupo do estudo. As pacientes que realizaram somente 25 sessões de radioterapia (sem *boost*) não apresentam nota à 30^a sessão. Observa-se que a menor nota geral foi 8,5 e a maior 10. A distribuição das notas não apresentou diferença entre os três grupos do estudo (Tabela 20), sendo o creme bem avaliado por todas as pacientes.

Tabela 20 – Notas atribuídas ao creme pelas pacientes ao longo das sessões de radioterapia. Passos – MG, Brasil, 2018.

Nota/sessão	Grupo	N	Nota média	Desvio-padrão	Nota mínima	Nota máxima	Valor-p ¹
10 ^a sessão	Intervenção	12	9,58	0,79	8	10	0,7
	Controle 1	14	9,86	0,36	9	10	
	Controle 2	14	9,79	0,42	9	10	
20 ^a sessão	Intervenção	12	9,71	0,62	8	10	1
	Controle 1	14	9,68	0,54	8,5	10	
	Controle 2	14	9,64	0,63	8	10	
30 ^a sessão	Intervenção	8	9,62	0,74	8	10	0,61
	Controle 1	9	9,39	0,78	8	10	
	Controle 2	9	9,67	0,71	8	10	
Nota final	Intervenção	12	9,75	0,45	9	10	0,51
	Controle 1	14	9,71	0,64	8	10	
	Controle 2	14	9,86	0,53	8	10	

(1) Kruskal-Wallis

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O presente estudo, cujo objetivo principal foi avaliar o efeito potencial da aplicação tópica de um creme contendo nanopartículas lipídicas com vitamina E para a prevenção de radiodermatite em mulheres com câncer de mama, analisou um problema relevante no cotidiano das pacientes submetidas à radioterapia, bem como dos profissionais que atuam em oncologia. Ao mesmo tempo, trata-se de um tema ainda tão inconclusivo na literatura internacional e pouco estudado na ciência brasileira. Envolvendo temáticas extremamente atuais como a nanotecnologia, a termografia e o uso de antioxidantes tópicos, esta investigação foi além da dimensão exata de avaliação do efeito potencial de um produto, ao apresentar também a percepção subjetiva das pacientes por meio do relato dos sintomas por elas apresentados e da avaliação de sua qualidade de vida relacionada à saúde, desfecho cada vez mais utilizado e determinante nas decisões terapêuticas também em oncologia.

Utilizando um antioxidante nanoencapsulado já comercializado, incorporado em um creme base, cujas análises experimentais *in vitro* e *ex-vivo* realizadas nos permitiram conhecer melhor seu comportamento na aplicação tópica, este estudo possibilitou-nos identificar potenciais efeitos clínicos da vitamina E na proteção cutânea à radioterapia, ainda que inicialmente por tratar-se de um piloto. Observou-se uma tendência para potencial efeito protetor do creme com nanopartículas contendo vitamina E no que concerne ao tempo para aparecimento da radiodermatite nas pacientes que não receberam a dose de *boost* e ocorrência de eritema leve inframamário. Todas as pacientes da amostra apresentaram radiodermatites em algum grau, e não houve diferenças significativas entre os grupos do estudo no que concerne ao grau de radiodermatite, QVRS e temperaturas das mamas. Os dados aqui encontrados permitiram subsidiar o cálculo amostral para um ensaio clínico definitivo, que deverá ser composto de aproximadamente 108 pacientes, para evidenciar as hipóteses levantadas neste estudo piloto.

Buscando respostas que nos apontassem resultados seguros e replicáveis, o protocolo desta pesquisa foi cuidadosamente elaborado, desde as primeiras etapas de idealização e concepção de sua proposta. Da busca por uma matéria-prima adequada que possuísse a vitamina E nanoencapsulada para a incorporação em um

creme base até a sua aplicação clínica segura nas pacientes submetidas à radioterapia, diversas etapas foram realizadas em fase experimental, conforme descritas no capítulo de Métodos desta tese, reafirmando a garantia da segurança de seu uso tópico.

A despeito de se utilizar matéria-prima já testada em estudos de fase 1 e já liberada para uso em dermocosmética e de sua incorporação em um creme base manipulado com propriedades de hidratação (o que já é habitualmente utilizado por pacientes que fazem radioterapia), os testes laboratoriais realizados ajudaram na elucidação do efeito e segurança da administração da vitamina E na pele íntegra em alguns aspectos. Dentre esses, a análise de perda de água transepidérmica realizada com o produto final foi imprescindível para assegurar o efeito de não oclusão / barreira permanente na camada córnea da epiderme, principalmente pela presença da vaselina na formulação do creme base e da dimeticona nas CLNs, os quais poderiam provocar efeito bolus da radioterapia. Esse era um dos principais questionamentos e preocupações das pesquisadoras. Apesar dos cremes causarem queda de aproximadamente 70% na perda de água transepidérmica (oclusividade), o risco de oclusão permanente foi descartado ao se detectar que a remoção dos cremes por meio da limpeza ou da fricção recuperava o nível basal dessa perda na pele de porco usada como modelo experimental, em poucos minutos. O significado prático desse resultado implicava no seguimento do protocolo de limpeza e remoção obrigatória do creme antes das sessões de radioterapia, pelas pacientes, conforme importante aspecto do estudo.

Atualmente, alguns autores (Brown, Pinnix, 2018; Baumann, et al., 2018) afirmam que o risco de “efeito bolus” causado por agentes tópicos em radioterapia está presente somente em aplicações com espessura superior a 3 mm, aumentando a dose de radiação ionizante de alta energia de 2 a 5%. No entanto, aplicações com grandes quantidades de produto são raras na clínica. Ademais, as pacientes que participaram deste estudo piloto foram orientadas com relação à aplicação de uma fina camada do creme na pele, desde o primeiro encontro com a pesquisadora principal, e a removerem o produto com água e sabonete neutro sempre antes das sessões de radioterapia; orientações que eram reforçadas em todas as reavaliações, durante o preenchimento do checklist do protocolo. Pode-se inferir, então, que os cremes aqui utilizados, mesmo possuindo componentes oclusivos, não representariam risco para as pacientes.

Adicionalmente, a estabilidade dos CLNs foi verificada na formulação final por meio da medida do tamanho das nanopartículas. Procurou-se obter uniformidade na consistência e viscosidade dos cremes utilizados, contribuindo para o duplo cegamento dos três tratamentos, para pacientes e pesquisadores, evitando diversos tipos de vieses na execução do projeto.

Para a fase clínica do estudo, o rigor na randomização por programa informatizado, na ocultação da alocação e cegamento dos participantes e dos pesquisadores, assim como na seleção de critérios de inclusão e exclusão bem definidos, garantiu, dentre outros aspectos, a adequada alocação das pacientes, o que foi demonstrado na homogênea distribuição das características sócio-demográficas e clínicas das mulheres incluídas nos três diferentes grupos do ensaio clínico piloto, viabilizando análise mais fidedigna dos desfechos propostos. Além disso, o rigoroso seguimento das pacientes, com reavaliações três vezes por semana, sempre pela mesma pesquisadora principal e pelo mesmo médico radioterapeuta (com duplo-cegamento), minimizou possíveis ocorrências de vieses de informação/aferição e possibilitou a rápida identificação de reações agudas na pele.

Diante dos diversos desfechos aqui analisados para responder aos objetivos deste estudo piloto, optou-se por sistematizar a apresentação deste Capítulo - Discussão - conforme a sequência adotada no capítulo anterior: Incidência e características das radiodermatites, Qualidade de Vida Relacionada à Saúde e Sintomas relatados pelas pacientes, e Temperatura das mamas por meio de Termografia, finalizando-a com as contribuições, limitações e recomendações do estudo.

6.1. INCIDÊNCIA, CARACTERÍSTICAS, CLASSIFICAÇÃO (GRAU) E TEMPO ATÉ O APARECIMENTO DA RADIODERMATITE

Sumarizando os resultados referentes aos desfechos principais desta pesquisa, não se pode afirmar, ao nível de significância de 5%, que a incidência e a gravidade das radiodermatites apresentadas pelas mulheres ao longo da radioterapia foram diferentes entre os três grupos do estudo (Intervenção, Controle 1 e Controle 2). Todas as pacientes da amostra apresentaram radiodermatites em

algum grau, totalizando incidência de 100%. Alguns achados significativos direcionam para um potencial efeito protetor do creme contendo nanopartículas com vitamina E, referentes ao tempo até o aparecimento das reações na pele e à localização e frequência de algumas características específicas das radiodermatites.

As reações de pele constituem-se um dos efeitos adversos mais comuns à radioterapia e variam de um eritema leve à ulceração e necrose (estas mais raras), conforme direcionam as escalas de classificação da RTOG e CTCAE utilizadas neste estudo e também reportadas na maior parte daqueles disponíveis na literatura (Huang et al., 2015; Sharp et al., 2011). Os dados sobre incidência de radiodermatites disponíveis são um pouco variáveis, mas a maioria dos estudos a reportam entre 90 e 100%, o que talvez possa ser atribuído às definições inconsistentes destas reações assim como aos diferentes parâmetros utilizados para a sua classificação, como o eritema, as descamações seca e úmida e a hiperpigmentação.

Com relação às características específicas de cada grau de radiodermatite apresentado pelas pacientes, bem como à região da mama acometida por cada uma delas, observou-se que as pacientes do grupo Intervenção apresentaram frequência significativamente menor de eritema leve na região inframámaria ($p=0,04$). Com não-significância tangencial ($p=0,06$), observaram-se também: frequência menor de eritema leve em região de quadrante superior interno (QSI) nas pacientes do grupo Intervenção em comparação com aquelas dos grupos Controle e também diferença na presença da descamação seca na região da fossa supraclavicular (FSC), onde nenhuma paciente do grupo Intervenção apresentou esse evento, enquanto quatro pacientes dos grupos Controle o apresentaram (principalmente do Controle 2 – 75%). Esses dados reforçam a tendência do direcionamento para o potencial efeito protetor do creme com nanopartículas com vitamina E.

A despeito do desenvolvimento e avanços observados na área da radioterapia nos últimos anos, com o emprego de técnicas cada vez mais precisas na intenção de preservar os tecidos saudáveis da região irradiada, os efeitos tóxicos ainda são observados com bastante frequência (Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Pignol, Olivotto, Rakovitch, 2008; Ryan, 2012; Salvo et al., 2010; Warnock, Lee, 2014). Apesar de poucos serem os estudos da literatura com objetivo específico de avaliação de incidência, os ensaios clínicos e as revisões sistemáticas sobre o tema apontam frequências de aproximadamente

95% de radiodermatites em pacientes tratados com radioterapia externa (teleterapia) para câncer de mama (Chan, Larsen, Chan, 2012; DeHaven, 2014; Harper et al., 2004; Lee et al., 2017; Leventhal, Young, 2017; Ryan, 2012; Salvo et al., 2010; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Sharp et al., 2011; Sundaresan et al., 2015). Recente coorte prospectiva realizada pela pesquisadora principal deste estudo e colaboradores no Serviço de Radioterapia do HRC, com o objetivo de verificar a incidência e grau das radiodermatites pela escala RTOG em 43 pacientes com câncer de mama (26) e de cabeça e pescoço (17), durante o período de agosto a dezembro de 2017, também encontrou incidência de 100%. Quanto à classificação dessas reações, detectou-se que os graus 2 e 3 possuíam risco de ocorrência significativamente menor do que o grau 1 para a amostra total ($RR < 1$; $p < 0,001$). Especificamente para o câncer de mama, a maioria das pacientes apresentou radiodermatites em grau 1 (61%), com 31% em grau 2 e 8% em grau 3, apesar da inclusão das mulheres com mastectomia total. Esses dados são comparáveis à literatura que aponta uma maior incidência de radiodermatites grau 1 em pacientes submetidas à teleterapia para câncer de mama em comparação com os graus mais graves (Borm et al., 2018; Pastore et al., 2016; Pires, Segreto, Segreto, 2008). No presente estudo, a maioria das pacientes permaneceu com radiodermatites em grau 1, principalmente as do grupo Intervenção (58,3%). Embora sem significância estatística, observou-se que as radiodermatites graus 2 e 3 foram mais frequentes em ambos os grupos Controle, na análise geral e na estratificada por número de sessões.

Para a comparação dos dados de incidência aqui reportados com dados da literatura, faz-se necessário que esta seja realizada com pacientes de centros de radioterapia que utilizam técnicas similares de teleterapia, já que é sabido haver diferenças na toxicidade de acordo com as diferentes técnicas, como IMRT, radioterapia conformacional 3D e 2D, entre outras. Outros aspectos também importantes a serem observados referem-se ao esquema de fracionamento da dose empregado que, em nosso estudo, foi de 2 Gy por dia; e os protocolos de prevenção utilizados.

Investigando a toxicidade cutânea de acordo com a escala CTCAE v. 4.03 em 255 mulheres alemãs submetidas à radioterapia conformacional 3D pós cirurgia conservadora para câncer de mama, com parâmetros e protocolos de radioterapia parecidos aos empregados no presente estudo, porém sem mencionar o protocolo

de prevenção de radiodermatites seguido pelas pacientes, Borm et al. (2018) também identificaram incidência de 100% de radiodermatites, com grau 1 em 108 casos (43%), grau 2 em 142 casos (56%) e grau 3 em 5 casos (2%). Nota-se que a frequência de reações grau 2 encontrada no estudo alemão foi superior à observada em todos os grupos do presente estudo, enquanto as de grau 3 foram mais baixas. A descamação úmida foi observada por Borm et al. (2018) em 59 mulheres (23%), com proporção parecida à observada nas pacientes do grupo Intervenção deste estudo (incidência de 25% de descamação úmida no Intervenção x 43% no Controle 1 x 21% no Controle 2). Chen et al. (2010) também encontraram frequência de descamação úmida de 23% em 158 mulheres submetidas à radioterapia conformacional 3D para câncer de mama.

Nesse mesmo cenário, analisando prospectivamente 140 pacientes pós-operadas que receberam doses de 50 Gy na mama e 10 Gy de *Boost* por radioterapia conformacional trimidimensional, estudo italiano (Pastore et al., 2016) encontrou incidência geral de radiodermatites parecida com os resultados aqui obtidos, pela escala RTOG, com 99% das pacientes apresentando algum grau de reação. A distribuição entre os graus seguiu perfil parecido com o da amostra de Borm et al. (2018), com 31% de reações em grau 1, 60% em grau 2 e apenas 8% em grau 3, diferindo de nossa amostra que apresentou mais dermatites em grau 3 e menos em grau 2.

Outros autores mencionam que 85-87% dos pacientes sob radioterapia experienciam reações de pele de moderada a grave intensidade e, desses, 10-15% progridem para descamação úmida (Glover, Harmer, 2014; Hornsby, Fletcher, Blyth, 2005). Em coorte que acompanhou 101 mulheres submetidas à radioterapia para câncer de mama, sem considerar a terapia tópica utilizada para prevenção, Huang et al. (2015) encontraram incidências de 4% grau 0, 45% grau 1, 43% grau 2, 7% grau 3 e 1% grau 4 pela escala RTOG. Avaliando as mesmas pacientes pela escala CTCAE versão 4.0, os autores encontraram incidências de 4%, 44%, 41%, 12% e 0% respectivamente para os graus 0, 1, 2, 3 e 4.

O grau 3 das radiodermatites é caracterizado por presença de dermatite úmida além das pregas cutâneas e foi o mais grave identificado em nossa amostra. A dermatite úmida, restrita (grau 2) ou não (grau 3) à prega cutânea foi mais incidente na região inframamária das pacientes, corroborando outros estudos que também apontam predominância de grau 3 nessa região e na axilar, por serem

áreas de dobra de pele, com fricção constante e maior umidade (Pires, Segreto, Segreto, 2008; Censabella et al, 2017; Kole, Kole, Moran, 2017; Meghrajani et al, 2013; McQuestion, 2011; Salvo et al, 2010; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Warnock, Lee, 2014), ou seja, com maior tendência de associação com as dermatites associadas à umidade, neste caso, intertriginosa. Portanto, mulheres obesas e com mamas volumosas possuem maior incidência dessas lesões (Harper et al, 2004; Kole, Kole, Moran, 2017; Ratos, Jenko, Oblak, 2018). Kole, Kole e Moran (2017) acrescentam ainda o grau de fricção, pela movimentação fisiológica, e a tendência à transpiração como contribuintes para as reações de pele à radioterapia em mulheres com câncer de mama. Os resultados do presente estudo apontaram um potencial efeito benéfico da vitamina E nanoencapsulada com relação à menor incidência de eritema leve na região inframamária.

Em grande parte das situações em que as reações de grau 3 ocorrem, a radioterapia é interrompida por alguns dias até que a pele se restabeleça e a paciente possa retomar o tratamento, o que pode ser prejudicial para o controle local do tumor (Andrade et al., 2012; Azam et al., 2017; Leventhal, Young, 2017; McQuestion, 2011; Ryan, 2012; Warnock, Lee, 2014). Apenas cinco pacientes de nossa amostra tiveram a radioterapia interrompida, sendo a maior parte delas (quatro) do Grupo Controle 1, e apenas uma do Grupo Intervenção ($p=0,06$). O principal motivo das interrupções foi a presença da dermatite úmida durante o tratamento e a duração média da interrupção foi superior ($12,5/DP \pm 5,2$ dias) para o Grupo Controle 1 comparativamente aos nove dias necessários para a paciente do Grupo Intervenção.

Ao acompanharem e compararem pacientes que tiveram suas frações de radioterapia interrompidas e as que não apresentaram interrupções, Oraby et al. (2017) demonstraram que as interrupções reduziram as taxas de controle locorregional do tumor, confirmando um efeito prejudicial do “gap” não programado durante o tratamento. Os autores recomendam que, caso as interrupções sejam inevitáveis, elas não devem ser prolongadas por mais de dois dias, pois afetam o resultado do tratamento. Bese, Sut e Ober (2005) e Bese et al. (2007) também afirmam que interrupções na radioterapia adjuvante pós-operatória para câncer de mama com duração maior que uma semana afetam os resultados do tratamento. Portanto, produtos tópicos e/ou medidas profiláticas que reduzam a ocorrência de radiodermatites em grau 3 (como potencialmente, apresentou-se o creme contendo

nanopartículas com vitamina E - $p=0,06$ – e, até mesmo, o creme com nanopartículas sem vitamina E) contribuirão para a redução das interrupções no tratamento de radioterapia devidas às graves reações de pele, o que, consequentemente, contribuirá para a redução de potenciais falhas nas taxas de controle regional do câncer.

Na avaliação do desfecho primário neste estudo piloto, considerou-se radiodermatite grau 1 qualquer alteração aguda na coloração/pigmentação da pele na região irradiada, sendo esta caracterizada por eritema e/ou hiperpigmentação cutânea. A despeito de não mencionarem a hiperpigmentação dentro das características avaliadas nas escalas de classificação aqui utilizadas, esta reação foi incluída na avaliação de nosso desfecho pois trata-se de uma alteração cutânea comum na região irradiada que, inclusive, é bastante mencionada nos relatos sobre a fisiopatologia e apresentação das radiodermatites, pela ação da radioterapia sobre os melanócitos (Kole, Kole, Moran, 2017; Seité, Bensadoun, Mazer, 2017; Warnock, Lee, 2014). Além disso, pessoas com pele negra apresentam a reação, em sua maioria, como um escurecimento no campo irradiado (Glover, Harmer, 2014).

A literatura refere a hiperpigmentação como um evento tecidual que pode aparecer tanto na fase inicial da resposta aguda à radiação ionizante quanto no período pós-inflamatório tardio (Vano-Galvan, et al., 2013; Ryan, 2012; Bray et al, 2016). Davis e Callender (2010) descrevem-na como o “aumento no depósito de melanina ou dispersão irregular deste pigmento produzido pelos melanócitos”, células presentes na camada basal da epiderme. Quando a hiperpigmentação está presente na derme, é indicador de dano nos queratinócitos basais com secreção de grandes quantidades de melanina que, posteriormente, é fagocitada por macrófagos chamados distintivamente de melanófagos, encontrados na derme papilar, dando um aspecto cinza azulado à pele (Davis, Callender, 2010).

Na inflamação aguda, a hiperpigmentação é mediada por substâncias secretadas pelas células polimorfonucleares do sistema imunológico como a histamina e os eicosanóides, dentre os quais os leucotrienos (LT-C4, LT-D4), as prostaglandinas (E2, D2, F2 α) e o tromboxano-A2, devido ao seu efeito potencializador da tirosinase, enzima necessária para a síntese da melanina e amadurecimento do melanosomo (organela onde ocorre a síntese, armazenamento e transporte da melanina) no interior dos melanócitos (Uyen, Nguyen, Kim, 2008; Davis, Callender, 2010; Yamaguchi, Hearing, 2009). Adicionalmente, a participação

do Óxido Nítrico, liberado pelas células endoteliais (vasos sanguíneos) no início da inflamação, tem um efeito relaxante nas células do músculo liso vascular que causa a vasodilatação e cumpre um importante papel no estímulo da melanogênese, correlacionando o eritema decorrente com a hiperpigmentação da pele (Yamaguchi, Hearing, 2009).

A resposta da pele aos raios UV, amplamente estudada, dá-nos também indícios do que pode acontecer em resposta à radiação ionizante. Sob estímulo dos raios UVB e UVA, os mediadores que favorecem a melanogênese aumentam, fazendo com que os melanossomos, que são transportados dos melanócitos para os queratinócitos, se concentrem especificamente acima da região do núcleo celular dos queratinócitos e nas camadas mais externas da epiderme, aumentando a pigmentação da pele como resposta protetora aos efeitos prejudiciais da radiação sobre o material genético das células basais epidermais (Yamaguchi, Hearing, 2009).

Vano-Galván, et al. (2013) reportaram evidências histopatológicas de dano tecidual subclínico (sem sintomas clínicos) no 15º dia de tratamento radioterápico, 15 dias antes do aparecimento dos primeiros sinais clínicos como eritema leve, com evidências microscópicas de melanófagos. Os autores realizaram análise não invasiva da pele de seis mulheres com câncer de mama estadio IA/IB, com idade média de 55 (45-80) anos, submetidas à radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora ou mastectomia, com dose média total de 50 Gy, 2 Gy por dia, durante cinco semanas (25 sessões); 80% das pacientes receberam *Boost* com 60 Gy. A metodologia utilizada consistiu em avaliação clínica, registro fotográfico, dermatoscopia e captura de imagens por microscopia confocal infravermelha de reflectância (RCM - sigla em inglês). Os resultados da análise da evolução da pele em resposta à radiação ionizante revelaram a espongiose (edema intercelular) e a infiltração intercelular de células inflamatórias e sanguíneas, na camada espinhosa-granulosa da epiderme, e o infiltrado inflamatório na junção dermo-epidermal da derme como primeiros eventos teciduais (15º dia). No 30º dia, evidenciaram presença de melanófagos, desarranjo arquitetural epidérmico, deformação das papilas dérmicas, as quais adquiriram morfologia serrilhada, e disposição linear celular com polarização nuclear (comum em reações inflamatórias e processos de reparação). Já no 45º dia, encontraram marcada hiperpigmentação da camada basal com presença de melanófagos e células dendríticas ativadas (células de defesa

epidermal), além de acantose epidermal (hipertrofia da camada espinhosa) (Vano-Galván et al., 2013), demonstrando que o processo inflamatório desencadeado pelo efeito da radiação ionizante pode não só gerar os eventos clássicos característicos (eritema, edema), mas também mudanças estruturais como espessamento epidermal e mudança na pigmentação, como resposta adaptativa protetora.

Embora apontada como reação de pele à radioterapia e descrita entre os efeitos cutâneos tardios/crônicos, a hiperpigmentação na fase aguda não é claramente estabelecida como característica incluída nos estudos de avaliação de radiodermatites agudas que, em sua maioria, utiliza as escalas mencionadas anteriormente (considerando, talvez, apenas o eritema como alteração da coloração da pele). Tal fato poderia explicar a incidência aqui apontada de 100%, na qual foram incluídas ambas as alterações cutâneas – eritema e/ou hiperpigmentação – na comparação com outros dados de incidência de 90 a 95% da literatura que não esclarecem detalhadamente quais alterações de coloração foram avaliadas, inferindo-se que somente o eritema foi considerado. Utilizando a escala CTCAE v.4.0, Lee et al. (2017) encontraram incidência de 97,3% de radiodermatites em 111 pacientes submetidas à radioterapia para câncer de mama. Esses autores também criticaram a ausência da hiperpigmentação na escala CTCAE e observaram incidência de 91% dessa característica nas pacientes, sendo aquela que mais frequentemente provocou desconforto, enquanto o eritema foi observado em 88,3%. Em nossa amostra, a hiperpigmentação leve foi observada em 75% das pacientes e o eritema leve em 85%.

Objetivando testar a adequação no uso clínico de dois instrumentos de avaliação de radiodermatites – RTOG e *World Health Organisation Criteria* (WHO) - Sharp et al. (2011) concluíram que a experiência clínica não garante avaliações sólidas e precisas por meio desses critérios. Esses autores apontam que os instrumentos de avaliação são usados para fornecer consistência na graduação das características cuja avaliação, no entanto, permanece subjetiva, o que também é salientado por Huang et al. (2015). Segundo a recomendação de Sharp et al. (2011), uma das estratégias para minimizar tal subjetividade é o teste de concordância interobservadores do instrumento de avaliação, realizado no presente estudo, para a avaliação do desfecho de todas as pacientes incluídas na amostra utilizando as Escalas RTOG e CTCAE, entre a pesquisadora principal e o médico radioterapeuta. Obteve-se concordância total (100%) entre as avaliações realizadas por ambos,

inclusive para a inclusão da hiperpigmentação como característica do grau 1. Ademais, e ainda corroborando as observações de Sharp et al. (2011), decidiu-se incluir a medida biofísica da termografia para avaliação da temperatura da região irradiada, além da graduação por meio das escalas RTOG e CTCAE.

Buscando analisar a correlação entre três escalas de classificação de radiodermatites avaliadas pelo clínico – RTOG, CTCAE v.4.0 e WHO – com alterações biofísicas da pele (fluxo sanguíneo, pigmentação, hidratação e pH) e sintomas relatados (dor, prurido, calor local e aperto), Huang et al. (2015) conduziram uma coorte com 101 pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia. Os autores identificaram que os três critérios de graduação (especialmente RTOG e CTCAE) mostraram uma forte correlação com as medidas de fluxo sanguíneo cutâneo e correlação moderada com mudanças na pigmentação da pele, mas correlacionaram-se pouco com as demais medidas biofísicas e com os sintomas relatados pelas pacientes.

Uma crítica que alguns autores fazem à escala RTOG, e que também poderia ser estendida à CTCAE, é que o eritema intenso e a descamação úmida restrita à prega cutânea são ambos classificados como grau 2, embora essas alterações na pele não possam ser consideradas como iguais em termos de gravidade do ponto de vista dos pacientes. A escala RTOG foi modificada em alguns estudos, onde o grau 2 dos critérios originais foi subdividido de modo que “eritema brilhante, intenso” foi classificado como 2 ou 2a e “descamação úmida restrita às pregas cutâneas”, como 2.5 ou 2b (Huang et al., 2015). Em nosso estudo, a escala RTOG foi utilizada em sua versão original, com a classificação em graus 1, 2, 3 e 4, optando-se por descrição à parte das características específicas das reações.

Uma limitação adicional das escalas de graduação das radiodermatites, apontada por Huang et al. (2015), é a avaliação da reação apenas pelo ponto de vista dos avaliadores, sem inclusão da medida dos sintomas e percepção dos pacientes. Além de concordar com essa observação, Lee et al. (2017) acrescentam a limitação da ausência da hiperpigmentação na escala CTCAE v4.0, por eles utilizada. Neste estudo, buscou-se preencher essa lacuna, avaliando os principais sintomas reportados pelas pacientes durante a radioterapia – dor, prurido, pontadas, ardência e sensibilidade, além da QVRS, a serem discutidos mais adiante.

Outra lacuna aqui encontrada refere-se à ausência de tradução e validação das escalas utilizadas em nosso meio para a cultura brasileira. Ambas foram

utilizadas por tradução livre e assim são empregadas na prática clínica, urgindo o processo de sua adaptação cultural e validação. Apesar das fragilidades envolvendo o emprego das escalas de graduação aqui mencionadas, trata-se dos instrumentos disponíveis na literatura para o uso em pesquisas e na prática clínica relacionada à avaliação das radiodermatites, e seu uso na avaliação de nosso desfecho foi primordial para a comparação entre os três grupos do estudo. Por meio delas, pôde-se detectar, ainda que sem significância estatística, que as reações cutâneas mais intensas - graus 2 e 3 - foram mais frequentes nos grupos Controle em comparação com o grupo Intervenção, sugerindo potencial efeito protetor da vitamina E que, talvez, possa ser estatisticamente mostrado no futuro ensaio clínico definitivo e/ou em estudos futuros envolvendo amostras maiores de pacientes.

Também apontando um potencial efeito protetor da vitamina E, as pacientes do grupo Intervenção que não receberam a dose de *boost* apresentaram um tempo significativamente maior até o início da radiodermatite grau 1 em comparação com as pacientes dos grupos Controle ($p=0,03$). A média de dias livres de radiodermatite para as pacientes que receberam 25 frações de radioterapia foi de 28,8 dias para aquelas que utilizaram o creme com nanopartículas contendo vitamina E, o que equivale a quatro semanas desde o início das sessões, ou uma dose total recebida de 40Gy. As primeiras reações da pele à radiação podem acontecer horas após a primeira sessão, porém caracterizam-se por eritema leve e transitório. A reação realmente visível, com eritema sustentado, é aparente por volta de 10 a 14 dias após o início do tratamento, provavelmente mediada por citocinas (Hymes, Strom, Fife, 2006). As características dos diferentes graus de radiodermatites surgem em uma sequência cronológica geralmente previsível, com as primeiras manifestações visíveis do eritema leve, devido ao processo inflamatório, após uma a duas semanas do início do tratamento, quando as pacientes já receberam uma dose total entre 10 a 20Gy (Kole, Kole, Moran, 2017; Leventhal, Young, 2017). Portanto, para as pacientes que utilizaram a vitamina E, o início das reações visíveis foi retardado em comparação com a média de tempo referida pela literatura.

6.2. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE – QVRS - E SINTOMAS NA MAMA

Em oncologia, a avaliação da QVRS tem sido um desfecho cada vez mais impactante quando se consideram as decisões terapêuticas, sendo uma medida importante dos resultados dos tratamentos, além da eficácia e segurança. Sua aferição fornece informações clínicas úteis sobre o real impacto do tratamento na sensação de bem estar, satisfação com a vida e felicidade dos pacientes (Cañada et al., 2011) e, por este motivo, foi escolhido como um dos desfechos secundários deste estudo.

Neste estudo foi utilizado o EORTC QLQ-C30 e seu módulo específico para câncer de mama – EORTC QLQ-BR-23, aplicados para as pacientes antes do início da radioterapia e duas semanas após o término da mesma. De maneira geral, não foram observadas mudanças significativas nos escores dos domínios das Escalas de ambos os instrumentos após o tratamento, para os grupos separadamente e para a amostra total.

Embora sem significância estatística, pôde-se observar melhora na Medida Global de Saúde/QV em todos os grupos do estudo (Intervenção e Controles), do momento pré para o momento pós-radioterapia, independentemente do produto tópico utilizado para a prevenção da radiodermatite. Dessa maneira, também se apresentaram os escores para a maioria dos domínios da Escala Funcional do EORTC QLQ C-30. A melhora nesses domínios pode ser atribuída à redução dos sintomas característicos da doença, após o tratamento, como a dor, assim como à redução na ansiedade após o término da radioterapia, que ainda é muito temida por pacientes oncológicos.

Também sem diferenças significativas para a Escala de Sintomas do EORTC-QLQ C-30, observou-se piora na “Dispneia” e melhora na “Dor” após a radioterapia. O domínio “Dificuldades Financeiras” também melhorou após o fim do tratamento. Com relação ao BR-23, observou-se piora na “Satisfação Sexual” e nos “Sintomas da Mama” após a radioterapia para todos os grupos do estudo.

Pela magnitude do tamanho do efeito das medidas antes e depois da radioterapia, notou-se que apenas para o domínio “Náusea e Vômito” do QLQ-C30 houve significância estatística no teste de hipótese ($p=0,01$), entre os três grupos do

estudo, com as pacientes do grupo Controle 1 apresentando redução no sintoma após a radioterapia e as demais, nos outros dois grupos, apresentando aumento. Tal fato pode ser atribuído ao acaso ou talvez por mais pacientes do grupo Controle 1 terem realizado quimioterapia antes da radioterapia, embora esse sintoma não teria sua piora explicada pelo uso tópico do creme com nanopartículas vazias ou com vitamina E. Para a amostra total, apenas para o domínio “Sintomas na mama”, específico do QLQ-BR23, observou-se piora do quadro geral em todos os grupos igualmente, com pequeno tamanho do efeito (0,48).

Em contraste aos resultados aqui encontrados, estudo transversal brasileiro, que objetivou avaliar a QVRS em 121 mulheres com câncer de mama pós-intervenção cirúrgica e utilizando os questionários da EORTC – QLC-C30 e BR-23, identificou níveis de QVRS satisfatórios, porém influenciados negativamente por alguns fatores de tratamento oncológico como a radioterapia. A radioterapia apresentou associação significativa ($p=0,052$) com a Escala de Sintomas do EORTC QLQ-C30 e tangencial ($p=0,06$) com a Escala Funcional do BR-23, indicando pior qualidade de vida entre aquelas que a realizaram (Barbosa et al., 2017).

Visando avaliar o conforto e a qualidade de vida de pacientes com câncer de mama em radioterapia, Pehlivan et al. (2016) aplicaram o EORTC BR-23 em 61 pacientes antes do início e após o fim do tratamento. Os escores médios para a Escala de Sintomas foram 64,6 (DP= 18,4) e 60,8 (DP= 16,3), e 45,9 (DP= 18,3) e 48,9 (DP= 14,3) para a Escala Funcional, respectivamente antes e após a radioterapia, observando-se melhora em ambas, porém sem significância estatística. Os autores concluíram que a radioterapia não afetou o conforto e a qualidade de vida das pacientes, corroborando os achados de nosso estudo no que concerne a esse último desfecho, que também não mostrou alterações significativas nos tamanhos de efeito para os diferentes domínios de QVRS para a amostra total e tampouco entre os grupos do presente estudo.

Estudo indiano (Sharma, Purkayastha, 2017) aplicou o EORTC QLQ C-30 e BR-23 em 60 mulheres mastectomizadas antes (no dia da primeira sessão), durante (na 13ª e na 25ª sessões) e após (3 meses após o término) a radioterapia conformacional 3D na parede torácica (50 Gy em 25 frações). Nele, os autores verificaram que todos os escores das Escalas Funcionais e de Sintomas de ambos os instrumentos foram piores ao final do tratamento (na 25ª sessão), com recuperação após três meses. A média global de QV foi 65,8 ($\pm 13,8$) na 1ª sessão,

32,4 ($\pm 9,3$) na 25ª sessão e 68,2 ($\pm 15,2$), três meses após. Diferentemente do efeito observado em nosso estudo, o único sintoma que apresentou piora significativa entre a primeira e a terceira medidas foi a dor que, segundo os autores, poderia ser explicada pela incidência de 100% de radiodermatites verificada nas pacientes, sendo 45% grau 1, 37% grau 2 e 18% grau 3. Também ao contrário do observado no presente estudo, o domínio “Dificuldades Financeiras” piorou após o tratamento, com aumento no escore da primeira (46,6 $\pm$ 23,1) para a terceira medida (62,2 $\pm$ 50) devido à permanência diária fora de casa para as sessões de radioterapia, segundo suposições dos autores. Salienta-se que, em nosso contexto, as pacientes que moravam em outras cidades geralmente encaminhavam-se ao serviço de Radioterapia por meio de transportes fornecidos pelas Secretarias Municipais de Saúde e recebiam refeições e suporte de um Grupo de Apoio para pacientes do HRC, o que não as onerava financeiramente nesses aspectos. A “Função Sexual” também foi significativamente alterada no estudo de Sharma e Purkayastha (2017), com piora ao final da radioterapia (8,8 na primeira medida x 0,55 na terceira - $p=0,004$), enquanto, em nosso estudo, observou-se piora apenas no domínio “Satisfação Sexual”. Os “Sintomas da Mama” não foram avaliados no estudo indiano.

A qualidade de vida de 173 pacientes espanholas com mais de 65 anos de idade submetidas à radioterapia adjuvante para câncer de mama em estágios iniciais, sem tratamento com quimioterapia, também foi avaliada empregando-se os questionários EORTC QLQ – C30 e BR-23, no primeiro e último dia de radioterapia e também seis semanas após o término das sessões. Em contraste aos nossos achados, pioras significativas foram observadas na Medida Global de Saúde/QV (71,7 no primeiro dia para 66,2 no último dia de radioterapia), na “Função física”, na “Fadiga” e na “Dor” do EORTC QLQ C-30. Para as escalas do BR-23, foram observadas pioras significativas na “Função Sexual”, “Perspectivas Futuras” e “Sintomas na Mama”, entre as medidas realizadas no final e no início da radioterapia (Arraras et al., 2016). O domínio “Sintomas da Mama”, também observado com piora em nosso estudo, obteve escore médio inicial de 13,9 e final de 26,5.

Sundaresan et al. (2015) analisaram a QVRS de 161 mulheres australianas antes, durante (semanalmente) e 1, 3, 6 e 12 meses após a radioterapia adjuvante para câncer de mama T1N0M0 (tumores com tamanho < 2 cm), também pelos

questionários da EORTC. O regime de tratamento incluiu doses de 45 ou 50 Gy em 25 frações e a maioria das pacientes recebeu a dose de *boost*. A axila e a fossa supraclavicular (FSC) não foram tratadas em qualquer das pacientes. Os escores médios das funções Física, Cognitiva, Social e Desempenho de Papéis, assim como a Medida Global de Saúde/QV foram estáveis ou pioraram levemente durante o tratamento, apresentando melhora com retorno aos níveis basais ou melhores em 12 semanas. Com relação aos domínios das Escalas de Sintomas, observaram-se maiores variações, com piora da “Fadiga” e dos “Sintomas da Mama” durante o tratamento, porém com retorno basal ou melhora também após três meses. A “Insônia” e as “Dificuldades Financeiras” melhoraram durante e após o tratamento, fato também observado em nossa amostra. Outros sintomas mudaram pouco durante ou após a radioterapia. Os autores concluíram que o tratamento foi associado a deficiências transitórias e geralmente leves em alguns aspectos da QVRS, o que não deve influenciar nas decisões sobre a radioterapia adjuvante da mama.

Os estudos de Arraras et al. (2016), Pehlivan et al. (2016), Sundaresan et al. (2015) e Sharma, Purkayastha (2017) realizaram a aplicação dos questionários no primeiro e no último dia de radioterapia, enquanto no presente estudo os questionários foram aplicados na primeira avaliação da paciente (aproximadamente uma semana antes do início da radioterapia) e na última reavaliação (aproximadamente 2 semanas após o término da radioterapia). Alguns sintomas na mama, apontados com significativo tamanho de efeito para a amostra total de nosso estudo ainda são encontrados duas semanas após o término do tratamento, porém outras possíveis alterações nos domínios das Escalas Funcionais e de Sintomas talvez fossem mais perceptíveis se mensuradas no último dia de sessão ou em até uma semana após (já que o EORTC considera as alterações ocorridas durante a última semana), para comparação com os escores obtidos por aqueles autores. Assim como destacado por Barbosa et al. (2017), a ausência de ponto de corte dos escores obtidos por meio dos instrumentos utilizados (EORTC QLQ – C30 e BR-23) para a população em estudo implica em maiores dificuldades para o estabelecimento de avaliações mais precisas, comparabilidade e extrapolação de resultados. O emprego das análises de tamanho do efeito, ou de distribuição dos dados, visaram a minimizar a lacuna nas interpretações dos achados sobre a QVRS. Diferentemente das análises estatísticas tradicionais, o tamanho do efeito tem sido

utilizado nos estudos de QV pois fornece a magnitude das mudanças e não apenas sua existência (Marquis, Chassany, Abertz, 2004; Revicki et al., 2008).

Em recente revisão sistemática para sumarizar as evidências sobre os determinantes de QVRS em pacientes asiáticas com câncer de mama, Ho et al. (2018) analisaram 57 artigos que utilizaram os instrumentos EORTC QLC C-30, EORTC QLQ BR-23, FACT-G e FACT-B, disponíveis nas bases Pubmed, Embase e PsycINFO. Os autores concluíram que pacientes com comorbidades, tratadas com quimioterapia, com pouco suporte social e necessidades não atendidas possuem pior qualidade de vida. Os resultados dos estudos analisados foram discordantes no que concerne à associação de alguns fatores como radioterapia e terapia hormonal com o estado global de saúde ruim ou bem-estar geral, corroborando nossos achados de não influência da radioterapia sobre QVRS, mesmo em se tratando de um estudo longitudinal. Algumas limitações da revisão foram levantadas como razões para os resultados divergentes em alguns determinantes, como os diferentes critérios de seleção das pacientes, os diferentes momentos de avaliação da QV (durante ou após o término de tratamentos) e os variados métodos de análise estatística empregados (modelos lineares e algumas análises de correlação). Segundo os autores, enquanto a maioria dos estudos longitudinais tiveram um desenho de alta qualidade, a maior parte dos transversais foram de qualidade moderada ou ruim (Ho et al., 2018).

Delgado-Sanz et al (2011) também realizaram revisão sistemática sobre a QV de pacientes espanholas com câncer de mama, incluindo 25 estudos publicados entre 1993 e 2009, e sendo os questionários do EORTC os mais utilizados. Em apenas um estudo, a radioterapia foi abordada, não sendo observadas diferenças significativas após seis meses de tratamento.

Sumarizando os achados dos estudos apresentados, percebe-se que, na maioria deles, as poucas alterações observadas nos domínios durante a radioterapia não são significativas e apresentam caráter transitório, com recuperação dos escores alterados aos níveis basais em algumas semanas após o término do tratamento. Fato observado na amostra total de nosso estudo, e também reportado por Sundaresan et al. (2015) e Arraras et al. (2016), consiste na piora dos “Sintomas da Mama” ao final do tratamento. Esse domínio inclui questões relacionadas a dor, edema, sensibilidade e problemas de pele na região da mama doente que, certamente, se relacionam às reações locais da pele apresentadas pelas pacientes

durante a radioterapia, e que são intensificadas nas últimas sessões, conforme observou-se quanto ao grau e às características das radiodermatites, na presente amostra.

Embora utilizando questionários diferentes dos aqui empregados, Beamer e Grant (2018) corroboram nossos achados, identificando piora na QV relacionada à pele, durante o tratamento de radioterapia, com mudanças insignificantes na QV global entre os valores basais e o fim do tratamento. Vale explicar que QV relacionada à pele refere-se aos sintomas locais na mama associados à radiodermatite, enquanto os escores globais de QV retratam as preocupações mais amplas, provavelmente relacionadas ao diagnóstico em si e ao impacto geral na vida da paciente. Sintomas locais como dor, ardência e prurido acarretaram profundo impacto sobre a QV global (Beamer, Grant, 2018).

No presente estudo, observou-se que o prurido foi o sintoma mais frequente durante a radioterapia, sendo relatado por 90% das mulheres e permanecendo por mais tempo nas pacientes que utilizaram o creme com nanopartículas contendo vitamina E. Lee et al. (2017) encontraram a dor (88,3%), o prurido (86,5%), a irritação (86,5%) e a sensação de ardência/queimação (81,1%) como sintomas mais frequentes.

A vitamina E é uma molécula lipofílica encontrada em muitas fontes alimentares, que possui importantes propriedades antioxidantes, aumenta a hidratação no estrato córneo e auxilia na cicatrização de feridas (Corazza et al., 2012; Kosari et al., 2010), sendo utilizada em muitos produtos de aplicação tópica para minimizar os danos do fotoenvelhecimento e fotoproteção. Poucos artigos (Corazza et al., 2012; Kosari et al., 2010) reportaram a ocorrência de dermatite alérgica após seu uso.

Analisando como os níveis séricos de vitaminas A, D e E estavam associados ao estado de alergia em 110 pacientes submetidos à tonsilectomia, Elenius et al. (2017) demonstraram que os níveis séricos de vitamina E estão associados a uma menor frequência de alergia autorreferida e possuem associações fracas ou nulas com a expressão de citocinas inflamatórias nas tonsilas. Esses autores ainda reforçam a observação de que a ingestão materna de vitamina E durante a gravidez tem sido associada com menos sibilância e eczema em crianças.

Corazza et al. (2012) descreveram dois casos de pacientes que desenvolveram dermatite alérgica de contato por uso de produtos tópicos contendo

vitamina E. Testes de contato (*Patch tests*) e repetidas aplicações foram realizadas com acetato de tocoferol em diferentes concentrações e com novas amostras do produto nesses pacientes e as reações foram analisadas de acordo com os guidelines estabelecidos pela *Internacional Contact Dermatitis Research Group*. Enquanto as primeiras sessões de testes deram reações positivas, as últimas sessões com novas amostras foram negativas. Segundo os autores, um comportamento bimodal dessa Vitamina pode ser esperado, quando a dermatite por ela induzida é testada, visto que exerce efeito antiinflamatório, é uma molécula instável e seu potencial alérgico muda durante o tempo.

Kosari et al. (2010) realizaram uma revisão na base de dados PubMed utilizando os termos “*vitamin E*”, “*tocopherol*” e “*contact dermatitis*” para verificar a prevalência de dermatite alérgica de contato induzida pela vitamina E, e encontraram 931 casos reportados. Eritema, prurido, edema e erupções cutâneas foram identificados nos casos relatados. Os autores concluíram que a dermatite alérgica de contato induzida pela vitamina E é um fenômeno incomum e sua incidência é baixa, a despeito de seu amplo uso em produtos para cuidados com a pele.

Conforme consta no relatório dos estudos de fase 1 envolvendo a vitamina E aqui utilizada (Capítulo de Métodos), o acetato de tocoferol não demonstrou qualquer sinal de sensibilidade e irritabilidade no *patch test* de segurança tópica, tanto primária quanto acumulativa, em pacientes que o utilizaram na concentração de 12,5%, com avaliações pela escala do *Internacional Contact Dermatitis Research Group*. Além disso, as pacientes incluídas em nossa amostra não relataram histórico de alergia à vitamina E ou a outros cremes hidratantes tópicos, o que seria um critério de exclusão do ensaio clínico piloto. No entanto, observou-se que as pacientes do grupo Intervenção permaneceram significativamente por mais dias com prurido, em comparação com os grupos Controle ($p=0,049$). O prurido é uma manifestação frequentemente observada em pacientes que fazem radioterapia (Beamer, Grant, 2018; Lee et al., 2017) e pode ter sido potencializado nas pacientes que utilizaram o creme com vitamina E. Porém, para essa confirmação, outros estudos devem ser conduzidos com esse objetivo específico, envolvendo tamanhos amostrais maiores e incluindo análises séricas específicas, como para imunoglobulina E (presente em reações alérgicas).

6.3. TEMPERATURA DAS MAMAS

Recentemente, métodos de imagem não invasivos para avaliação da inflamação local dos tecidos irradiados têm recebido atenção da comunidade científica com o objetivo de avaliar as reações cutâneas à radioterapia, como a calorimetria e a fluorimetria por Doppler (González et al., 2017; Maillot et al., 2018). Huang et al. (2015) encontraram correlação entre as escalas de graduação de radiodermatites e o fluxo sanguíneo cutâneo e a pigmentação da pele que são associados com mudanças visíveis à inspeção da pele (eritema e a própria pigmentação). Por outro lado, parâmetros de hidratação, temperatura e pH, que também se mostram alterados na pele irradiada, mas que não são visíveis a olho nu e não podem ser avaliados por essas escalas, constituem medidas mais objetivas com uso cada vez mais necessário e justificável.

A temperatura mamária, analisada como desfecho secundário neste estudo piloto, por meio da captura de imagens a cada duas sessões de radioterapia e realizada sob protocolo bem estabelecido com relação às condições ambientais, aclimação térmica e posicionamento, mostrou diferenças importantes entre as mamas irradiadas e as saudáveis. Pôde-se notar que as temperaturas são diferentes entre ambas, em todas as regiões avaliadas (frontal, lateral e inframamária), com tendência de aumento da temperatura da mama irradiada em comparação à mama saudável ao longo das sessões, para as pacientes da amostra total. No entanto, os testes de hipóteses para o modelo de efeitos mistos, para comparar as temperaturas das duas mamas ao longo dos dias, não evidenciaram associação dessas temperaturas com o grau de radiodermatite (graus 1, 2 e 3) ou com o grupo de estudo (Intervenção, Controle 1 ou Controle 2). Houve diferença estatística significativa nas temperaturas somente no efeito “por dia” (ao longo das sessões de radioterapia) e no efeito “por mama” (aumento na mama irradiada e redução na mama saudável), avaliados isoladamente, e também na interação “dia x mama” (aumento na mama irradiada e redução na mama saudável no decorrer do tratamento), para as três regiões avaliadas.

Com relação à avaliação da temperatura da pele irradiada, por meio da termografia, apenas dois estudos (Sekine et al., 2000; Maillot et al., 2018) foram encontrados.

Em 2000, Sekine et al. investigaram as alterações na temperatura da pele e na excreção de suor para determinar se essas variáveis poderiam ser preditoras da gravidade das complicações em mulheres submetidas à radioterapia, após cirurgia conservadora da mama. Foram analisadas temperaturas da mama e axila irradiadas em comparação com a área não irradiada, em cinco momentos: imediatamente antes da radioterapia, durante a radioterapia, até um ano após a radioterapia, entre um e dois anos após a radioterapia e após dois anos do término da radioterapia. Corroborando os achados do presente estudo, Sekine et al. (2000) demonstraram que a temperatura da pele da mama e da axila irradiadas é maior do que nas regiões não irradiadas. Esses autores acrescentam que esse aumento na temperatura permanece elevado por mais de dois anos após o tratamento e o atribuem à diminuição da excreção de suor pelas glândulas sudoríparas irradiadas, sugerindo alta radiosensibilidade dessas estruturas. Observaram também um aumento mais significativo da temperatura nas pacientes que apresentaram complicações como edema e dificuldades em abrir o braço, sugerindo o aumento de temperatura como preditor para essas alterações. No estudo de Sekine et al. (2000), porém, não constam informações com relação à análise de radiodermatites. No presente estudo, não se encontraram associações significativas entre as temperaturas e o grau de radiodermatites e tampouco com os diferentes cremes utilizados.

Objetivando avaliar o aumento da temperatura local como preditora do estado inflamatório induzido pela radioterapia em 64 mulheres com câncer de mama, por meio da termografia, Maillot et al. (2018) conduziram um estudo prospectivo na França. As pacientes foram submetidas à radioterapia adjuvante ou neoadjuvante e foram avaliadas uma vez por semana, durante o curso do tratamento, por dois pesquisadores diferentes, que realizaram a termografia e a avaliação da radiodermatite com base nas escalas RTOG e CTCEA (v. 4.0). Os autores referem ter realizado uma imagem térmica frontal do tronco, para comparações entre a mama / parede torácica irradiada e a área contralateral, sob condições rigorosamente controladas, porém não informam qual o protocolo utilizado para a realização da avaliação (aclimatação térmica, condições ambientais, vestimentas das pacientes, etc). Conforme esperado pelos autores e também observado em nosso estudo, obteve-se aumento na temperatura da área irradiada em todas as pacientes durante a radioterapia. Os autores encontraram as maiores diferenças nas

temperaturas máxima, mínima e média entre as duas mamas / paredes torácicas de pacientes com radiodermatite grau 2 ou superior, em comparação com pacientes sem reação ou com radiodermatite grau 1, o que pode ser explicado pela intensa reação inflamatória local que as pacientes apresentam em graus mais graves de dermatite (dermatite úmida e exposição da derme). As temperaturas mais elevadas também foram significativamente associadas a um aumento da sensação de desconforto relatada pelas mulheres. No estudo francês, constatou-se também que a maioria das pacientes já apresentava uma diferença leve, mas positiva, na temperatura de ambas as mamas, antes de iniciar a radioterapia, assim como observado em nosso estudo. Os autores atribuem essa diferença à inflamação pós-operatória que as pacientes ainda apresentam, assim como à redução do tecido adiposo. Maillot et al. (2018) sugerem o limiar de 1.4°C como preditor de radiodermatites, porém esclarecem que futuros estudos multicêntricos precisam ser realizados para confirmar esse dado. Utilizando a diferença de temperatura como um preditor para o surgimento de radiodermatites mais graves, associada à avaliação clínica de outros fatores de risco, podem-se utilizar medidas profiláticas mais avançadas para pacientes em risco, como o uso de coberturas com silicone (Glover, Harmer; 2014) em áreas mais susceptíveis (como axila e inframamária) e a intensificação dos cuidados locais.

Na presente pesquisa, deparamo-nos com uma limitação importante com relação ao estudo das imagens termográficas obtidas das pacientes, ou seja, a ausência de *software* específico que impossibilitou a realização de análise mais detalhada dos termogramas. Diante disso, não foi possível a obtenção dos valores de temperaturas máxima, média e mínima, nem tampouco selecionar a *region of interest* (ROI) para análises e comparações de temperaturas entre regiões específicas selecionadas, o que seria interessante, principalmente, na avaliação de áreas com dermatite úmida. Os valores obtidos referiram-se às temperaturas-alvo, avaliadas no momento da captura da imagem pela câmera, possibilitando a comparação das temperaturas entre a mama irradiada e a mama saudável e a detecção de diferenças importantes entre ambas, porém sem detalhes mais acurados. Ademais, a câmera utilizada neste estudo possui sensibilidade para detecção de alterações de temperatura a cada um grau Celsius, não realizando a mensuração em escalas decimais como realizado nos estudos de Maillot et al. (2018) e Sekine et al. (2000). Apesar da menor precisão nesse dado, diferenças

significativas de temperatura foram identificadas em nosso estudo, confirmando os achados de Maillot et al. (2018) e sugerindo que a termografia realmente pode ser um instrumento importante de análise em pacientes submetidos à radioterapia.

6.4. CONTRIBUIÇÕES, LIMITAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DO ESTUDO

O estudo sobre a prevenção de radiodermatites em mulheres com câncer de mama representa um avanço na busca de medidas que minimizem um problema tão relevante para a já comprometida qualidade de vida dessas pessoas, em presença de uma doença grave e de um tratamento ameaçador, quais sejam, o câncer de mama e a radioterapia, respectivamente.

Buscando responder a uma lacuna científica sobre o efeito da vitamina E na proteção às reações de pele à radioterapia, apontada na revisão de Kodiyan e Amber (2015) sobre antioxidantes tópicos em radiodermatites, este estudo piloto representou o início de evidências na literatura acerca do papel dos tocoferóis nesse contexto, até então desconhecido. Apesar de amostra pequena, envolvendo apenas um centro de coleta de dados, pode-se observar descrição inicial dos efeitos da vitamina E na proteção cutânea à radioterapia, principalmente quanto ao tempo para a ocorrência dessas reações e na incidência de eritema leve inframamário. Os resultados encontrados parecem mostrar uma tendência de proteção da pele quando utilizado o creme com nanopartículas contendo vitamina E e, até mesmo, para o creme com nanopartículas vazias, apesar da ausência de significância estatística.

A falta de significância estatística na medida da maioria dos desfechos aqui propostos entre os três grupos do estudo pode ser explicada pelo tamanho amostral que, caso se apresentasse maior, talvez pudesse trazer associações mais significativas. Conforme explicado no capítulo de Métodos, a ausência de estudos sobre o uso da vitamina E em radiodermatites impossibilitou a realização de um cálculo amostral mais preciso durante a fase de elaboração do protocolo de pesquisa, resultando no desenvolvimento de um estudo piloto fundamentando futuros ensaios clínicos mais definitivos. Portanto, mais pacientes deverão ser agregadas à presente amostra, para que as validades interna e externa desta coorte

sejam consolidadas e os testes propostos tenham poder suficiente para elucidar as hipóteses levantadas.

Como característica de um piloto, este estudo não demandaria um cálculo amostral que, assim mesmo, foi processado, tendo por base o emprego de outro produto tópico, contribuindo sobremaneira para o delineamento temporal do projeto. Embora a amostra investigada não tenha resultado em poder suficiente para identificar o efeito esperado, permitiu embasamento para um cálculo amostral adequado para futuro ensaio clínico definitivo. Com base nos dados aqui observados para radiodermatite grau 3, e assumindo que as observações para os grupos Controle 2 e Intervenção indicam incidências semelhantes, amostra de 108 pacientes no total terá poder de 80% para avaliar diferenças entre os grupos, considerando nível de significância de 5% (Chow, Shao, Wang, 2008).

Sugere-se ainda que os novos estudos também elucidem os sintomas relatados pelas pacientes (como o prurido) por meio, não somente de amostras maiores, mas também, envolvendo outros centros de coleta, pacientes com tumores de outros sítios e protocolos diferentes de teleterapia.

Como resultado da discussão acerca da gravidade e das características específicas das radiodermatites levantada nesta tese, reitera-se aqui a carência de escalas de avaliação das reações adversas à radioterapia adaptadas e validadas para a cultura brasileira. As escalas utilizadas neste estudo – RTOG e CTCAE - são duas das mais reportadas na literatura internacional disponível sobre o assunto, mas ainda não possuem versão adaptada e validada para o país. Embora esses instrumentos não tenham sido formalmente adaptados culturalmente e validados, seu uso neste estudo foi respaldado por seu emprego rotineiro em Serviços de Atenção em Oncologia considerados de referência no Brasil. De qualquer maneira, recomenda-se que ambos sejam submetidos a um processo formal de adaptação cultural e validação, mesmo que simplificado, conferindo-lhes maior acurácia, tanto na prática clínica como na pesquisa. Extrapolando essa observação, sugere-se também que as escalas existentes sejam revisadas ou melhor detalhadas com relação a algumas características, como a hiperpigmentação aqui tão discutida.

Ressalta-se também a importância do uso de parâmetros biofísicos para a análise das radiodermatites, como a termografia aqui utilizada, e que esses sejam mais frequentemente empregados nos estudos clínicos sobre a temática. Embora parâmetros como a hidratação, temperatura e o pH sejam significativamente

alterados com a radioterapia, eles não podem ser avaliados pelas escalas de graduação, pois não resultam em alterações visíveis à inspeção. Existem poucos estudos na literatura acerca da termografia para avaliação da pele irradiada e aqui, mesmo não demonstrando diferença significativa entre as temperaturas nos três grupos do estudo e a despeito das limitações com a câmera utilizada, detectaram-se alterações importantes e relevantes nos termogramas das mamas irradiadas comparativamente às mamas saudáveis, ao longo das sessões de radioterapia.

A impossibilidade de análise dos termogramas representou uma importante limitação para avaliações mais detalhadas e precisas das temperaturas das regiões das mamas nas pacientes dos três grupos do estudo. Diversas tentativas foram realizadas por parte dos pesquisadores para a análise das imagens em outros *softwares* de termografia, porém sem sucesso. A equipe de suporte da câmera utilizada neste estudo informou que suas câmeras não são habilitadas para salvar imagens radiométricas (imagem com propriedades que a permite ser manipulada/analisa em *software*, como medição de temperaturas de regiões selecionadas específicas, alteração de escalas e padrão de cores, etc) e que estão trabalhando para a resolução dessa limitação para o próximo ano. A existência de um banco de cerca de 5.000 imagens capturadas das 40 pacientes incluídas neste estudo permitirá análise mais aprofundada dos dados existentes, assim que o respectivo *software* for disponibilizado pelo fabricante.

Com relação à avaliação da QVRS, sugere-se o uso de escalas que associem os sintomas específicos da mama às reações cutâneas, como a *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), utilizada no estudo de Beamer e Grant (2018), juntamente com os questionários de avaliação da QVRS em oncologia. A radioterapia é um tratamento locorregional e os sintomas apresentados pelos pacientes geralmente ocorrem na região irradiada, afetando principalmente a pele, no caso das pacientes com câncer de mama, o que poderia ser melhor investigado com o uso de um questionário com questões específicas acerca dos sintomas locais.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Pacientes submetidas à teleterapia para câncer de mama, que realizaram a aplicação tópica de creme contendo nanopartículas lipídicas com vitamina E e aquelas que utilizaram creme contendo nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E) ou creme sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E não apresentaram diferenças significativas na incidência e grau das radiodermatites. Observou-se uma tendência para potencial efeito protetor do creme com nanopartículas contendo vitamina E no que concerne ao tempo para aparecimento da radiodermatite e ocorrência de eritema leve inframamário.

Respondendo aos objetivos específicos deste estudo piloto:

- Todas as pacientes da amostra apresentaram radiodermatites em algum grau.
- As incidências de reações graus 1, 2 e 3 foram, respectivamente: 58%, 25% e 17% para o grupo Intervenção (creme com nanopartículas contendo vitamina E); 36%, 29% e 36% para o grupo Controle 1 (creme sem nanopartículas e sem vitamina E); e 50%, 43% e 7% para o grupo Controle 2 (creme com nanopartículas vazias). Não houve evidências, ao nível de significância de 5%, de que os três grupos do estudo apresentaram intensidades diferentes de radiodermatites ($p=0,41$).
- Pacientes do grupo Intervenção que não receberam a dose de *boost* apresentaram um tempo significativamente maior até o início da radiodermatite grau 1, em comparação com as pacientes dos grupos Controle ($p=0,03$).
- A incidência de eritema leve inframamário foi significativamente menos frequente no grupo Intervenção ($p=0,04$).
- Não foram observadas mudanças significativas na QVRS após o tratamento, para os grupos separadamente e para a amostra total. Apenas as diferenças dos tamanhos de efeito do domínio “Náusea e Vômito” do EORTC QLQ-C30 apresentaram significância ($p=0,01$) entre os três grupos do estudo, com o grupo Controle 1 apresentando redução no sintoma após a radioterapia e os outros dois apresentando

aumento. Para a amostra total, apenas para o domínio “Sintomas na Mama”, específico do EORTC QLQ-BR23, houve piora do quadro geral em todos os grupos igualmente, com pequeno tamanho do efeito (0,48).

- O prurido foi reportado por 90% das participantes do estudo, apresentando permanência mais longa naquelas que utilizaram o creme com nanopartículas contendo vitamina E, em comparação com os grupos Controle ($p=0,05$).
- As temperaturas médias das mamas irradiadas e das mamas contralaterais foram diferentes entre si, em todas as regiões avaliadas (frontal, lateral e inframamária), com uma tendência de aumento da temperatura da mama irradiada e redução na mama saudável ao longo das sessões de radioterapia, para todas as pacientes da amostra. Não houveram associações significativas dessas temperaturas com o grau de radiodermatite (graus 1, 2 e 3) ou com o grupo do estudo (Intervenção, Controle 1 ou Controle 2).
- Com base nos dados aqui observados, o cálculo amostral para o ensaio clínico definitivo direcionou a necessidade de 36 pacientes por grupo (108 pacientes no total), almejando poder de teste de 80% para avaliar diferenças entre os grupos, considerando nível de significância de 5%.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.

Abla MJ, Banga AK. Formulation of tocopherol nanocarriers and in vitro delivery into human skin. *Int J Cosmet Sci [Internet]*. 2014 [cited 2018 Oct 20];36:239-46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ics.12119> DOI: 10.1111/ics.12119.

Aboofazeli R, Barlow D, Lawrence MJ. Particle size analysis of concentrated Phospholipid microemulsions II. Photon correlation spectroscopy. *APPS PharmSci [Internet]*. 2000 [cited 2018 Oct 20];2(3):E19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2761130/>

Addor FAS. Antioxidants in dermatology. *An Bras Dermatol [internet]*. 2017 [cited 2018 Oct 17];92(3):356-62. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v92n3/0365-0596-abd-92-03-0356.pdf> DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175697

Addor FAS, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras Dermatol [Internet]*. 2010 [cited 2017 Mar 20];85(2):184-94. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n2/09.pdf>

Amber KT, Shiman MI, Badiavas EV. The use of antioxidants in radiotherapy-induced skin toxicity. *Integr Cancer Ther [Internet]*. 2014 [cited 2017 Mar 20];13(1):38-45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23729466> DOI: 10.1177/1534735413490235.

American Cancer Society. Breast Cancer [documento na Internet]. [citado 2018 out. 05]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-key-statistics>

Andrade M, Clapis MJ, Nascimento TG, Gozzo TO, Almeida AM. Prevenção de reações de pele devido à teleterapia em mulheres com câncer de mama: revisão integrativa. *Rev Latino-am Enfermagem [Internet]*. 2012 [cited 2014 Mar 15];20(3):8 telas. Available from: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v20n3/pt_a24v20n3.pdf

Angelo PM, Jorge N. Compostos fenólicos em alimentos – uma breve revisão. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2007;66(1):1-9.

Araújo LMPC, Thomazine JA, Lopez RFV. Development of microemulsions to topically deliver 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy. *Eur J Pharm Biopharm [Internet]*. 2010 [cited 2018 Nov 21];75(1):48–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083197> DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.01.008.

Arraras JI, Manterola A, Asin G, Illarramendi JJ, Cruz Sde L, Ibañez B et al. Quality of life in elderly patients with localized breast cancer treated with radiotherapy. *A*

prospective study. *Breast* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 15];26:46-53. Available from: [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(15\)00266-0/pdf](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(15)00266-0/pdf) DOI: 10.1016/j.breast.2015.12.008.

Azam AA, Oraby AH, Awad IA, Attalla EM. Study the influence of treatment interruptions in the radical irradiation of breast cancer. *Journal of Advances in Physics* [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 29];13(4):4857-67. Available from: <https://cirworld.com/index.php/jap/article/view/6094> DOI: 10.24297/jap.v13i5.6094

Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr* [Internet]. 2010 [cited 2016 Mar 20];23(4):629-43. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rn/v23n4/v23n4a13>

Barbosa PA, Cesca RG, Pacífico TED, Leite ICG. Quality of life in women with breast cancer, after surgical intervention, in a city in the zona da mata region in Minas Gerais, Brazil. *Rev Bras Saúde Matern Infant* [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 29];17(2):385-99. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v17n2/1519-3829-rbsmi-17-02-0385.pdf> DOI: 10.1590/1806-93042017000200010

Basavaraj KH. Nanotechnology in medicine and relevance to dermatology: present concepts. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2012 [cited 2018 Sep 29];57(3):169-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371517/> DOI: 10.4103/0019-5154.96186.

Baumann BC, Zeng C, Freedman GM, Verginadis II, MacArthur KM, Lin LL, et al. Avoiding antiperspirants during breast radiation therapy: Myth or sound advice? *Radiother Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];124(2):204-7. Available from: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(17\)30432-2/pdf](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(17)30432-2/pdf) DOI: 10.1016/j.radonc.2017.06.021

Baumann BC, Verginadis II, Zeng C, Bell B, Koduri S, Vachani C, et al. Assessing the Validity of Clinician Advice That Patients Avoid Use of Topical Agents Before Daily Radiotherapy Treatments. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 20];4(12):1742-8. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.4292> DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4292.

Beamer LC, Grant M. Longitudinal trends in skin-related and global quality of life among women with breast radiodermatitis: A pilot study. *Eur J Onc Nurs* [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 19];33:22-27. Available from: [https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889\(18\)30020-6/fulltext](https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889(18)30020-6/fulltext) DOI: 10.1016/j.ejon.2018.01.008

Beloqui A, Solinís MÁ, Rodríguez-Gascón A, Almeida AJ, Préal V. Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. *Nanomedicine* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 15];12(1):143–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963415001781> DOI: 10.1016/j.nano.2015.09.004

Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology* [Internet]. 2005 [cited 2018 Nov 18];69(3):214-23. Available from: <https://www.karger.com/> DOI=10.1159/000087909

Bese NS, Sut PA, Sut N, Ober A. The impact of treatment interruptions on locoregional control during postoperative breast irradiation. *J BUON* [Internet]. 2007 [cited 2018 Nov 19];12(3):353-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17918289>

Biral AR. Radiações ionizantes para médicos, físicos e leigos. Florianópolis: Insular; 2002.

Blecha FP, Guedes MTS. Tratamento de radiodermatite no cliente oncológico: subsídios para intervenções de enfermagem. *Rev Bras Cancerol*. 2006;52(2):151-63.

Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS, Holden L, Robb-Blenderman L; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer*. 2006;14(8):802-17.

Borchardt TB, Conci A, Lima RC, Resmini F, Sanchez A. Breast thermography from an image processing viewpoint: a survey. *Signal Processing* [internet]. 2013 [cited 2016 Mar 20];93(10):2785-803. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165168412002794> DOI: 10.1016/j.sigpro.2012.08.012

Borm KJ, Loos M, Oechsner M, Mayinger MC, Paepke D, Kiechle MB et al. Acute radiodermatitis in modern adjuvant 3D conformal radiotherapy for breast cancer - the impact of dose distribution and patient related factors. *Radiat Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 10]; 13(1):218. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13014-018-1160-5> DOI: 10.1186/s13014-018-1160-5.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativa 2018: incidência do câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2018 [citado 2018 set 26]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018>

Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 12];6(2):185–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27250839> DOI: 10.1007/s13555-016-0120-y

Brown SA, Pinnix CC. Avoiding Topical Agents Before Daily Radiotherapy Debunking Dogma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 20];4(12):1748-50. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/10.1001/jamaoncol.2018.4291> DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4291.

Burke KE. Protection from environmental skin damage with topical antioxidants. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Sep. 21. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/cpt.1235.

Cañada JMB, Estalella-Mendoza S, González-Guerrero M, Expósito-Álvarez I, Rosado-Varela P, Benitez-Rodriguez E. Influencia de los factores clínicos y biográficos en la calidad de vida de las mujeres durante la quimioterapia adyuvante por câncer de mama. *Revista Calidad Asistencial* [Internet]. 2011 [cited 2018 Nov 11];26(5):299-305. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-calidad-asistencial-256-articulo-influencia-los-factores-clinicos-biograficos-S1134282X1100090X> DOI: 10.1016/j.cali.2011.04.005

Censabella S, Claes S, Robijns J, Bulens P, Mebis J. Photobiomodulation for the management of radiation dermatitis: the DERMIS trial, a pilot study of MLS(®) laser therapy in breast cancer patients. *Support Care Cancer* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 29];24(9):3925-33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-016-3232-0> DOI: 10.1007/s00520-016-3232-0.

Censabella S, Claes S, Orlandini M, Braekers R, Bulens P. Efficacy of a hydroactive colloid gel versus historical controls for the prevention of radiotherapy-induced moist desquamation in breast cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];29:1-7. Available from: [https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889\(17\)30123-0/fulltext](https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889(17)30123-0/fulltext). DOI: 10.1016/j.ejon.2017.04.003.

Centro de Estudos Clínicos LTDA (CEC). Relatório final de estudo rfe-tc079-10-21-r0 estudo clínico da compatibilidade cutânea tópica. São Paulo; 2010. (Empresa contratante: Inventiva ind. e inov. em prod. Farmacêuticos e cosméticos LTDA).

Chan RJ, Larsen E, Chan P. Re-examining the Evidence in Radiation Dermatitis Management Literature: An Overview and a Critical Appraisal of Systematic Reviews. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 [cited 2018 Sep 29];84(3):e357-62. Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(12\)00651-7/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(12)00651-7/fulltext) DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.009.

Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 29];14(53):1-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909507/> DOI: 10.1186/1471-2407-14-53.

Chen MF, Chen WC, Lai CH, Hung CH, Liu KC, Cheng YH. Predictive factors of radiation-induced skin toxicity in breast cancer patients. *BMC Cancer* [Internet]. 2010 [cited 2018 Sep 29];10:508. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2407-10-508> DOI: 10.1186/1471-2407-10-508.

Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1013-24.

Chi C, Hayashi D, Nemoto M, Nyui M, Urano S, Anzai K. Vitamin E-deficiency did not exacerbate partial skin reactions in mice locally irradiated with X-rays. *J Radiat Res*

[Internet]. 2011 [cited 2018 Sep 29];52(1):32-8. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jrr/52/1/52_10042/_pdf/-char/en

Chorilli M, Leonardi GR, Salgado HRN. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. *Rev Bras Farm.* 2007;88(3):113-8.

Chow SC, Shao J, Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. 2nd Ed. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series; 2008.

Cichewicz A, Pacleb C, Connors A, Hass MA, Lopes LB. Cutaneous delivery of α -tocopherol and lipoic acid using microemulsions: influence of composition and charge. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2018 Dec 9];65(6):817–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jphp.12045>

Cleary JF, Anderson BM, Eickhoff JC, Khuntia D, Fahl WE. Significant suppression of radiation dermatitis in breast cancer patients using a topically applied adrenergic vasoconstrictor. *Radiat Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];12(1):201. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13014-017-0940-7> DOI: 10.1186/s13014-017-0940-7

Conboy JE. Algumas medidas típicas univariadas da magnitude do efeito. *Análise Psicológica* [Internet]. 2003 [cited 2018 Nov 14];2(21):145-58. Available from: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/aps/v21n2/v21n2a02.pdf>

CONSORT Translations. Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado. [cited 2018 Oct 30]. Available from: <http://www.consort-statement.org/downloads/translations>

Corazza M, Minghetti S, Borghi A, Bianchi A, Virgili A. Vitamin E contact allergy: a controversial subject. *Dermatitis* [Internet]. 2012 [cited 2018 Nov 18];23(4):167-9. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=22828256> DOI: 10.1097/DER.0b013e318260d7d6

Côrte ACR, Hernandez AJ. Termografia médica infravermelha aplicada à medicina do esporte. *Rev Bras Med Esporte.* 2016;22(4):315-9.

Costa MM, Silva SB, Quinto AL, Pasquinelli PF, Santos VQ, Santos GC, Veiga DF. Phototherapy 660 nm for the prevention of radiodermatitis in breast cancer patients receiving radiation therapy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 29];15:330. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148541/pdf/13063_2014_Article_2203.pdf DOI: 10.1186/1745-6215-15-330.

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6.

Cuba LF, Filho AB, Cherubini K, Salum FG, de Figueiredo MAS. Topical application of Aloe vera and vitamin E on induced ulcers on the tongue of rats subjected to radiation: clinical and histological evaluation. *Support Care Cancer*. 2015a. DOI 10.1007/s00520-015-3048-3.

Cuba LF, Salum FG, Cherubini K, de Figueiredo MA. Antioxidant agents: a future alternative approach in the prevention and treatment of radiation-induced oral mucositis? *Altern Ther Health Med*. 2015b;21(2):36-41.

Das S, Ng WK, Tan RBH. Are nanostructured lipid carriers (NLCs) better than solid lipid nanoparticles (SLNs): Development, characterizations and comparative evaluations of clotrimazole-loaded SLNs and NLCs?. *Eur. J. Pharm. Sci*. 2012;47(1):139-51.

Daudt RM, Emanuelli J, Kulkamp-Guerreiro IC, Pohlmann AR, Guterres SS. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. *Cienc Cult*. 2013;65(3):28-31.

Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2010 [cited 2018 Nov 16];3(7):20–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20725554>

De Almeida MM. Desenvolvimento, caracterização, avaliação da estabilidade e da penetração cutânea de nanopartículas de ácido ursólico incorporadas em formulação cosmética [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2012.

DeHaven C. Chemotherapy and radiotherapy effects on the skin. *Plast Surg Nurs* [internet]. 2014 [cited 2018 Sep 30];34(4):192-5. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25461641> DOI: 10.1097/PSN.0000000000000077.

Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix J-L. (1999). Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined Pentoxifylline and Tocopherol. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 [cited 2018 Sep 29];17(10):3283–90. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1999.17.10.3283?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=jco DOI:10.1200/jco.1999.17.10.3283

Delgado JMF. Preparação e caracterização de nanotransportadores (nanocápsulas, nanoesferas, lipossomas e transportadores lipídicos nanoestruturados) sem substância ativa [dissertação]. Bragança, Portugal: Escola Superior de Tecnologia e Gestão, Instituto Politécnico de Bragança; 2013.

Delgado-Sanz MC, Garcia-Mendizábal MJ, Pollán M, Forjaz MJ, López-Abente G, Aragonés N et al. Health-related quality of life in Spanish breast cancer patients: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2011 [cited 2018 Nov 14];14:9:3. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031190/pdf/1477-7525-9-3.pdf> DOI: 10.1186/1477-7525-9-3.

Delinasios GJ, Karbaschi M, Cooke MS, Young AR. Vitamin E inhibits the UVAI induction of "light" and "dark" cyclobutane pyrimidine dimers, and oxidatively generated DNA damage, in keratinocytes. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 30];8(1):423. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5764969/pdf/41598_2017_Article_18924.pdf DOI: 10.1038/s41598-017-18924-4.

Denardi UA, Matsubara MGS. Radiodermite – aspectos preventivos e terapêuticos. In: Matsubara MGS, Villela DL, Hashimoto SY, Reis HCS. *Feridas e Estomas em Oncologia: Uma abordagem interdisciplinar*. 1 ed. São Paulo: Lemar; 2012. p.111-125.

Dimer FA, Friedrich RB, Beck RCR, Guterres SS. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. *Quim Nova*. 2013;36(10):1520-6.

Dingler A, Blum RP, Niehus H, Muller RH, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLNTM/LipopearlsTM) a pharmaceutical and cosmetic carrier for the application of vitamin E in dermal products. *J Microencapsul*. 1999;16(6):751-67.

Dirier A, Akmansu M, Bora H, Gurer M. The effect of vitamin E on acute skin reaction caused by radiotherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:571-3.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.

Eberlein-König B, Ring J. Relevance of vitamins C and E in cutaneous photoprotection. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4:4-9.

Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L et al. PAFS consensus group. CONSORT 2010 statement: extension to randomized pilot and feasibility trials. *BMJ* [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 7];355:i5239. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/355/bmj.i5239.full.pdf> DOI: dx.doi.org/10.1136/bmj.i5239

Elenius V, Palomares O, Waris M, Turunen R, Puhakka T, Rückert B et al. The relationship of serum vitamins A, D, E and LL-37 levels with allergic status, tonsillar virus detection and immune response. *PloS one* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 18];12(2), e0172350. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325266/pdf/pone.0172350.pdf> Doi:10.1371/journal.pone.0172350

EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC Quality of Life Group. Guidelines for assessing Quality of Life in EORTC clinical trials. *QoL Clinical Trials Guidelines*. ISBN 2-930064-27-7; Brussels, Belgium. [internet];

2002. [cited 2018 Nov 02]. Available from: http://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/clinical_trials__guidelines_qol.pdf

EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC Quality of Life Group. Questionnaires & Tools. Questionnaires. [internet]; 2018. [cited 2018 Nov 02]. Available from: <https://qol.eortc.org/questionnaire/>

Espírito-Santo H, Daniel F. Calculating and reporting effect sizes on scientific papers (1): $p < 0.05$ limitations in the analysis of mean differences of two groups. Portuguese Behavioral and Social Research [Internet]. 2015 [cited 2018 Nov 16];1:3-16. Available from: <https://rpics.ismt.pt/index.php/ISMT/article/download/72/PDF> DOI:10.7342/ismt.rpics.2015.1.1.14

Fahl WE. Complete prevention of radiation-induced dermatitis using topical adrenergic vasoconstrictors. Arch Dermatol Res [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 29];308(10):751-7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-016-1691-2> DOI: 10.1007/s00403-016-1691-2

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer, 2001. [Acesso em: 27 fev 2016]. Disponível em: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>

Feight DF, Baney T, Bruce S, McQuestion M. Putting Evidence Into Practice: Evidence-based interventions for radiation dermatitis. Clin J of Oncol Nurs. 2011;15(5):481-92.

Fernandez-Castro M, Martin-Gil B. Effectiveness of topical therapies in patients with breast cancer that experience radiodermatitis. A systematic review. Enferm Clin [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 29];25(6):327-43. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-clinica-35-linkresolver-efectividad-del-tratamiento-topico-pacientes-S1130862115000820> DOI: 10.1016/j.enfcli.2015.06.003.

Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Filho AB, Ilha L. Protective effect of alpha-thocopherol in head and neck cancer radiation – induced mucositis: a double-blind randomized trial. Head Neck. 2004;26(4):313-21.

Flôr RC, Gelbcke FL. Tecnologias emissoras de radiação ionizante e a necessidade de educação permanente para uma prática segura da enfermagem radiológica. Rev Bras Enferm. 2009;62(5):799-70.

Fuzissaki MA. Elaboração e validação de um instrumento para identificação da prática de enfermeiros relacionada ao manejo e à prevenção das radiodermatites [dissertação]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2012.

Garcez M, Bordin D, Peres W, Salvador M. Radicais livres e espécies reativas. In: Salvador M, Henriques JAP. Radicais livres e a resposta celular ao estresse oxidativo. 1 ed. Canoas: Ed ULBRA; 2004. p.13-33.

George D, Mallery P. SPSS for windows step by step: a simple guide and reference. 4th ed. Allyn and Bacon Boston; 2003.

Glover D, Harmer V. Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management. Br J Nurs [internet]. 2014 [cited 2018 Sep 29];23(Sup2):S28-S35. Available from: https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/bjon.2014.23.Sup2.S28?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=bjon DOI: <https://doi.org/10.12968/bjon.2014.23.Sup2.S28>

Gomes APA. Nanotecnologia aplicada ao tratamento da acne [dissertação]. Lisboa: Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2013.

Gonçalves JC. Nanotecnologia aplicada à pele [dissertação]. Lisboa: Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade de Humanidades e Tecnologias; 2014.

González Sanchis A, Brualla González L, Sánchez Carazo JL, Gordo Partearroyo JC, Esteve Martínez A, Vicedo González A, et al. Evaluation of acute skin toxicity in breast radiotherapy with a new quantitative approach. Radiother Oncol [internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];122(1):54-59. Available from: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(16\)34369-9/pdf](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(16)34369-9/pdf) DOI: 10.1016/j.radonc.2016.09.019.

Harper JL, Franklin LE, Jenrette JM, Aguero EG. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. South Med J. 2004;97(10):989-93.

Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical Management of Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Anticancer Res [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];37(10):5342-53. Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/37/10/5343.full.pdf> DOI: 10.21873/anticanres.11960

Hirata LL, Sato MEO, Santos CAM. Radicais livres e o envelhecimento cutâneo. Acta Farm. Bonaerense. 2004;23(3):418-24.

Ho PJ, Gernaat SAM, Hartman M, Verkooijen HM. Health-related quality of life in Asian patients with breast cancer: a systematic review. BMJ Open [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 10];8(4):e020512. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5914715/pdf/bmjopen-2017-020512.pdf> DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020512.

Hornsby C, Fletcher J, Blyth C. The production of a best practice statement in the skin care of patients receiving radiotherapy. J Radiother Pract [internet] 2005 [cited 2018 Sep 29];4(2-3):126-30. Available from:

<https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-radiotherapy-in-practice/article/production-of-a-best-practice-statement-in-the-skincare-of-patients-receiving-radiotherapy/5A1CC3A8468797A051C2652C00347D94>

Hosmer J, Reed R, Bentley MV, Nornoo A, Lopes LB. Microemulsions containing mediumchain glycerides as transdermal delivery systems for hydrophilic and hydrophobic drugs. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10:589–596.

Huang CJ, Hou MF, Luo KH, Wei SY, Huang MY, Su SJ et al. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *Breast [Internet]*. 2015 [cited 2018 Sep 29];24(3):230-6. Available from: [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(15\)00009-0/pdf.12890#](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(15)00009-0/pdf.12890#) DOI: 10.1016/j.breast.2015.01.008

International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [documento na Internet]. [citado 2018 set. 24]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr>

Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):28-46.

Inventiva® Indústria e comércio em produto a cosméticos. Certificado de análise físico-química. Porto Alegre, RS; 2016a.

Inventiva® Indústria e comércio em produto a cosméticos. Inventisferas contendo Vitamina E. Porto Alegre, RS; 2016b.

Inventiva® Indústria e comércio em produto a cosméticos. Certificado de análise físico-química. Porto Alegre, RS; 2017.

Iqbal MA, Shadab MD, Sahni JK, Baboota S, Dang S, Ali J. Nanostructured lipid carriers system: recent advances in drug delivery. *J Drug Targeting*. 2012;20(10):813–30.

Kavoosi F, Modaresi F, Sanaei M, Rezaei Z. Medical and dental applications of nanomedicines. *APMIS [Internet]*. 2018 [cited 2018 Sep 29];126(10):795-803. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apm.12890>

Kelly WMK, Halabi S. *Oncology Clinical Trials: Successful Design, Conduct, and Analysis*. New York: demosMedical; 2010.

Khan I, Khan M, Umar MN, Oh DH. Nanobiotechnology and its applications in drug delivery system: a review. *IET Nanobiotechnol [Internet]*. 2015 [cited 2018 Sep 29];9(6):396-400. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26647817>

Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer; 1995.

Kodiyan J, Amber KT. Topical antioxidants in radiodermatitis: a clinical review. *Int J Palliat Nurs [Internet]*. 2015 [cited 2018 Sep 29]; 21(9):446-52. Available from:

<https://www.magonlinelibrary.com/doi/full/10.12968/ijpn.2015.21.9.446> DOI: 10.12968/ijpn.2015.21.9.446

Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer* (Dove Med Press) [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];9:313-23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426474/pdf/bctt-9-313.pdf> DOI: 10.2147/BCTT.S109763

Kosari P, Alikhan A, Sockolov M, Feldman SR. Vitamin E and allergic contact dermatitis. *Dermatitis* [Internet]. 2010 [cited 2018 Nov 12];21(3):148-53. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=20487657> DOI: 10.2310/6620.2010.09083

Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA A Cancer J for Clin*. 2001;51:290-315.

Lasón E, Ogonowski J. Solid lipid nanoparticles – characteristics, application and obtaining. *Chemik*. 2011;65(10):960-7.

Lee J, Park W, Choi DH, Huh SJ, Kim IR, Kang D et al. Patient-reported symptoms of radiation dermatitis during breast cancer radiotherapy: a pilot study. *Qual Life Res* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 10];26(7):1713-19. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11136-017-1526-4> DOI: 10.1007/s11136-017-1526-4.

Leventhal J, Young MR. Radiation dermatitis: recognition, prevention, and management. *Oncology* (Williston Park) [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];31(12):885-7. Available from: <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/radiation-dermatitis-recognition-prevention-and-management>.

Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnel SR. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):866-74.

Lopes LB, Vandewall H, Li HT, Venugopal V, Li HK, Naydin S, Hosmer J, Levendusky M, Zheng H, Vito M, Bentley RLB, Levin R, Hass MA. Topical delivery of lycopene using microemulsions: enhanced skin penetration and tissue antioxidant activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;99:1346–1357 DOI 10.1002/jps.21929

Mahan VL. Clinical Trial Phases. *Int J Clin Med* [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 29];5:1374-83. Available from: https://file.scirp.org/pdf/IJCM_2014122915372964.pdf DOI: 10.4236/ijcm.2014.521175

Maillot O, Leduc N, Atallah V, Escarmant P, Petit A, Belhomme S, et al. Evaluation of acute skin toxicity of breast radiotherapy using thermography: Results of a prospective single-centre trial. *Cancer Radiother* [internet]. 2018 [cited 2018 Sep 29];22(3):205-10. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321818300477?via%3Dihub>
DOI: 10.1016/j.canrad.2017.10.007

Marquis P, Chassany O, Abertz L. A comprehensive strategy for the interpretation of quality-of-life data based on existing methods. *Value in Health*. 2004;7:93-104.

Marta GN, Weltman E, Ferrigno R. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) versus 3-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) for head and neck cancer: cost-effectiveness analysis. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 25];64(4):318-23. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302018000400318&lng=en. DOI: 10.1590/1806-9282.64.04.318

Martella S, Rietjens M, Lohsiriwat V, Lazzari R, Vavassori A, Jereczek BA, et al. Acute radiation dermatitis in breast cancer: topical therapy with vitamin E acetate in lipophilic gel base. *Ecancer*. 2010; 4(190):1-5.

Martins RM. Influência de micro e nanopartículas lipídicas sólidas na eficácia de formulações fotoprotetoras bioativas [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2014.

McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Semin Oncol Nurs*. 2011;27(2):e1-e17.

Meghrajani CF, Co HC, Ang-Tiu CM, Roa FC. Topical corticosteroid therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 29];6(6):641-9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17512433.2013.841079?scroll=top&needAccess=true>. DOI: 10.1586/17512433.2013.841079.

Michels FA, Latorre MR, Maciel MS. Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-Br23, quality of life questionnaires specific for breast cancer. *Rev Bras Epidemiol* [internet]. 2013[cited 2018 Sep 29];16(2):352-63. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v16n2/1415-790X-rbepid-16-02-00352.pdf> DOI: 10.1590/S1415-790X2013000200011.

Montenegro L. Lipid-based nanoparticles as carriers for dermal delivery of antioxidants. *Curr Drug Metab* [internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];18(5):469-80.

Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. *Int J Pharm*. 2002a;242:121–8.

Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002b; 54(Suppl. 1):S131-S155.

Murray LJ, Robinson MH. Radiotherapy: technical aspects. *Medicine*. 2011;39(12):698-704.

National Cancer Institute – NCI (US). Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria. 2011 [Internet]. RTOG / EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer) [cited 2014 Mar 20]. Available from:

<http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/AcuteRadiationMorbidityScoringCriteria.aspx>

National Cancer Institute – NCI (US). US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [internet]. NCI; 2017. [cited 2018 Nov 02]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

Negretto CMU, Felippi CC, Raffin RP, Ziegler S, Bochi GV, Noal RM, et al. Nanopartículas contendo vitamina E: validação de métodos analíticos e avaliação in vitro da capacidade antioxidante. In: 27º Congresso Brasileiro de Cosmetologia. São Paulo: Associação Brasileira de Cosmetologia; 2014.

Nunes LN, Camey SA, Guimarães LSP, Mancuso ACB, Hirakata VN. Os principais delineamentos na epidemiologia. Rev HCPA [Internet]. 2013 [cited 2018 Dec 8];33(2):178-83. Available from: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/42338/27237>

O'Brien K, Bhatia A, Tsen F, Chen M, Wong AK, Woodley DT, et al. Identification of the critical therapeutic entity in secreted Hsp90 α that promotes wound healing in newly re-standardized healthy and diabetic pig models. PLoS One [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 22];9(12):e113956. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464502>

Oliveira IR de, Studart AR, Pileggi RG, Pandolfelli VC. Empacotamento de Partículas: princípios e aplicações em processamento cerâmico. São Paulo: Fazendo Arte Editorial; 2000.

Oraby AH, Awad IA, Attalla EM, Azzam AA. Study the influence of treatment interruptions in the radical irradiation of breast cancer. J Adv Physics [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 18];13(4):4857-67. Available from: <https://cirworld.com/index.php/jap/article/view/6094>

Okuno E. Efeitos biológicos das radiações ionizantes. Acidente radiológico de Goiânia. Estudos Avançados. 2013;27(77):185-99.

Oresajo C, Pillai S, Manco M, Yatskayer M, McDaniel D. Antioxidants and the skin: understanding formulation and efficacy. Dermatol Ther [internet]. 2012 [cited 2018 Mar 20];25(3):252-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1529-8019.2012.01505.x> DOI: 10.1111/j.1529-8019.2012.01505.x.

Pacheco RL, Garcia CM, Hosni ND, Latorraca COC, Martimbianco ALC, Logullo P. Guidelines para publicação de estudos científicos: Parte 3: Como publicar ensaios clínicos. *Diagn Tratamento* [internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];22(4):169-75. Available from: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875481/rdt_v22n4_169-175.pdf

Pastore F, Conson M, D'Avino V, Palma G, Liuzzi R, Solla R, et al. Dose-surface analysis for prediction of severe acute radio-induced skin toxicity in breast cancer patients. *Acta Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 29];55(4):466–73. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/0284186X.2015.1110253?needAccess=true> DOI: 10.3109/0284186X.2015.1110253.

Pehlivan S, Kuzhan A, Yildirim Y, Fadiloglu C. Comfort and quality of life in patients with breast cancer undergoing radiation therapy. *J BUON* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 20];21(3):549-55. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/4ef0/60534692e62eece0a6c11b0c6590803050fc.pdf>

Pepe D, Carvalho VF, McCall M, de Lemos DP, Lopes LB. Transportan in nanocarriers improves skin localization and antitumor activity of paclitaxel. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 21];11:2009–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27274232>

Pereira GG, Detoni CB, Balducci AG, Rondelli V, Colombo P, Guterres SS, et al. Hyaluronate nanoparticles included in polymer films for the prolonged release of vitamin E for the management of skin wounds. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 20];83:203-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.01.002> DOI: 10.1016/j.ejps.2016.01.002.

Pessoa AFM. A administração sistêmica e tópica de vitaminas antioxidantes acelera a cicatrização de feridas cutâneas em camundongos diabéticos [tese]. São Paulo: Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2014.

Pessoa AF, Florim JC, Rodrigues HG, Andrade-Oliveira V, Teixeira SA, Vitzel KF, et al. Oral administration of antioxidants improves skin wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 22];24(6):981-93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/wrr.12486> DOI: 10.1111/wrr.12486.

Pfeffer RM. Radiotherapy for breast cancer: curing the cancer while protecting the heart. *Isr Med Assoc* [internet]. 2018 [cited 2018 Sep 24];20(9):582-3. Available from: <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/306/153192.pdf>

Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008;26:2085–92.

Pires AMT, Segreto RA, Segreto HRC. Avaliação das reações agudas da pele e seus fatores de risco em pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia. *Rev Latino-am Enferm* [Internet]. 2008 [cited 2014 Mar 15];16(5). Available from: www.eerp.usp.br/rlae

Pivetta TP, Simões S, Araújo MM, Carvalho T, Arruda C, Marcato PD. Development of nanoparticles from natural lipids for topical delivery of thymol: Investigation of its anti-inflammatory properties. *Colloids Surf B Biointerfaces* [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 11];164:281-90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776518300614?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.01.053.

Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, D'Hombres A., Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clinl Oncol*. 2004;22:1447–53.

Pondé NF, Zardavas D, Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018 Sep 11. [Epub ahead of print]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-018-0089-9> DOI: 10.1038/s41571-018-0089-9.

Raederstorff D, Wyss A, Calder PC, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin E function and requirements in relation to PUFA. *Br J Nutr*. 2015;114:1113-22.

Ramalho VC, Jorge N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. *Quim Nova*. 2006;29(4):755-60.

Ratosa I, Jenko A, Oblak I. Breast size impact on adjuvant radiotherapy adverse effects and dose parameters in treatment planning. *Radiol Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 29];52(3):233-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137355/pdf/raon-52-233.pdf> DOI: 10.2478/raon-2018-0026.

Ravo V, Calvanese MG, Di Franco R, Crisci V, Murino P, Manzo R, et al. Prevention of cutaneous damages induced by radiotherapy in breast câncer: an institutional experience. *Tumori*. 2011;97:732-6.

Rawat M, Singh D, Saraf S, Saraf S. Nanocarriers: Promising vehicle for bioactive drugs. *Biol. Pharm Bull*. 2006;29(9):1790-8.

Revicki DA, Hays RD, Cella D, Sloan Jeff. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient- reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:102-9.

Rigon RB, Fachinetti N, Severino P, Santana MHA, Chorilli M. Skin delivery and in vitro biological evaluation of trans-resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for skin disorders therapies. *Molecules*. 2016;21(116):1-14.

Robijns J, Censabella S, Claes S, Pannekoeke L, Bussé L, Colson D, et al. Prevention of acute radiodermatitis by photobiomodulation: A randomized, placebo-controlled trial in breast cancer patients (TRANSDERMIS trial). *Lasers Surg Med*. 2018 Feb. 10. [Epub ahead of print]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lsm.22804>. DOI: 10.1002/lsm.22804.

Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol*. 2001;58:333-9.

Ryan JL. Ionizing Radiation: The Good, the Bad, and the Ugly. *J Invest Dermatol*. 2012;132(302):985-93.

Saad ED, Hoff PM, Cernelós RP, Katz A, Novis YAS, Pietrocola M et al. Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 2002 [cited 2018 Sep 29];48(1):63-96. Available from: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_48/v01/pdf/artigo6.pdf

Salvo N, Barnes E, van Draanen J, Stacey E, Mitera G, Breen D, Giotis A, Czarnota G, Pang J, De Angelis C. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol*. 2010;17(4):94-112.

Sanchez MC, Lancel S, Boulanger E, Neviere R. Targeting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the treatment of impaired wound healing: a systematic review. *Antioxidants* [internet]. 2018 [cited 2018 Sep 29];7(98). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/7/8/98> DOI: 10.3390/antiox7080098.

Santos SB. O efeito da vitamina E e do selênio na prevenção da mucosite em pacientes com tumores malignos nas vias aerodigestivas superiores submetidos a radioterapia, concomitantemente ou não com quimioterapia [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

Santos VLCG, Queiroz FM, Peres GRP. Princípios do tratamento de feridas. In: Ferreira MC, Junior PT, Coltro PS, editores. *Tratado de Cirurgia Plástica: Feridas Complexas*. v. 3. São Paulo: Atheneu, 2015. p. 23-31.

Schafer M, Werner S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacol Res*. 2008;58:165-71.

Schärftl W. Light scattering from polymer solutions and nanoparticle dispersions. Springer; 2007.

Schnur JB, Ouellette SC, DiLorenzo TA, Green S, Montgomery GH. A Qualitative Analysis of Acute Skin Toxicity among Breast Cancer Radiotherapy Patients. *Psychooncology*. 2011a;20(3):260–8.

Schnur JB, Love B, Scheckner BL, Green S, Wernicke G, Montgomery GH. A systematic review of patient-rated measures of radiodermatitis in breast cancer radiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2011b;34(5):529–36.

Segreto HRC, Segreto RA. Revisão e atualização em radiobiologia. Aspectos celulares, moleculares e clínicos. *A Folha Médica*. 2000;119(4):9-27.

Seité S, Bensadoun R-J, Mazer J-M. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer* (Dove Med Press) [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];9:551-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5677297/> DOI: 10.2147/BCTT.S149752.

Sekine H, Kobayashi M, Honda C, Aoki M, Nakagawa M, Kanehira C. Skin Reactions after Breast-conserving Therapy and Prediction of Late Complications Using Physiological Functions. *Breast Cancer* [internet]. 2000 [cited 2018 Sep 29];7(2):205-10. Available from: <https://slideheaven.com/skin-reactions-after-breast-conserving-therapy-and-prediction-of-late-complicati.html>

Sharma N, Purkayastha A. Impact of Radiotherapy on Psychological, Financial, and Sexual Aspects in Postmastectomy Carcinoma Breast Patients: A Prospective Study and Management. *Asia Pac J Oncol Nurs* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 12];4:69–76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297236/pdf/APJON-4-69.pdf>

Sharp L, Johansson H, Landin Y, Moegelin IM, Bergenmar M. Frequency and severity of skin reactions in patients with breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy, the usefulness of two assessment instruments - a pilot study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011 [cited 2018 Sep 29];47(18):2665-72. Available from: [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(11\)00467-9/pdf](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(11)00467-9/pdf) DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.039.

Shaw SZ, Nien HH, Wu CJ, Lui LT, Su JF, Lang CH. 3M Cavilon No-Sting Barrier Film or topical corticosteroid (mometasone furoate) for protection against radiation dermatitis: A clinical Trial. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 29];114(5):407-14. Available from: https://ac.els-cdn.com/S0929664613001307/1-s2.0-S0929664613001307-main.pdf?_tid=a1edb806-3fc3-48f4-8cad-e74ced8fba07&acdnat=1538516097_e8f585125d54672555eba62bac1300e9 DOI: 10.1016/j.jfma.2013.04.003.

Shukla PN, Gairola M, Mohanti BK, Rath GK. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study. *Indian J Cancer*. 2006;43:180–4.

Silva SAM, Michniak-Kohn B, Leonardi GR. An overview about oxidation in clinical practice of skin aging. *An Bras Dermatol* [internet]. 2017 [cited 2018 Oct 17];92(3):367-74. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962017000300367&lng=en&nrm=iso&tlng=en DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175481.

Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 29];17(3):277-92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40257-016-0186-4> DOI: 10.1007/s40257-016-0186-4.

Singh VK, Beattie LA, Seed TM. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures. *J Radiat Res* [Internet]. 2013 [cited 2017 Sep 11];54:973-88. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823775/> DOI: 10.1093/jrr/rrt048.

Skliarenko J, Warde P. Radiotherapy: practical applications and clinical aspects. *Medicine*. 2011;39(12):705-10.

Sprangers MAG, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The EORTC breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol*. 1996; 4(10):2756-68.

Sullivan TP, Eaglstein WH, Davis SC, Mertz P. the Pig As a Model for Human Wound Healing. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2001 [cited 2017 Sep 11];9(2):66–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1524-475x.2001.00066.x>

Sundaresan P, Sullivan L, Pendlebury S, Kirby A, Rodger A, Joseph D, et al. Patients' perceptions of health-related quality of life during and after adjuvant radiotherapy for T1N0M0 breast cancer. *Clin Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 29];27:9-15. Available from: [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(14\)00340-9/pdf](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(14)00340-9/pdf). DOI: 10.1016/j.clon.2014.09.007.

Takahashi N, Kozai D, Kobayashi R, Ebert M, Mori Y. Roles of TRPM2 in oxidative stress. *Cell Calcium*. 2011;50(3):279-87.

Taveira SF. Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) como carreadores de fármacos para o tratamento tópico do câncer de pele [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2009.

Teh BS, Woo SY, Butler EB. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): a new promising technology in radiation oncology. *Oncologist*. 1999;4(6):433-42.

Trapé CA. A operacionalização do conceito de classes sociais em epidemiologia crítica: uma proposta de aproximação a partir da categoria reprodução social [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2011.

University of Alberta. Medium-chain triglycerides [Internet]. DrugBank. 2018a. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB13959>

University of Alberta. Dimethicone [Internet]. DrugBank. 2018b. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB11074>

Uyen LDP, Nguyen DH, Kim EK. Mechanism of Skin Pigmentation. *Biotechnol Bioprocess Eng* [Internet]. 2008 [cited 2018 Nov 16];13:383–95. Available from: <https://link-springer-com.ezproxy.unal.edu.co/content/pdf/10.1007%2Fs12257-008-0143-z.pdf> DOI: 10.1007/s12257-008-0143-z

Vano-Galvan S, Fernandez-Lizarbe E, Truchuelo M, Diaz-Ley B, Grillo E, Sanchez V, et al. Dynamic skin changes of acute radiation dermatitis revealed by in vivo reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Nov 16];27(9):1143–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2012.04680.x> DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04680.x

Vieira RACV, Silva FCB, Biller G, Silva JJ, Paiva CE, Sarri AJ. Instrumentos de avaliação quantitativa e qualitativa das sequelas relacionadas ao tratamento do cancer de mama. *Rev Bras Mastologia* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 29];26:126-32. Available from: https://www.researchgate.net/publication/305877295_Instrumentos_de_avaliacao_quantitativa_e_qualitativa_das_sequelas_relacionadas_ao_tratamento_do_cancer_de_mama DOI:10.5327/Z201600030008RBM.

Wagener FADTG, Carels CE, Lundvig DMS. Targeting the redox balance in inflammatory skin conditions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2013 [cited 2017 Oct 18];14:9126-67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3676777/> DOI: 10.3390/ijms14059126.

Waghmare CM. Radiation burn – From mechanism to management. *Burns* [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 13];39:212-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092699> DOI: 10.1016/j.burns.2012.09.012.

Waldron Jn, O'Sullivan B. Princípios da Radioterapia Oncológica. In: Pollack RE. *UICC Manual de Oncologia Clínica*. 8 ed. São Paulo: Fundação Oncocentro; 2006. p.225-42.

Warnock C, Lee N. Skin reactions from radiotherapy. *Can Nurs Practice* [internet]. 2014 [cited 2018 Oct 13];13(9):16-22. Available from: <https://journals.rcni.com/cancer-nursing-practice/skin-reactions-from-radiotherapy-cnp.13.9.16.e1146> DOI: 10.7748/cnp.13.9.16.e1146

Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen*. 2005;13(5):452-61.

Wong RKS, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer* [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 29];21(10):2933–48. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-013-1896-2> DOI:10.1007/s00520-013-1896-2

Wright JL, Takita C, Reis IM, Zhao W, Lee E, Hu JJ. Racial variations in radiation-induced skin toxicity severity: data from a prospective cohort receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):335–43.

Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *BioFactors* [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 20];35(2):193–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/biof.29> DOI: 10.1002/biof.29

Yehye WA, Rahman NA, Ariffin A, Abd Hamid SB, Alhadi AA, Kadir FA, et al. Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): A review. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Nov 15];101:295–312. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S022352341530101X>

Yirmibesoglu E, Karahacioglu E, Kilic D, Lortlar N, Akbulut G, Omeroglu S. The protective effects of Ginkgo biloba extract (EGb-761) on radiation-induced dermatitis: na experimental study. *Clin Exp Dermatol*. 2011;37:387-94.

Zanetti-Ramos BG, Creczynski-Pasa TB. O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos. *Rev Bras Farm*. 2008;89(2):95-101.

Zhang Z, Tsai PC, Ramezanli T, Michniak-Kohn BB. Polymeric nanoparticles-based topical delivery systems for the treatment of dermatological diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* [Internet]. 2013 [cited 2016 Jun 02];5(3):205-18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3631287/> DOI: 10.1002/wnan.1211.

Zhang Y, Zhang S, Shao X. Topical agent therapy for prevention and treatment of radiodermatitis: a meta-analysis. *Support Care Cancer* [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 29]; 21:1025–31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-012-1622-5> DOI: 10.1007/s00520-012-1622-5

APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE A - PROTOCOLO PARA A PREVENÇÃO DE RADIODERMATITE AGUDA

INSTRUÇÕES A SEREM SEGUIDAS PARA A PREVENÇÃO DE RADIODERMATITES

Prezada paciente, seguem abaixo as instruções que a senhora deverá seguir diariamente, durante todo o tratamento de radioterapia, por até 2 semanas após o fim do tratamento:

- ✓ Utilizar água e sabonete neutro para higienização suave da pele irradiada;
- ✓ Utilizar roupas macias e largas;
- ✓ Proteger a área irradiada de agentes irritantes, evitando o uso de desodorantes, perfumes e cosméticos;
- ✓ Evitar depilação e, se necessária, utilizar aparelho tricotomizador elétrico;
- ✓ Manter a pele irradiada seca e utilizar toalhas macias;
- ✓ Evitar nadar em lagos, piscinas, mar e uso de banheiras quentes e saunas;
- ✓ Evitar o uso de fitas, adesivos, e compressas térmicas (frias ou quentes) sobre a área irradiada;
- ✓ Evitar a exposição solar na área irradiada. Sempre utilizar roupas que cubram a região, para que não se exponha ao sol;
- ✓ Evitar o uso de produtos tópicos que contêm metal (como zinco e alumínio);
- ✓ Utilizar protetores para o sol ou frio, lenços e agasalhos, sempre cobrindo a área irradiada;
- ✓ A senhora deverá começar a utilizar o creme na noite anterior ao início da radioterapia. Exemplo: Se sua radioterapia for iniciar numa segunda-feira, a senhora iniciará o uso do creme no domingo a noite.
- ✓ Sempre tomar banho antes da realização da sessão de radioterapia, para que seja removido o creme do local que receberá a radiação. Não se pode ir para a radioterapia com o creme aplicado na pele;
- ✓ Aplicar uma camada fina do creme que a senhora recebeu, no local irradiado, e espalhá-la sobre a pele, logo após a realização da sessão de radioterapia, conforme orientação da pesquisadora. O creme deverá ser aplicado três vezes por dia,

iniciando após a sessão. A senhora não poderá aplicar nenhum outro produto no local irradiado.

- ✓ Caso tenha necessidade de tomar outro banho ao longo do dia, fora do horário de aplicação do creme, a senhora deverá proteger o local irradiado para que não molhe, para evitar que o creme seja removido do local. Tente programar o horário deste outro banho para um horário de aplicação do creme, pois poderá aplicá-lo logo após o banho.
- ✓ Nos finais de semana e feriados (dias em que não terá sessão de radioterapia), o creme deverá ser aplicado também três vezes por dia, nos mesmos horários em que a senhora realiza a aplicação nos dias em que acontecem as sessões.
- ✓ É de extrema importância que a senhora siga as orientações fornecidas pela pesquisadora e que estão descritas neste folder, desde o primeiro dia de radioterapia e por até 14 dias (2 semanas) após o término das sessões. Todas estas orientações devem ser seguidas diariamente, inclusive nos dias em que não tiver sessões de radioterapia (como nos finais de semana e feriados).
- ✓ Caso a senhora tenha qualquer dúvida com relação a essas orientações, converse com o Dr Rodrigo Calixto Mattar ou com a Enf Fernanda Mateus Queiroz Schmidt, de segunda a sexta-feira no Hospital Regional do Câncer. Eles farão o acompanhamento da senhora e estarão prontos para responder qualquer dúvida, a qualquer momento.

Telefone (Fernanda): 35-9XXXX-XXXX

APÊNDICE B - PERDA DE ÁGUA TRANSEPIDÉRMICA EM PELE DE PORCO TRATADA COM CLNs COM VITAMINA E

Perda de água transepidérmica em pele de porco tratada com CLNs com Vitamina E a cada 8 horas, durante 24 horas.

Dados representativos da média de quatro amostras de pele de porco tratadas por tipo de creme. Os cremes aqui testados correspondem à formulação inicial sem ajuste reológico (sem Sepigel 1%). TEWL: perda de água transepidérmica (sigla em inglês).

APÊNDICE C - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

Instrumento de Coleta de Dados Sociodemográficos e Clínicos					
Data:		Horário:		Grupo RCT:	
Número do sujeito:		Iniciais:		Prontuário:	
Dados Sociodemográficos					
Data de Nascimento:			Idade:		
Cor da pele:	☐ Branca	☐ Negra	☐ Mulata	☐ Amarela	☐ Outro
Escolaridade:	☐ Analfabeta		☐ Ensino médio completo		
	☐ Ensino fundamental incompleto		☐ Ensino superior incompleto		
	☐ Ensino fundamental completo		☐ Ensino superior completo		
	☐ Ensino médio incompleto		☐ Pós-graduação		
Anos de estudo:		Profissão:		Ocupação atual:	
Estado civil:	☐ Casada	☐ Solteira	☐ Viúva	☐ Separada	
Cidade de procedência:			Religião:		
Número de filhos:		Renda familiar mensal:		Com quem reside:	
Dados Clínicos					
Tipo de Câncer:		Estadiamento:		Mama afetada:	
Data do diagnóstico:			Metástases: ☐ Sim ☐ Não		
Tratamentos antineoplásicos realizados:	☐ Quimioterapia	☐ Hormonioterapia	☐ Cirurgia	☐ Outro	
	Período:	Período:	Tipo e data:	Tipo e data:	
Comorbidades atuais:	☐ Não	☐ Sim. Especificar quais:			
Antecedentes pessoais clínicos:			Antecedentes pessoais cirúrgicos:		
Antecedente familiar de câncer:	☐ Não	☐ Sim. Especificar quais:			
Medicamentos em uso:					

Menarca:		DUM:		Tempo de amamentação:	
Exposição solar crônica:				Raça negra na família:	
Tabagismo:	() Não	() Sim. Especificar tempo e quantidade:			
Ex-tabagismo:	() Não	() Sim. Especificar tempo e quantidade:			
Etilismo:	() Não	() Sim. Especificar tempo e quantidade:			
Ex-etilismo:	() Não	() Sim. Especificar tempo e quantidade:			
Antecedentes alérgicos:	() Não	() Sim. Especificar:			
Peso:		Altura:		IMC:	
Dados Clínicos relacionados à Radioterapia					
Início da Radioterapia: ____/____/____			Término da Radioterapia: ____/____/____		
Nº sessões programadas:		Nº sessões realizadas:		Horário da radioterapia:	
Local irradiado: () Mama () Boost () FSC					
Altura da mama:			Distância látero-lateral da mama:		
Meia altura da mama:			Distância látero-lateral da metade da mama:		
Dose (mama):	Dose (FSC):	Dose máxima (mama):		Dose máxima (FSC):	
Heterogeneidade:			Heterogeneidade (FSC):		
Volumes de tecido irradiado (mama):			Volumes de tecido irradiado (FSC):		
Intercorrências durante o tratamento:	() Não	() Sim. Especificar quais:			
Interrupções durante o tratamento:	() Não	() Sim. Especificar quais e motivos:			

APÊNDICE D - INSTRUMENTO PARA AVALIAÇÃO PERIÓDICA

[illegible]

11 – Tomou banho antes da realização da sessão de radioterapia?															
12 – Aplicou o creme três vezes por dia (manhã, tarde e noite)?															
13 – Não aplicou nenhum outro produto no local irradiado?															
14 – Tomou mais de um banho ao longo do dia?															
15 – Se respondeu sim ao item 14, protegeu o local irradiado para que não molhe, para evitar que o creme seja removido do local?															
16 – Seguiu todas as orientações do protocolo nos dias em que não veio para sessões de radioterapia (finais de semana e feriados)?															
Intercorrências ou observações com relação ao cumprimento do protocolo:															

Escala		Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
RTOG (tradução livre português)		Eritema leve, descamação seca, epilação, sudorese diminuída	Eritema moderado e brilhante, dermatite exsudativa em placas, edema moderado	Dermatite exsudativa confluyente, além das pregas cutâneas; edema intenso	Ulceração, hemorragia, necrose
CTCAE v.5.0 (tradução livre português)		Eritema leve ou descamação seca	Eritema de moderado a intenso; descamação úmida focal, principalmente confinada a dobras e pregas cutâneas; edema moderado	Descamação úmida em outras áreas além das dobras e pregas cutâneas, sangramento induzido por trauma menor ou abrasão	Consequências com risco de vida; necrose da pele ou ulceração da espessura total da derme; sangramento espontâneo no local acometido; enxerto de pele indicado

APÊNDICE E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convido a senhora para participar da pesquisa intitulada “Aplicação tópica de nanopartículas contendo vitamina E na prevenção de radiodermatite em mulheres com câncer de mama: ensaio clínico randomizado”, desenvolvida pela pesquisadora Fernanda Mateus Queiroz Schmidt. Esta pesquisa é para saber se a aplicação de um creme hidratante contendo vitamina E na região da mama diminui a possibilidade do surgimento de reações na pele (radiodermatites) durante o tratamento de radioterapia. Estas reações geralmente aparecem na pele de 90% das pacientes que fazem radioterapia e a ciência ainda não descobriu qual o melhor produto que pode evitar o aparecimento delas.

Caso concorde em participar, além das orientações e cuidados que todas as pacientes recebem no setor de radioterapia do Hospital Regional do Câncer, a senhora também receberá um creme hidratante para aplicar na região da mama. A pesquisa será formada por três grupos de mulheres que fazem radioterapia: um que utilizará um creme que contém nanopartículas com vitamina E, um que utilizará o mesmo creme com nanopartículas e sem vitamina E e outro que utilizará o mesmo creme e sem nanopartículas. O grupo que a senhora participará será definido por sorteio. A senhora e a pesquisadora não terão conhecimento de qual grupo pertencerá, pois isto pode interferir na avaliação do resultado. Somente no final da pesquisa é que estes dados serão revelados.

A aplicação do creme iniciará no primeiro dia de sessão da radioterapia e deverá ser realizada três vezes por dia pela senhora em casa. Nós lhe entregaremos os frascos com o creme e a senhora não terá qualquer custo para participar desta pesquisa. Além disso, a senhora será entrevistada pela pesquisadora, respondendo perguntas como dados pessoais, sua saúde, história de sua doença, seu tratamento e sua qualidade de vida. A avaliação de sua qualidade de vida será feita pela aplicação de um formulário, no início e no final do tratamento de radioterapia. A entrevista e o preenchimento do formulário tem duração prevista de aproximadamente 30 minutos. O seu prontuário médico também será consultado pela pesquisadora, para obter informações sobre o seu tratamento e a sua doença. A senhora também será avaliada três vezes por semana em um consultório do setor

de radioterapia do Hospital Regional do Câncer, quando vier para as sessões, pela pesquisadora e pelo médico radioterapeuta, para avaliação da pele da mama e para acompanhar como está sendo a sua evolução. Durante estas avaliações semanais será realizado também um teste para avaliar como está as condições da sua pele que está recebendo a radioterapia, através de um aparelho que realizará imagens da temperatura da sua pele. Este teste não é invasivo e não causará dor ou qualquer desconforto na senhora. Estas avaliações semanais têm duração de aproximadamente 20 minutos e acontecerão logo antes de sua sessão de radioterapia.

Gostaria de lhe informar que esta pesquisa não apresenta riscos ou efeitos colaterais do tratamento. Todos os componentes da fórmula do creme que será aplicado pela senhora já são utilizados por outras pessoas para outras finalidades e já existem estudos comprovando a sua segurança e benefícios para a saúde da pele. O risco existente está relacionado ao possível desenvolvimento de reação alérgica ao produto utilizado. Porém, caso a senhora apresente histórico de alergia a qualquer componente da fórmula, não poderá participar desta pesquisa. Caso apresente a reação de pele (radiodermatite) durante o tratamento de radioterapia, a senhora receberá todos os cuidados e acompanhamento necessários, da mesma forma que receberia se não estivesse participando da pesquisa, por tratar-se de rotina no atendimento de todos os pacientes que fazem radioterapia no hospital. Lembramos que estas reações de pele são muito comuns em pessoas que fazem tratamento de radioterapia, acometendo quase todas elas, e poderão aparecer na senhora, mesmo utilizando o creme que lhe forneceremos. As orientações e o acompanhamento da senhora durante todo o período da radioterapia será realizada por profissionais com experiência. Caso a senhora tenha algum dano relacionado à pesquisa, terá direito à indenização e receberá toda a assistência integral e imediata, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário. Participando desta pesquisa, a senhora estará contribuindo para o avanço dos estudos nesta área e para a descoberta de produtos que reduzam o risco de desenvolver reações de pele em pacientes que fazem radioterapia, beneficiando assim todos os que passarem por este tratamento.

Todas as informações que a senhora fornecer na entrevista e seu nome serão mantidos em segredo, com a garantia do anonimato. Sua participação é totalmente voluntária e a senhora poderá se recusar a participar ou abandonar a pesquisa a

qualquer momento, sem que isso venha a afetar ou interferir no seu tratamento no hospital. Os resultados desta pesquisa serão transformados em trabalho científico e apresentados em congressos e revistas da área da saúde, e em nenhum momento, o seu nome aparecerá como colaboradora ou participante da pesquisa.

Estarei à disposição para tirar todas as dúvidas e, caso queira qualquer outra informação sobre a sua participação nesta pesquisa, poderá falar com Fernanda Mateus Queiroz Schmidt (pesquisadora) durante todo o período da pesquisa, pelo telefone (35) 99911-8288, pelo email fernandamqueiroz@usp.br, ou no endereço: Hospital Regional do Câncer, Rua José Merchiorato, anexo à Santa Casa de Misericórdia de Passos, Passos-MG.

Caso a senhora tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da USP – Endereço - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419, Bairro Cerqueira Cesar, São Paulo/SP, CEP: 05403-000, Telefone- (11) 3061-8858, e-mail – cepee@usp.br, ou CEP da Santa Casa – Endereço- Rua Santa Casa, 164, Bairro Santa Casa, Passos/MG, CEP: 37900-514, Telefone- (35) 3529-1300.

“O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos”. Esta pesquisa atende todas as especificações da Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Obrigada pela sua colaboração.

Fernanda Mateus Queiroz Schmidt Pesquisadora
--

Eu, _____, RG nº _____, abaixo assinada, recebi e entendi as informações acima e concordo em participar voluntariamente como colaboradora da pesquisa. Recebi uma via do presente termo de consentimento, que foi rubricada em todas as páginas e assinada por mim e pela pesquisadora, e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer dúvidas.

Passos, ____/____/____

_____ Assinatura ou impressão digital da participante ou representante legal
--

ANEXOS

ANEXO 1 - CHECKLIST CONSORT PARA ESTUDOS PILOTO

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a pilot or feasibility trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a pilot or feasibility randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of pilot trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT abstract extension for pilot trials)	
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale for future definitive trial, and reasons for randomised pilot trial	
	2b	Specific objectives or research questions for pilot trial	
Methods			
Trial design	3a	Description of pilot trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	
	3b	Important changes to methods after pilot trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
	4c	How participants were identified and consented	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
Outcomes	6a	Completely defined prespecified assessments or measurements to address each pilot trial objective specified in 2b, including how and when they were assessed	
	6b	Any changes to pilot trial assessments or measurements after the pilot trial commenced, with reasons	
	6c	If applicable, prespecified criteria used to judge whether, or how, to proceed with future definitive trial	
Sample size	7a	Rationale for numbers in the pilot trial	
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses	

		and stopping guidelines	
Randomisation			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
	8b	Type of randomisation(s); details of any restriction (such as blocking and block size)	
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	
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12	Methods used to address each pilot trial objective whether qualitative or quantitative	
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were approached and/or assessed for eligibility, randomly assigned, received intended treatment, and were assessed for each objective	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the pilot trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	
Numbers analysed	16	For each objective, number of participants (denominator) included in each analysis. If relevant, these numbers should be by randomised group	
Outcomes and estimation	17	For each objective, results including expressions of uncertainty (such as 95% confidence interval) for any estimates. If relevant, these results should be by randomised group	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed that could be used to inform the future definitive trial	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	
	19a	If relevant, other important unintended consequences	

Discussion			
Limitations	20	Pilot trial limitations, addressing sources of potential bias and remaining uncertainty about feasibility	
Generalisability	21	Generalisability (applicability) of pilot trial methods and findings to future definitive trial and other studies	
Interpretation	22	Interpretation consistent with pilot trial objectives and findings, balancing potential benefits and harms, and considering other relevant evidence	
	22a	Implications for progression from pilot to future definitive trial, including any proposed amendments	
Other information			
Registration	23	Registration number for pilot trial and name of trial registry	
Protocol	24	Where the pilot trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	
	26	Ethical approval or approval by research review committee, confirmed with reference number	

Citation: Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. BMJ. 2016;355.

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010, extension to randomised pilot and feasibility trials, Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org

ANEXO 2 - TABELA DE OCUPAÇÕES

<p>1. DIREÇÃO E PLANEJAMENTO</p> <p>1.1. Planejamento e organização</p> <p>Farmacêuticos, químicos</p> <p>Arquitetos, engenheiros</p> <p>Médicos</p> <p>Dentistas</p> <p>Estatísticos</p> <p>Programadores de computadores</p> <p>Economistas</p> <p>Contadores e auditores contábeis</p> <p>Fiscais e técnicos de arrecadação e tributação, advogados e defensores públicos,</p> <p>Professores de ensino superior, professores pesquisadores</p> <p>Diretores de escolas, professores de ensino não especificado, técnicos de ensino, inspetores de alunos, orientadores de ensino.</p> <p>Arquivologistas, bibliotecários, museólogos, ocupações técnicas e científicas não especificadas</p> <p>Antropólogos, Geógrafos, Arqueólogos, Sociólogos, Demógrafos</p> <p>Chefes e encarregados de seção de serviços administrativos de empresas</p> <p>Chefes e encarregados de sessão na produção industrial</p> <p>1.2. Empresário, direção e gerência</p> <p>Diretores e produtores de espetáculos</p> <p>Empresários do comércio</p> <p>Administradores e gerentes da indústrias de transformação</p> <p>Administradores e gerentes do comércio e de serviços</p> <p>Administradores do setor bancário e financeiro</p> <p>Outros administradores e gerentes não classificados</p> <p>2. EXECUÇÃO</p> <p>2.1. Não qualificado na execução</p> <p>Carteiros</p> <p>Frentistas, repositores de mercadorias</p> <p>Baleiro, sorveteiros, doceiros, comerciantes ambulantes, bilheteiro, leiteiro, feirante, peixeiro, quitandeiro.</p> <p>Copeiros, garçons, atendentes de bares e lanchonetes</p>	<p>2.2. Semi-qualificado na execução</p> <p>Enfermeiros não diplomados</p> <p>Jogadores de futebol e outros atletas</p> <p>Inspetores e fiscais, guardas sanitários</p> <p>Representantes, praticistas e viajantes comerciais</p> <p>Corretores de títulos de valores, de seguros, de bolsa de valores e de imóveis</p> <p>Promotor de vendas e propagandistas</p> <p>Vendedores</p> <p>Cozinheiros</p> <p>Cabeleireiro, manicure, barbeiro, esteticista, maquilador.</p> <p>Vigias particulares, guardas de presídios, carcereiros.</p> <p>Tecelões, tricoteiros, tapeceiros</p> <p>Pasteleiro, confeitoiro, padeiro</p> <p>Costureiros, alfaiates</p> <p>Bordadeiras, cerzadeiras</p> <p>Sapateiros</p> <p>Marceneiros</p> <p>Ferreiros, serralheiros</p> <p>Furadores, frisadores, retificadores, torneiros mecânicos.</p> <p>Estampadores mecânicos, operadores de prensa mecânica de metais</p> <p>Mecânicos sem especificação</p> <p>Montadores de equipamentos elétricos</p> <p>Eletricistas de instalações, reparadores de equipamentos elétricos</p> <p>Operadores de equipamentos de som e cenografia e outros operadores não especificados</p> <p>Soldadores</p> <p>Lanterneiros de veículos e funileiros</p> <p>Rebitadores e montadores de estruturas metálicas</p> <p>Borracheiros, vulcanizadores e recauchutadores</p> <p>Impressores e outras ocupações da indústria gráfica</p> <p>Pedreiros</p>
---	---

Camareiros, empregados domésticos	Caldeireiros, operadores de máquinas (exclusive de agropecuária e construção, operadores de tratamento e bombeamento)
Operadores de máquina de marcenaria	Motoristas, operadores de máquinas de construção civil
Operadores de máquina na indústria de artefatos de borracha e plástico	
Pintores e caiadores	
Vidraceiros	

<p>2.3. Qualificado na execução</p> <p>Técnicos em estatística, em análise de dados, de contabilidade e pesquisadores de mercado</p> <p>Técnicos de agropecuária, eletrônica, eletrotécnica, mecânica. enfermagem, análises clínicas.</p> <p>Técnicos de estradas, de saneamento, edificações, de agrimensura, ocupações auxiliares de engenharia e de arquitetura, desenhistas</p> <p>Técnicos químicos</p> <p>Ortoptistas e óticos</p> <p>Professores de ensino fundamental</p> <p>Instrutores e professores de formação profissional</p> <p>Artistas plásticos, escultores, pintores, artesãos</p> <p>Operadores de câmeras e fotógrafos</p> <p>Ferramenteiros</p> <p>Montadores na indústria metalúrgica</p> <p>Mecânicos de veículos automotores</p> <p>Ajustadores e montadores mecânicos, lubrificadores</p> <p>Encanadores</p>	<p>3. APOIO</p> <p>3.1. Serviços gerais</p> <p>Recepcionistas</p> <p>Porteiros, zeladores, ascensoristas</p> <p>Faxineiros, serventes, lixeiros</p> <p>Guardadores de automóveis</p> <p>3.2. Serviços de escritório</p> <p>Secretárias</p> <p>Pagadores, caixas, auxiliares de contabilidade e contas a pagar</p> <p>3.3. Não Operacional/apoio</p> <p>Oficiais forças armadas, bombeiros, guardas metropolitanos e civis</p> <p>Telegrafista, radiotelegrafista, telefonista</p> <p>Despachantes de cargas, ônibus e trens, armazenistas, conferentes de materiais, almoxarifes, estoquistas</p> <p>Apontador, auxiliares de escritório e administrativos, escriturário.</p> <p>Instaladores e reparadores de equipamentos e aparelhos de telecomunicação</p> <p>Operadores de empilhadoras</p> <p>Condutores e chefes de trem, maquinistas de trem</p> <p>4. MAL DEFINIDAS</p> <p>Outras ocupações da indústria de transformação</p> <p>Outras ocupações ou ocupações mal definidas</p>
---	--

ANEXO 3 - EORTC QLQ-C30 – VERSÃO EM PORTUGUÊS

PORTUGUESE (BRAZIL)

EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

ANEXO 4 - EORTC QLQ-BR23 – VERSÃO EM PORTUGUÊS

PORTUGUESE (BRAZIL)

EORTC QLQ - BR23

Às vezes, os pacientes relatam os sintomas ou problemas relacionados abaixo. Por favor, indique até que ponto você apresentou esses sintomas ou problemas durante a última semana.

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderado	Muito
31. Sentiu a boca seca?	1	2	3	4
32. O que comeu e bebeu teve um sabor diferente do normal?	1	2	3	4
33. Sentiu os olhos doloridos, irritados ou lacrimejantes?	1	2	3	4
34. Teve queda de cabelo?	1	2	3	4
35. Responda a esta pergunta apenas se teve queda de cabelo: A queda de cabelo perturbou você?	1	2	3	4
36. Sentiu-se doente ou indisposta?	1	2	3	4
37. Sentiu fogachos?	1	2	3	4
38. Sentiu dor de cabeça?	1	2	3	4
39. Você se sentiu menos bonita devido à sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
40. Você se sentiu menos mulher como resultado de sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
41. Achou difícil observar-se nua?	1	2	3	4
42. Sentiu-se insatisfeita com seu corpo?	1	2	3	4
43. Sentiu-se preocupada com sua saúde futura?	1	2	3	4
Durante as últimas <u>quatro</u> semanas:	Não	Pouco	Moderado	Muito
44. Até que ponto sentiu desejo sexual?	1	2	3	4
45. Com que frequência foi sexualmente ativa (teve relações sexuais)? (com ou sem relação sexual)	1	2	3	4
46. Responda a esta pergunta apenas se tiver sido sexualmente ativa: Até que ponto o sexo foi satisfatório para você?	1	2	3	4

Por favor, continue na folha seguinte

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderado	Muito
47. Sentiu dores no braço ou ombro?	1	2	3	4
48. Sentiu seu braço ou sua mão inchados?	1	2	3	4
49. Sentiu dificuldade em levantar ou abrir o braço?	1	2	3	4
50. Sentiu dores na área de seu seio doente?	1	2	3	4
51. Sentiu a área de seu seio doente inchada?	1	2	3	4
52. Sentiu a área de seu seio doente demasiado sensível?	1	2	3	4
53. Sentiu problemas de pele no ou na área do seio doente (i.e., comichão, pele seca ou escamosa)?	1	2	3	4

ANEXO 5 - EMAIL DE AUTORIZAÇÃO PARA *DOWNLOAD* E USO DOS QUESTIONÁRIOS EORTC-QLQ-C30 E BR23

QLQ-C30 download request from Fernanda Schmidt

qlqc30@eortc.be

Para

fernandamqueiroz@yahoo.com.br

30/04/16 - 11:50h

Dear Sir/Madam,

Please find below the links where you can download the documents you requested.

Best regards,

Your data:

Title: Mrs

First name: Fernanda

Last name: Schmidt

Hospital/Institution: Nursing School - University of Sao Paulo

Address: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419

County/State: Sao Paulo

Postal Code: 05403-000

Country: Brazil

Phone: 55 11 3061 7565

Fax:

Email: fernandamqueiroz@yahoo.com.br

Protocol: Doctoral Thesis Project

Documents requested:

QLQ-C30 Core Questionnaire in Portuguese

Breast Module (BR23) in Portuguese

QLQ-C30 Scoring Manual

Scoring Instructions: Breast BR23

URLs:

<http://www.eortc.be/qol/files/C30/QLQ-C30%20PortugueseBrazilian.pdf>

[http://www.eortc.be/qol/files/BR23/BR23%20Portuguese%20\(Brazil\).pdf](http://www.eortc.be/qol/files/BR23/BR23%20Portuguese%20(Brazil).pdf)

<http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>

http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/BR23_summary.pdf

ANEXO 6 - AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA **AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA**

AUTORIZO a coleta de dados do projeto de pesquisa "**Aplicação tópica de nanopartículas contendo vitamina E na prevenção de radiodermatite em mulheres com câncer de mama: Ensaio Clínico Randomizado**", que será desenvolvido pela aluna Fernanda Mateus Queiroz Schmidt sob orientação da Professora Doutora Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos, para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

A coleta de dados só será iniciada após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Passos.

Passos, 14 de Setembro de 2017

Dr Paulo Cesar Felipe Franco
Coordenador Médico do HRC SCMP

Marcelo Soares de Oliveira
Gerente da UNEP - SCMP

Dr José Ronaldo Alves
Diretor Técnico SCMP

ANEXO 7 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: APLICAÇÃO TÓPICA DE NANOPARTÍCULAS CONTENDO VITAMINA E NA PREVENÇÃO DE RADIODERMATITE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

Pesquisador: Fernanda Mateus Queiroz Schmidt

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66461817.2.0000.5392

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.026.691

Apresentação do Projeto:

APLICAÇÃO TÓPICA DE NANOPARTÍCULAS CONTENDO VITAMINA E NA PREVENÇÃO DE RADIODERMATITE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

Trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado e duplo cego, que será realizado em um hospital oncológico da cidade de Passos - Minas Gerais.

A população do estudo será constituída por mulheres com câncer de mama submetidas à teleterapia.

A amostra será dividida em três grupos, por alocação aleatória (randomização):

1. Grupo A (experimental), composto de mulheres que realizarão a aplicação tópica de creme base com nanopartículas lipídicas contendo vitamina E na concentração de 0.5 a 5.0%;
2. Grupo B (controle 1), composto de mulheres que realizarão a aplicação tópica de creme base com nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E);

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-8858

E-mail: cepee@usp.br

Continuação do Parecer: 2.026.691

3. Grupo C (controle 2), composto de mulheres que realizarão a aplicação tópica de creme base sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E.

A incidência de radiodermatite bem como sua intensidade (grau) serão consideradas como desfechos primários, e a qualidade de vida como desfecho secundário.

Para a coleta dos dados, serão utilizados quatro instrumentos: instrumento de dados sócio-demográficos e clínicos; instrumento para o registro das avaliações periódicas e alterações da pele; e dois questionários de avaliação de qualidade de vida – EORTC-QLQ-30 e EORTC-QLQ-BR23.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito da aplicação tópica de nanopartículas lipídicas contendo vitamina E na concentração de 0.5 a 5.0% para a prevenção de radiodermatite em mulheres com câncer de mama submetidas à teleterapia.

Objetivo Secundário:

- Identificar e comparar a incidência de radiodermatite em três grupos de mulheres que realizarão a aplicação tópica de: creme com nanopartículas lipídicas contendo vitamina E na concentração de 0.5 a 5.0%, creme contendo nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E) e creme sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E.

- Determinar e comparar a intensidade (grau) de radiodermatite desenvolvida pelas pacientes nos três grupos do estudo.

- Avaliar e comparar a qualidade de vida das pacientes no início e ao término da radioterapia nos três grupos do estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Critério de Inclusão:

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419	
Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-000
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3061-8858	E-mail: cepee@usp.br

Continuação do Parecer: 2.026.691

- ter idade 18 anos;
- apresentar a pele íntegra no dia de início da radioterapia.

Critério de Exclusão:

- ter sido submetida à radioterapia prévia na mesma área;- ter sido submetida à mastectomia radical;
- estar grávida;
- possuir ferida neoplásica maligna na área irradiada;
- relatar história de reação adversa aos componentes da fórmula do creme;
- estar sob quimioterapia concomitante;
- utilizar terapia anti-inflamatória tópica ou sistêmica concomitante;
- possuir doenças do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia;
- receber outro tipo de intervenção para prevenção de radiodermatite, não incluída no protocolo padrão ou experimental;
- recusar a participação no estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

projeto de pesquisa relevante para área de oncologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE:

descrito de forma clara.

necessário inserir espaço para rubrica em todas as vias.

Recomendações:

não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa bem descrita.

TCLE com linguagem clara, apenas será necessário inserir o local para rubrica e data em todas os impressos.

Considerações Finais a critério do CEP:

- Este CEP informa a necessidade de registro de resultados parciais e finais na Plataforma Brasil
- Este parecer não substitui a autorização da instituição coparticipante, antes do início da coleta de dados.

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-8858 **E-mail:** cepee@usp.br

USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.026.691

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_873065.pdf	29/03/2017 22:43:21		Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/03/2017 22:37:59	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	29/03/2017 22:37:14	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	29/03/2017 22:31:55	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	29/03/2017 22:22:12	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	29/03/2017 22:17:01	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito
Outros	autorizacao_coleta_de_dados.pdf	29/03/2017 18:23:11	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Abril de 2017

Assinado por:
Marcelo José dos Santos
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-000

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)3061-8858

E-mail: cepee@usp.br

ANEXO 8 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP APÓS ANÁLISE DE EMENDA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: APLICAÇÃO TÓPICA DE NANOPARTÍCULAS CONTENDO VITAMINA E NA PREVENÇÃO DE RADIODERMATITE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

Pesquisador: Fernanda Mateus Queiroz Schmidt

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66461817.2.3001.8043

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.245,048

Apresentação do Projeto:

Aproximadamente 90% das pacientes tratadas com radioterapia externa (teleterapia) para câncer de mama desenvolvem radiodermatite.

Trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado e duplo cego. A população do estudo será constituída por mulheres com câncer de mama submetidas à teleterapia. A amostra será dividida em três grupos, por alocação aleatória (randomização):

Grupo A (experimental), composto de mulheres que realizarão a aplicação tópica de creme base com nanopartículas lipídicas contendo vitamina E na concentração de 0,5 a 5,0%;

Grupo B (controle 1), composto de mulheres que realizarão a aplicação tópica de creme base com nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E);

Grupo C (controle 2), composto de mulheres que realizarão a aplicação tópica de creme base sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E.

Todas as mulheres da amostra seguirão também as orientações padrão para a prevenção de radiodermatites, realizarão a aplicação do creme três vezes por dia, e serão avaliadas três vezes por semana por dois avaliadores diferentes por meio de corneometria, TEWLmetria e termografia infravermelha.

Endereço: Rua Santa Casa, 164

Bairro: Santa Casa

UF: MG

Município: PASSOS

CEP: 37.904-164

Telefone: (35)3529-1006

E-mail: cepunep@scpassos.org.br

Continuação do Parecer: 2.245.048

Para a coleta dos dados, serão utilizados quatro instrumentos: instrumento de dados sócio-demográficos e clínicos; instrumento para o registro das avaliações periódicas e alterações da pele; e dois questionários de avaliação de qualidade de vida – EORTC-QLQ-30 e EORTC-QLQ-BR23. A inclusão da paciente no estudo e a coleta de dados somente serão realizadas mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Projeto já aprovado e está sendo submetido devido a emenda abaixo:

"Foram incluídos três métodos objetivos e não invasivos para avaliação da pele das pacientes que participarão do estudo: corneometria – avaliação da hidratação da pele; TEWLmetria (transepidermal water loss – TWEL) - avaliação da perda de água transepidérmica; e termografia – avaliação da temperatura da pele.

Os pesquisadores optaram pela inclusão destas técnicas de avaliação da pele por se tratarem de métodos objetivos e não invasivos para a avaliação do efeito do produto utilizado nesta pesquisa. A descrição destes métodos se encontra no projeto detalhado.

Todas as alterações realizadas nos Métodos do projeto, Resumo, atualização do Cronograma, Orçamento e TCLE se encontram em destaque de cor amarela nos anexos incluídos nesta Emenda."

Objetivo da Pesquisa:

-Avaliar o efeito da aplicação tópica de nanopartículas lipídicas contendo vitamina E na concentração de 0.5 a 5.0%, para a prevenção de radiodermatite em mulheres com câncer de mama submetidas à teleterapia.

- Identificar e comparar a incidência de radiodermatite em três grupos de mulheres que realizarão a aplicação tópica de: creme com nanopartículas lipídicas contendo vitamina E na concentração de 0.5 a 5.0%, creme contendo nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E) e creme sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E.

- Determinar e comparar a intensidade (grau) de radiodermatite desenvolvida pelas pacientes nos três grupos do estudo.

- Avaliar e comparar a qualidade de vida das pacientes no início e ao término da radioterapia nos três grupos do estudo.

Endereço: Rua Santa Casa, 164

Bairro: Santa Casa

CEP: 37.904-164

UF: MG

Município: PASSOS

Telefone: (35)3529-1006

E-mail: cepunep@scpassos.org.br

Continuação do Parecer: 2.245.048

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A participação das pacientes no estudo não acarretará em riscos relacionados ao seu tratamento de radioterapia. Todas as pacientes incluídas no estudo (dos 3 grupos) seguirão todo o protocolo para prevenção de radiodermatites utilizado no hospital, e utilizarão um creme para hidratação da pele irradiada (conduta que também já é orientada no serviço). O risco ao qual as pacientes serão submetidas está relacionado ao possível desenvolvimento de reação alérgica ao produto utilizado. Porém, pacientes com histórico de alergia a qualquer componente da formulação do creme não serão incluídas no estudo. Durante as reavaliações, caso sejam identificadas radiodermatites grau 1 ou 2, o seguimento do protocolo se manterá sem alterações, já que as lesões nesta intensidade são tratadas com cremes hidratantes tópicos (cuja função já se encontra no creme base da formulação das amostras utilizadas pelos 3 grupos do estudo), e não se constituem fatores limitantes de continuidade do tratamento.

Caso a paciente apresente radiodermatite grau 3 ou 4, a aplicação do creme fornecido na pesquisa será suspensa, e a paciente seguirá o tratamento padrão para radiodermatites destas intensidades prescrito pelo radioterapeuta ou pela enfermeira estomaterapeuta, a depender das características da lesão, conforme rotina da instituição. As reavaliações e o seguimento da paciente pela pesquisadora serão mantidos, porém a mesma não utilizará mais o creme fornecido pelo protocolo da pesquisa.

Benefícios:

Esta pesquisa contribuirá para o avanço dos estudos nesta área e para a descoberta de produtos que reduzam o risco de desenvolver reações de pele em pacientes que fazem radioterapia, beneficiando assim todos os que passarem por este tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto já aprovado e está sendo submetido por alteração nos Métodos do projeto, Resumo, atualização do Cronograma, Orçamento e TCLE que se encontram em destaque de cor amarela nos anexos incluídos na Emenda.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador acrescentou ao TCLE, como parte da Emenda:

"Durante estas avaliações semanais serão realizados também três testes para avaliar como estão as condições da sua pele que está recebendo a radioterapia, através de dois aparelhos que medem o grau de hidratação da pele e um que realizará a medição da temperatura da sua pele. Estes três

Endereço: Rua Santa Casa, 164	
Bairro: Santa Casa	CEP: 37.904-164
UF: MG	Município: PASSOS
Telefone: (35)3529-1006	E-mail: cepunep@scpassos.org.br

Continuação do Parecer: 2.245.048

testes não são invasivos e não causarão dor ou qualquer desconforto na senhora. Estas avaliações semanais têm duração de aproximadamente 20 minutos e poderão acontecer logo antes ou após a sua sessão de radioterapia."

Conforme solicitado anteriormente, foi acrescentado a Rubrica em todas as páginas.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Enviar relatório parcial e final ao CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_943839_E1.pdf	18/06/2017 23:44:53		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	18/06/2017 23:32:24	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	18/06/2017 23:29:44	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/06/2017 23:28:55	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	18/06/2017 23:27:57	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	29/03/2017 22:37:14	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito
Outros	autorizacao_coleta_de_dados.pdf	29/03/2017 18:23:11	Fernanda Mateus Queiroz Schmidt	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Santa Casa, 164

Bairro: Santa Casa

CEP: 37.904-164

UF: MG **Município:** PASSOS

Telefone: (35)3529-1006

E-mail: cepunep@scpassos.org.br

Continuação do Parecer: 2.245.048

Não

PASSOS, 29 de Agosto de 2017

Assinado por:
Marcos Antônio de Oliveira
(Coordenador)

Endereço: Rua Santa Casa, 164
Bairro: Santa Casa
UF: MG **Município:** PASSOS
Telefone: (35)3529-1006 **CEP:** 37.904-164
E-mail: cepunep@scpassos.org.br