



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA

IANKA LARYSSA DE LACERDA ALVES

**AGENTES RADIOPROTETORES PARA A PREVENÇÃO DE
RADIODERMITE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Recife
2024

IANKA LARYSSA DE LACERDA ALVES

**AGENTES RADIOPROTETORES PARA A PREVENÇÃO DE
RADIODERMITE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Isvânia Maria
Serafim da Silva Lopes

Co-orientadora: MSc. Camilla de Andrade
Tenorio Cavalcanti

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Alves, Ianka Laryssa de Lacerda.

Agentes radioprotetores para a prevenção de radiodermite em pacientes oncológicos / Ianka Laryssa de Lacerda Alves. - Recife, 2024.
45 p. : il., tab.

Orientador(a): Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

Coorientador(a): Camilla de Andrade Tenorio Cavalcanti

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

1. Tratamento neoplásico. 2. Radioterapia. 3. Dermatite radioinduzida. 4. Substâncias radioprotetoras. 5. Qualidade de vida. I. Lopes, Isvânia Maria Serafim da Silva. (Orientação). II. Cavalcanti, Camilla de Andrade Tenorio. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

IANKA LARYSSA DE LACERDA ALVES

**AGENTES RADIOPROTETORES PARA A PREVENÇÃO DE
RADIODERMITE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Graduação em Biomedicina da
Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovado em: 29/02/2024

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Co-orientadora: MSc. Camilla de Andrade Tenorio Cavalcanti
UFRPE/ Departamento de Biociência Animal

Prof. Dr. Thiago de Salazar e Fernandes
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

MSc. Jonas Sérgio de Oliveira Filho
UFPE/ Departamento de Energia Nuclear

Suplente: Prof^ª. Dr^ª. Suelen Cristina de Lima
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Dedico este trabalho á meu amado
amigo Anderson Luiz Martins (*in
memoriam*), pelo seu apoio
incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente, a Deus e aos meus mentores espirituais, que sempre foram meu porto seguro e me fortaleceram para superar as batalhas da vida.

Agradeço à minha orientadora Isvânia Serafim, pelo apoio, dedicação e confiança durante a orientação, e por ter feito minha passagem pela graduação ser menos dolorosa, sendo para mim uma referência profissional.

À Camilla Tenorio, minha co-orientadora, pelo acolhimento, paciência e disponibilidade no decorrer da vida acadêmica.

Ao Departamento de Biofísica e Radiobiologia - CB/UFPE, em especial aos professores, por todo o ensinamento e experiência repassadas a mim, tanto nos períodos de monitoria quanto no desenvolvimento do presente trabalho.

À minha família do Laboratório de Biofísica Celular e Molecular (LBCM-UFPE) pela cumplicidade, aprendizado e ajuda.

Aos meus avós-pais, José Barbosa (*in memoriam*) e Marli Lacerda, por toda a estrutura, amor e direcionamento em minha vida.

À minha mãe, Margareth de La Puente e ao meu irmão, Yan Thomaz Lacerda, pelo amor e por sempre acreditarem em mim, me ajudando a ser melhor.

À meu noivo, Henrique Freitas, por seu amor, paciência e determinação em me manter motivada e confiante durante as dificuldades percorridas.

À meu pai, Leonardo Alves pelo apoio financeiro oferecido durante o curso.

À meu tio, Edilson Diniz; a meu padrasto, Clodoaldo Amâncio, e a minha pet, Sophia, pelo suporte emocional e psicológico fornecidos em nossos anos juntos.

Ao meu amado amigo, Anderson Luiz Martins (*in memoriam*), que mesmo em seu breve período terreno mudou a minha vida e nunca me deixou desistir.

Aos meus amigos, Daiane Fernanda Nogueira, Mariely Victória Mendes e André Luiz Ribeiro, pelos conselhos, apoio, amor e amizade de sempre.

À equipe do Laboratório de Análises Clínicas da Unimed Recife (LABUNI), pela paciência e carinho ao me guiar em meu período de estágio.

E, por fim, gostaria de agradecer também ao professor Marcos André Cavalcanti, que me ensinou lições valiosas que contribuíram para meu crescimento.

**“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer
um novo começo, qualquer um pode
começar agora e fazer um novo fim.”**

Francisco Cândido Xavier

RESUMO

O câncer é uma enfermidade complexa, marcada pelo desenvolvimento descontrolado de células susceptíveis a formar novas células anormais. Essa condição, que resulta em distúrbios nos tecidos e órgãos, apresenta-se como um desafio global à saúde, destacando-se como uma dos principais motivos de óbito e sinalizando uma redução na qualidade de vida da população. A radioterapia é um tratamento amplamente recomendado, visando através das radiações ionizantes a eliminação das células tumorais. Apesar dos benefícios, a exposição à radiação gera danos às células normais, resultando em toxicidade, especialmente na pele, manifestada como radiodermite. Esta resposta inflamatória pode ocorrer agudamente ou tardiamente após a exposição à radiação, com sintomas como eritema leve, hiperpigmentação cutânea, perda de pelos, descamação seca e úmida, podendo persistir por vários meses. A avaliação dos danos cutâneos frequentemente usa escalas, como a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Em busca de métodos capazes de prevenir a dermatite radioinduzida foi realizada uma revisão sistemática da literatura conduzida mediante pesquisas eletrônicas nas plataformas: LILACS, MEDLINE via PubMed, BVS e ScienceDirect, priorizando artigos entre 2014 e 2024, através de descritores em português e inglês para aprimorar a sensibilidade do estudo. A busca resultou em diversos agentes sintéticos como Sanyrene®, Atorvastatina a 1%, TEGUM®, Fuleronol, Hidrocortisona a 1% e vitamina E encapsulada; além de, naturais como os compostos de *Calendula officinalis*, *Nigella sativa* e *Camomila* que foram analisados com relação a sua eficácia radioprotetora. Embora não haja consenso sobre tratamentos apropriados, a investigação científica realizada aponta que diversas dessas substâncias radioprotetoras têm apresentado efetividade na prevenção dos danos causados pela radiação, proporcionando alívio aos pacientes e preservando a integridade dos tecidos adjacentes. Apesar desses avanços apresentarem perspectivas promissoras para reduzir os impactos danosos da radioterapia, se faz necessária a exploração de novas estratégias e de agentes inovadores que tragam contribuições mais efetivas ao tratamento neoplásico.

Palavras-chave: Tratamento neoplásico. Radioterapia. Dermatite radioinduzida. Substâncias radioprotetoras. Qualidade de vida.

ABSTRACT

The cancer is a complex disease, marked by the uncontrolled development of cells susceptible to the formation of new abnormal cells. This condition, which results in disorders in tissues and organs, presents a global health challenge, standing out as one of the main reasons for death and signaling a reduction in the population's quality of life. Radiotherapy is a widely recommended treatment, aimed at eliminating tumor cells using ionizing radiation. Despite the benefits, exposure to radiation causes damage to normal cells, resulting in toxicity, especially in the skin, manifested as radiodermatitis. This inflammatory response can occur acutely or late after exposure to radiation, with symptoms such as mild erythema, skin hyperpigmentation, hair loss, dry and wet scaling, and may persist for several months. Assessment of skin damage often uses scales such as the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). In search of methods capable of preventing radioinduced dermatitis, a systematic review of the literature was carried out through electronic searches on the platforms: LILACS, MEDLINE via PubMed, VHL and ScienceDirect, prioritizing articles between 2014 and 2024, using descriptors in Portuguese and English to improve the sensitivity of the study. The search resulted in several synthetic agents such as Sanyrene®, Atorvastatin 1%, TEGUM®, Fulleronol, Hydrocortisone 1% and encapsulated vitamin E; in addition, natural compounds such as *Calendula officinalis*, *Nigella sativa* and Chamomile were analyzed for their radioprotective efficacy. Although there is no consensus on appropriate treatments, scientific research shows that several of these radioprotective substances have been effective in preventing damage caused by radiation, providing relief to patients and preserving the integrity of adjacent tissues. Although these advances present promising prospects for reducing the harmful impacts of radiotherapy, it is necessary to explore new strategies and innovative agents that make more effective contributions to neoplastic treatment.

Keywords: Neoplastic treatment. Radiotherapy. Radioinduced dermatitis. Radioprotective substances. Quality of life.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Processo esquemático da radioterapia.....	16
Figura 2 – Representação gráfica do tecido epitelial sendo irradiado por RI.....	20
Quadro 1 – Comparativo entre as escalas RTOG e CTCAE de toxicidade aguda.....	22
Figura 3 – Apresentação clínica da escala RTOG.....	23
Quadro 2 – Estratégia de busca utilizando descritores e operadores lógicos.....	28
Fluxograma 1 - Identificação e seleção de artigos.....	29
Quadro 3 – Principais estudos escolhidos para análise na Revisão Sistemática	30

LISTA DE TABELAS

Tabela	1	–	Estudos conforme delineamento, amostra e objetivos.....	31
---------------	----------	----------	--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEOP	Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa
AGE	Ácidos Graxos Essenciais
AR	Agentes Radioprotetores
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CID-11	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde-11
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
GEE	Equações de Estimação Generalizadas
Gy	Gray
IGRT	Radioterapia Guiada por Imagem
IMC	Índice de Massa Corporal
IMRT	Intensidade Modulada do Feixe de Radiação
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System
NaHA	Hialuronato de sódio
NRS	Escala de Avaliação Numérica
PubMed	Public National Library of Medicine
RI	Radiação Ionizante
RTOG	The Radiotherapy Oncology Group
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1	CÂNCER.....	15
2.2	RADIOTERAPIA.....	16
2.3	RADIODERMITE.....	18
2.3.1	Patogênese da Radiodermite.....	19
2.3.2	Escalas de Avaliação da Radiodermite.....	21
2.4	AGENTES RADIOPROTETORES.....	24
3	JUSTIFICATIVA.....	26
4	OBJETIVOS.....	27
4.1	OBJETIVO GERAL.....	27
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
5	METODOLOGIA.....	28
5.1	TIPO DE ESTUDO.....	28
5.2	COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	28
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
7	CONCLUSÃO.....	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

O Câncer engloba mais de 100 afecções, emerge como o principal desafio de saúde global, posicionando-se como uma das principais razões de óbito e, por conseguinte, um dos principais indicadores da redução da qualidade de vida da população. Conforme relatório do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o Brasil enfrentará impactos entre os anos 2023 e 2025, surgindo em média 704 mil novos casos por ano de neoplasias malignas (INCA, 2022).

A abordagem terapêutica para o câncer pode envolver procedimentos individuais ou combinados. A radioterapia é indicada para mais de 50% dos pacientes oncológicos, figurando como um dos principais enfoques terapêuticos por sua finalidade atenuadora. Essa intervenção é capaz de eliminar células tumorais através de feixes de radiações ionizantes, visando atingir um índice terapêutico favorável de modo a induzir as células malignas a perderem sua capacidade de reprodução (De Ruysscher *et al.*, 2019; Vieira *et al.*, 2022).

Contudo, mesmo diante dos benefícios indiscutíveis da terapia com radiação e dos avanços tecnológicos, esta não opera de maneira isolada, podendo ocasionar danos às células normais. Consequentemente, diversos órgãos de pessoas expostas à radiação podem apresentar toxicidade, como intestinos, pulmões, olhos e pele (Viana *et al.*, 2021). A pele ao ser irradiada pode desenvolver uma reação celular inflamatória conhecida como radiodermite, que afeta grande parcela dos pacientes submetidos à radiação, e é decorrente da destruição de células basais da epiderme (Shiguihara, 2020; Perse, 2023).

Diversos elementos podem impactar a toxicidade cutânea durante a radioterapia, dentre eles, os elementos internos ao paciente (como fatores nutricionais e genéticos) e os externos (como a dose absorvida e a extensão do dano celular ocasionado) especialmente relacionados ao tratamento (Andrade *et al.*, 2022). A radiodermite manifesta-se geralmente de forma aguda, ocorrendo em até três meses após a exposição à radiação, podendo também surgir de maneira tardia, meses ou anos após finalizado o tratamento (Viana *et al.*, 2021).

De acordo com Andrade *et al.* (2022), algumas modificações podem ser observadas na pele após a irradiação, como o eritema leve que representa a primeira modificação cutânea evidente entre dez e catorze dias após o início do tratamento, o que pode agravar-se progressivamente durante as sessões de

radiação, bem como hiperpigmentação cutânea e perda de pelos na região após duas a três semanas do começo da terapêutica, especialmente em pacientes com alto teor de melanina, persistindo por vários meses; sendo também possível a descamação seca, em decorrência de doses mais elevadas de radiação e a descamação úmida, como resultado da destruição e o desprendimento das camadas dérmicas.

Diversas escalas estão disponíveis para mensurar e avaliar os danos gerados à pele exposta à radiação. A mais amplamente empregada é a do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), que visa avaliar a severidade e simplificar o desenvolvimento de diretrizes para prevenção e tratamento das radiodermites através de escore (Costa *et al.*, 2019). Outra escala extremamente utilizada é a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) que classifica a radiodermite como um evento adverso, indicando uma ocorrência indesejada e um sinal não intencional associado ao uso do tratamento médico (Bastos *et al.*, 2022).

Na prática clínica, diversos produtos tópicos e endovenosos são utilizados em uma ampla gama de abordagens preventivas para a radiodermite. No entanto, há um desafio multidisciplinar significativo que persiste na padronização do tratamento, visto que atualmente, não há consenso unificado quanto a abordagem apropriada para evitar lesões radioinduzidas. Apesar dos esforços para oferecer diretrizes claras sobre os cuidados preventivos da dermatite por radiação, a escolha do produto ainda se baseia principalmente no senso comum ou na experiência profissional pela falta de evidências para apoiar o uso de qualquer agente específico (Costa *et al.*, 2019).

Frente à exigência de ampliar o conjunto teórico relacionado ao tema, o objetivo central do estudo é baseado na elucidação de agentes radioprotetores eficazes para radiodermite. Desse modo, a presente pesquisa busca detalhar a utilização de substâncias radioprotetoras no manejo de radiodermites, esclarecendo suas categorias, avaliando sua eficácia, e delineando orientações e restrições para sua utilização de maneira eficiente.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CÂNCER

O Câncer, de acordo com o INCA (2020), é caracterizado como um transtorno em que ocorre a perda do controle da divisão celular, com a capacidade de adentrar de maneira agressiva e incontrolável em outras conformações biológicas. Isso implica que uma “célula normal”, que geralmente se multiplica por meio de um processo contínuo e morre de maneira ordenada, pode passar por uma mutação genética. Em outras palavras, pode sofrer alterações em seu ácido desoxirribonucleico (DNA), apresentando mudanças na sua matriz de leitura.

Esse processo de multiplicação celular exacerbada pode ocorrer independentemente da exposição a agentes cancerígenos, resultando em mutações espontâneas, que são alterações que podem ocorrer especialmente em genes conhecidos como proto-oncogenes. Inicialmente inativos em células normais, esses proto-oncogenes, quando ativados, se transformam em oncogenes que são responsáveis pela malignização das células normais (Silva *et al.*, 2013).

A neoplasia maligna é o resultado de uma variedade de fatores causais, tais como: fatores genômicos e de estilo de vida, podendo surgir em qualquer parte do corpo. Dessa maneira, os diversos tipos de câncer são categorizados com base na localização primária do tumor. Os cânceres mais comuns na população brasileira incluem o da cavidade oral, de cólon e reto, de esôfago, de estômago, de mama, de pele melanoma e não-melanoma, de próstata, de pulmão, do colo do útero, cabeça e pescoço, além das leucemias (Shiguihara; Oselame; Neves, 2020; INCA, 2020).

Em 2022, mais de 9,7 milhões de mortes por tumores malignos ocorreram no mundo, juntamente com o registro de mais de 20 milhões de novos casos. No Brasil, durante esse período, as neoplasias malignas foram a segunda principal causa mais comum de óbito, representando 16,6% do total de mortes, conforme as informações de mortalidade obtidas através da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-11) (INCA, 2022; WHO, 2022).

A cirurgia, quimioterapia, hormonioterapia, terapia biológica e a radioterapia são as principais modalidades de tratamento para o câncer. A decisão entre essas intervenções varia conforme as características biológicas da neoplasia, o estágio da doença e a condição física do paciente, podendo ser singular ou combinada. A

radioterapia, entre as terapias disponíveis, é empregada na maioria dos casos, podendo ter uma finalidade curativa ou paliativa. Seu objetivo principal é alcançar níveis terapêuticos favoráveis induzindo a perda da clonogenicidade das células malignas e preservando os tecidos saudáveis (Viana *et al.*, 2021; Moraes; Cunha; Haddad, 2022).

2.2 RADIOTERAPIA

Na radioterapia, o mecanismo de ação utilizado é a Radiação Ionizante (RI) que possui quantidade de energia necessária para arrancar elétrons dos átomos, resultando na formação de íons em um processo conhecido como ionização (INCA, 2020). No corpo humano, esses átomos estão agrupados em moléculas. O processo de ionização realizado pela radioterapia resulta na quebra dessas moléculas devido à transferência de energia estabelecida por feixes de fótons e/ou elétrons (Marazziti *et al.*, 2014).

A RI também interage com a molécula da água, gerando radicais livres que por sua vez, induzem lesão ao DNA das células malignas podendo causar quebras de fita dupla e simples diretamente, auxiliar na formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e nos danos às bases, de modo a impedir a multiplicação das células, o que pode eventualmente levar à morte celular (**figura 1**) (Bryant *et al.*, 2017; Duttal, Wadekar; Roy, 2021).

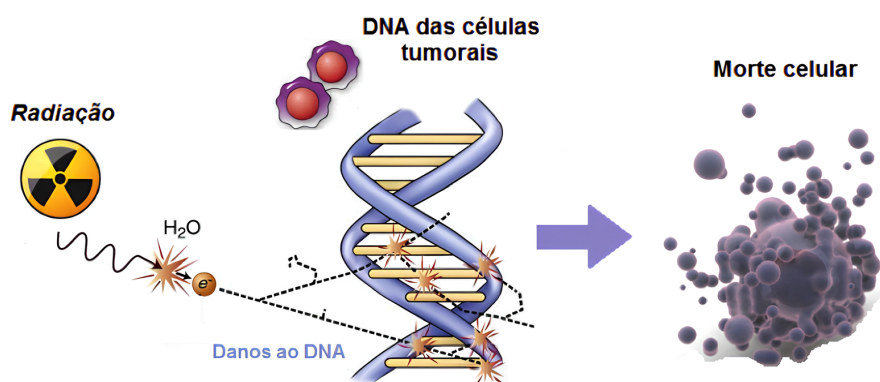


Figura 1 - Processo esquemático da radioterapia. Adaptado de: Infomama, [s.d.].

Os procedimentos radioterápicos são conduzidos com base na localização do tumor, podendo ser por meio da braquiterapia, teleterapia ou radioterapia

estereotóxica. Na braquiterapia ou radioterapia interna, a metodologia empregada é que a fonte de radiação parte do aparelho emissor, se dirige aos cateteres conectados aos implantes e emite o feixe de radiação próximo à região a ser tratada. Essa modalidade é indicada principalmente para tratamento de neoplasias ginecológicas, podendo ser também recomendada para câncer de próstata, pele, mama, pulmão, esôfago e até sarcoma (Brasil, 2023; Rosa *et al.*, 2022).

A radioterapia externa, também conhecida como teleterapia, envolve a emissão de radiação pelo equipamento, posicionado distante do paciente e direcionada à área a ser tratada (Fonseca *et al.*, 2022). Atualmente, aceleradores lineares estão sendo cada vez mais utilizados nessa modalidade, eles geram feixes de elétrons ou fótons (raios-x) altamente focalizados, o que torna viável determinar a energia dos mesmos, facilitando assim o controle da profundidade de penetração, além de empregar técnicas de planejamento em 3D com intensidade modulada do feixe de radiação (IMRT) ou a radioterapia guiada por imagem (IGRT), uma tecnologia avançada nesta área que necessita de imagens de tomografia computadorizada ou de ressonância magnética (Ski; Spalek; Rutkowski, 2022).

O número de sessões requeridas em qualquer modalidade da radioterapia pode variar conforme a extensão e a localização da neoplasia, os resultados dos exames e a condição de saúde do paciente (Brasil, 2023). Segundo Sousa (2018), quanto maior a quantidade de RI previamente administrada através da radioterapia, maior é a chance de eliminar a neoplasia; entretanto, também aumenta a possibilidade de causar lesões nos tecidos saudáveis. Assim sendo, a duração dos tratamentos emerge como um aspecto relevante e importante.

A alternativa utilizada é a adoção do fracionamento de dose, que propicia um reparo mais rápido dos tecidos, reduzindo a toxicidade e aumentando a eficácia terapêutica nas sessões de braquiterapia ou teleterapia. A seleção do protocolo de fracionamento mais adequado demanda compreensão das características biológicas dos tecidos (tumoriais e normais), visando alcançar uma combinação ideal entre dose total, dose por fração, taxa de dose e intervalo de tempo entre as aplicações. As opções de fracionamento incluem: convencional, acelerado, prolongado, hiper ou hipofracionado (Sousa, 2018).

No entanto, a técnica empregada pela radioterapia estereotóxica é efetuada a partir da administração de uma ou algumas poucas frações de alta dose de radiação a um volume tumoral muito bem definido radiograficamente e com uma localização

muito precisa com o objetivo de proporcionar menor perigo ao paciente, podendo demonstrar desfechos similares à operação e sem perigo operatório algum. Dessa maneira, esse processo atende à exigência de vigilância do deslocamento do tumor ou das estruturas internas afetadas no momento do procedimento (Justino *et al.*, 2004).

O grau de sensibilidade da neoplasia às radiações é indicado pela velocidade da regressão tumoral, estando diretamente relacionado à sua origem celular, ao nível de diferenciação, à oxigenação e à apresentação clínica. Neoplasias radiosensíveis, geralmente, são passíveis de cura por radioterapia. No entanto, algumas se disseminam independentemente do controle local ou apresentam sensibilidade tão próxima à dos tecidos normais que inviabilizam a aplicação da dose de eliminação (Sousa, 2018).

Todavia, de acordo com Perse (2023), mesmo com o emprego das inovações tecnológicas, durante e após o procedimento de radioterapia são observados efeitos indesejados, especialmente na pele. Mesmo com a alta precisão da radioterapia, a exposição afeta a epiderme, prejudicando sua capacidade autorregeneradora não permitindo que as células tenham a capacidade de reparar danos nos tecidos ou no DNA, diante de exposições repetidas à RI. Esse contexto culmina em uma reação adversa cutânea chamada radiodermite, também reconhecida como radiodermatite, dermatite radioinduzida ou síndrome cutânea da radiação.

2.3 RADIODERMITE

A radiodermite é definida por Perera e colaboradores (2016), como uma lesão cutânea resultante da exposição a radioisótopos, que pode variar de leve a grave conforme o grau de comprometimento. A lesão cutânea induzida por radiação é categorizada como aguda quando a toxicidade se manifesta durante o tratamento ou até três meses após sua conclusão, apresentando sinais e sintomas específicos como vermelhidão leve a severa, descamação seca, descamação úmida e, em casos mais graves, podem ocorrer feridas abertas, sangramento e morte do tecido.

É denominada radiodermite crônica quando surge após três meses do término do tratamento, e os sintomas incluem falta de irrigação sanguínea, mudanças na coloração da pele, aumento da espessura, dilatação dos vasos sanguíneos, fibrose e ulceração, que podem surgir de forma independente ou em combinação (Perera *et*

al., 2016). Conforme Andrade e colaboradores (2022), pesquisas indicam que 95% dos indivíduos submetidos à irradiação podem apresentar os sintomas de toxicidade da radiodermite sendo expressa aguda ou cronicamente.

Essa reação cutânea à radiação é influenciada por diversos fatores internos, como a idade, condições de saúde preexistentes, tonalidade cutânea, elementos genéticos e nutricionais, modo de vida e o índice de massa corporal (IMC). Além disso, aspectos externos, como a dose absorvida, a energia da radiação, a extensão da área irradiada e a administração simultânea com outras terapêuticas, influenciam a multiplicação celular da pele, complicando o processo de regeneração dos tecidos e aumentando a intensidade da lesão (Ramos *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços terapêuticos e do crescente interesse para o gerenciamento de lesões de pele, a radiodermite se configura como principal evento adverso do protocolo radioterápico, constituindo um grave problema por apresentar elevada incidência, comprometer a qualidade de vida dos pacientes, gerar custos elevados para os serviços de saúde e requerer esforços substanciais para prevenção, controle e tratamento (Rocha *et al.*, 2021; Moraes; Cunha; Haddad, 2022).

Segundo Bontempo *et al.* (2021), em decorrência dos graus mais severos da radiodermite, é relatada a ocorrência de efeitos estéticos, psicológicos, desconforto e dor no paciente acometido, o que pode limitar a dose terapêutica de radiação e causar atrasos na conclusão ou à suspensão da radioterapia, impactando de maneira não prevista na eficácia do tratamento terapêutico com RI.

2.3.1 Patogênese da Radiodermite

As camadas da pele (epiderme, derme e hipoderme) e a vascularização local sofrem alterações em pacientes submetidos à RI, decorrentes de dano celular (**figura 2**). Esse dano celular acontece pela geração de EROs, afetando fundamentalmente a habilidade de divisão e multiplicação celular. Nesse contexto, as células ativamente proliferativas, como as células basais que constituem a epiderme, demonstram maior radiosensibilidade (Bontempo *et al.*, 2021).

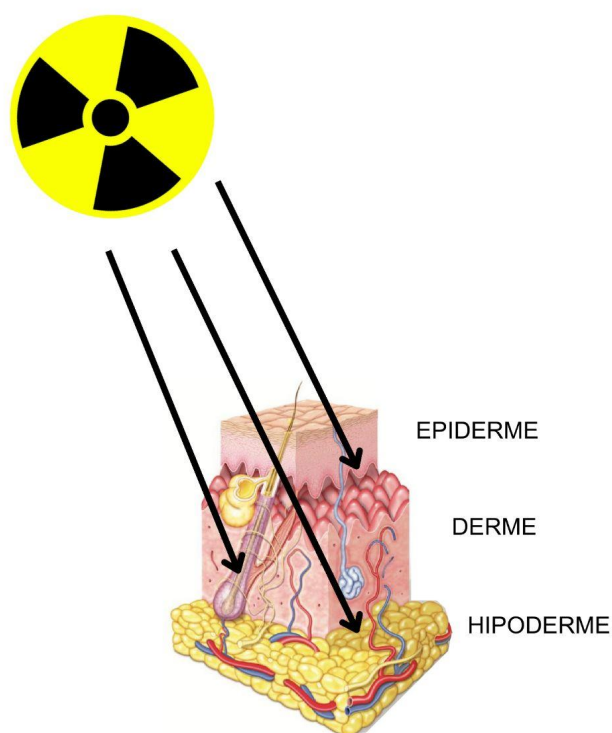


Figura 2 - Representação gráfica do tecido epitelial sendo irradiado por RI. Adaptado de: Kairos, [s.d.].

Na epiderme, há um sistema equilibrado de geração e desintegração celular na pele. Esse equilíbrio é perturbado a partir da primeira sessão de radioterapia, quando se inicia a desintegração dos queratinócitos. Com as sessões seguintes de radioterapia, há uma acumulação de dose, intensificando o desequilíbrio, o que propicia mudanças na integridade da epiderme e nos processos de cicatrização cutânea. Essas mudanças se manifestam com o aparecimento de vermelhidão, ressecamento, descamação, coceira e aumento da pigmentação (Tanaka; Monteiro; Souza, 2020; Viana *et al.*, 2021).

De acordo com Bontempo *et al.*, 2021, a vermelhidão surge devido à reação aos danos na camada basal da pele, assim como devido ao processo inflamatório desencadeado pela liberação de histaminas e aumento da vascularização. Esse rubor aparece aproximadamente 10 a 14 dias após a radioterapia em pacientes que recebem doses entre 6 e 20 Gy e pode estar ligado a sintomas como desconforto, coceira e ressecamento.

Como citado por Tanaka e colaboradores (2020), decorridas de três a quatro semanas de tratamento, surge como resposta compensatória um aumento na

atividade mitótica, estimulando a migração de novas células para substituir as danificadas. A produção acelerada de novas células supera a eliminação das antigas, originando o efeito de descamação seca, frequentemente observado em doses superiores a 20 Gy.

A exposição contínua à radioterapia compromete a eficiência da camada basal em gerar novas células para a substituição das danificadas, resultando no desprendimento da epiderme, na liberação de líquido seroso e na formação de vesículas úmidas, que podem cobrir uma área parcial ou confluyente da região tratada. Esse fenômeno é denominado descamação úmida e pode se manifestar com doses acima de 30 Gy (Bontempo *et al.*, 2021; Bastos *et al.*, 2022).

A dermatite radioinduzida afeta principalmente as extremidades, a parte anterior do pescoço, o abdômen, tórax e a face, juntamente com os folículos pilosos no couro cabeludo e o tecido mamário. Ela pode desencadear o surgimento de úlceras devido à inadequada substituição das células epiteliais, assim como à isquemia local decorrente da lesão nos vasos sanguíneos, os quais também podem contribuir para o desenvolvimento de hemorragias (Tanaka; Monteiro; Souza, 2020).

A necrose na radiodermite é o desfecho da morte celular em grande escala devido aos graves efeitos da radiação. Visto que a irradiação, ao interferir nos processos metabólicos essenciais dentro das células da pele, gera a morte celular e a perda da função dos tecidos. À medida que a necrose avança, a pele pode adquirir uma tonalidade escura, descolorida e endurecida. Ademais, a necrose pode ser agravada pela isquemia local resultante do comprometimento dos vasos sanguíneos (Costa *et al.*, 2019).

2.3.2 Escalas de Avaliação da Radiodermite

Conforme Ski e colaboradores (2022), para fornecer uma linguagem padronizada ao descrever e monitorar as lesões cutâneas causadas pela RI de maneira a auxiliar no manejo adequado dos pacientes e na comunicação entre os profissionais de saúde foram desenvolvidas as escalas de avaliação de reação cutânea induzidas por radiação.

De acordo com Bontempo *et al.* (2022), diversas escalas (escores) são empregadas, como o Sistema de Classificação para Toxicidade Aguda e Subaguda da World Health Organization (WHO), que descreve desde o grau 0, com a falta de

sintomas, até o grau 4, a extinção do tecido; e, a Escala de Radiodermite de Noble-Adams, que é mais minuciosa e classifica a radiodermite em diversos níveis e subdivisões, indo de nenhum prejuízo visível até necrose ampla.

No entanto, a Radiotherapy Oncology Group da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG) e a Common Terminology Criteria for Adverse Events da National Cancer Institute (CTCAE), figuram como as mais utilizadas em estudos clínicos e pesquisas, empregando como base critérios específicos de gravidade e impacto funcional (Ski; Spalek; Rutkowski, 2022).

A Escala RTOG, em conformidade com o mostrado no quadro comparativo a seguir (**quadro 1**), foca em uma metodologia simplificada, categorizando as lesões cutâneas com explicações minuciosas dos sintomas, enquanto a CTCAE proporciona uma variedade mais extensa de níveis de toxicidade, permitindo uma análise mais completa das lesões cutâneas e de outras reações adversas (Bontempo *et al.*, 2022).

Quadro 1 - Comparativo entre as escalas RTOG e CTCAE de toxicidade aguda

Radiotherapy Oncology Group (RTOG)	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
Grau 0 - Sem alterações desde o início.	Grau 1 - Eritema leve ou descamação seca.
Grau 1 - Eritema leve, perda de pelos, descamação seca e redução da sudorese.	Grau 2 - Eritema moderado a intenso, descamação úmida irregular, especialmente em dobras cutâneas, com edema moderado.
Grau 2 - Eritema moderado a intenso, descamação úmida desigual e edema moderado	Grau 3 - Descamação úmida em outras áreas além das dobras, sangramento resultante de trauma menor ou abrasão.
Grau 3 - Descamação úmida que se estende além das pregas cutâneas e edema pronunciado.	Grau 4 - Necrose da pele ou ulceração da derme, com sangramento espontâneo na área afetada.
Grau 4 - Ulceração, hemorragia e necrose.	Grau 5 - Óbito.

Fonte: Autoria própria.

Abaixo, segue uma representação que destaca as lesões cutâneas agudas induzidas por radiação, segundo o escore do RTOG, sendo representadas a lesão

de grau 1 com eritema leve e descamação seca; a de grau 2, com eritema intenso, descamação úmida e edema; a de grau 3, com descamação úmida que se estende além das pregas cutâneas e edema pronunciado; e, a de grau 4, com ulceração, pontos hemorrágicos e necrose (**figura 3**).



Figura 3 - Apresentação clínica da escala RTOG. Adaptado de: Grau 1 e 3: AEOP, 2015; Grau 2 e 4: Souza; Agra, 2017.

Conforme RTOG (2016), a toxicidade tardia pode surgir como Grau 1 - degeneração leve, mudança na coloração e perda parcial de cabelo; Grau 2 - degeneração moderada, dilatação moderada dos vasos sanguíneos e perda total de cabelo; Grau 3 - degeneração acentuada e dilatação acentuada dos vasos sanguíneos; e, a Grau 4 - úlceras. Na literatura não existe uma concordância ou norma global de cuidados para a prevenção em qualquer grau de radiodermatite, no entanto são empregados agentes radioprotetores que visam reduzir os efeitos prejudiciais da radiação no tecido (Andrade *et al.*, 2022).

2.4 AGENTES RADIOPROTETORES

Os agentes radioprotetores (AR) têm a propriedade de proteger o tecido vivo, diminuindo os danos causados pela radiação através de uma ampla variedade de administração desde a cutânea, com a aplicação tópica até a injetável, a depender da área afetada pela RI. Os AR podem ser diretos ou indiretos, onde os diretos agem de maneira imediata na célula, capturando radicais livres ou diminuindo a geração destes dentro da célula. Esses elementos são frequentemente moléculas antioxidantes, como a vitamina C e o ácido úrico (Duttal; Vandekar; Roy, 2021).

Os radioprotetores indiretos atuam em processos biológicos que ocorrem antes ou depois da exposição à radiação. Isso pode envolver substâncias que promovem a reparação do DNA prejudicado pela radiação, aumentam a habilidade das células para lidar com o estresse oxidativo ou diminuem a inflamação e outros procedimentos relacionados aos danos causados pela radiação. Podem ser classificados como artificiais, quando produzidos artificialmente, ou naturais, como os obtidos a partir da natureza por meio de frutas e vegetais (Mun *et al.*, 2018).

Os AR podem empregar uma variedade extensa de mecanismos. Estes podem ser agrupados em diversas categorias, tais como atuantes: na sincronização de células; no controle de fatores de crescimento e citocinas; na prevenção da apoptose; na reutilização de fármacos; na interação e ligação com radionuclídeos; e em abordagens terapêuticas para a regeneração de tecidos, como terapia genética e com células-tronco (Mishra; Mofteh; Alsbeih, 2018).

Segundo Duttal e colaboradores (2021), as seguintes 5 características precisam ser exibidas pelos protetores de radiação: (1) demonstrar instabilidade; (2) ser de fácil administração; (3) economicamente viáveis; (4) apresentar compatibilidade com uma vasta gama de fármacos durante a sua aplicação; e, (5) suas doses recomendadas devem ser utilizadas para atingir o órgão-alvo de forma eficiente sem interferir na terapêutica preservando sua eficácia por mais tempo.

A única droga atualmente aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) como radioprotetora é a amifostina (WR2721). Entretanto, na literatura científica, são empregadas algumas formulações para prevenção da exposição à radiação, sendo as utilizadas baseadas de acordo com as abordagens clínicas adotadas (Moraes; Cunha; Haddad, 2022).

Dentre as substâncias que já tiveram seu potencial radioprotetor comprovado

estão, o selenito de sódio (Yamasaki *et al.*, 2019), a quercetina (Xu *et al.*, 2019) e o *Ginkgo biloba* (Lin *et al.*, 2020). O selenito de sódio, por ser um sal do selênio, apresenta seu mecanismo antioxidante através da capacidade de neutralizar os EROs e proteger as células contra o estresse oxidativo induzido pela radiação (Yamasaki *et al.*, 2019). A quercetina, quando testada em linfócitos humanos, também desempenhou a função de agente antioxidante, prevenindo a criação de EROs (Xu *et al.*, 2019).

Do mesmo modo que o selênio de sódio e a quercetina, o extrato de *Ginkgo biloba* igualmente demonstrou propriedades antioxidantes, tendo a capacidade de resguardar os neurônios contra o estresse oxidativo e impedir os processos de apoptose em seus estágios iniciais (Lin *et al.*, 2020). No entanto, por conta da reduzida quantidade de substâncias reconhecidas como radioprotetoras se torna imprescindível o desenvolvimento de estudos mais sensíveis para aprimorar a eficiência da radioterapia e minimizar as complicações associadas.

3 JUSTIFICATIVA

A radioterapia é uma ferramenta vital no tratamento do câncer, visando destruir células cancerígenas. No entanto, a exposição a doses elevadas de radiação também afeta as células saudáveis circunvizinhas, levando a radiodermite. Esta condição pode resultar em desconforto significativo, limitações na qualidade de vida e interrupções no tratamento. Ao abordar a prevenção da radiodermite, o foco recai não apenas no auxílio à cura do câncer, mas também na minimização dos efeitos colaterais do tratamento, contribuindo para um processo de recuperação mais efetivo.

A abordagem preventiva oferecida pelos agentes radioprotetores pode resultar em benefícios econômicos, ao reduzir a necessidade de tratamentos adicionais para gerenciar a radiodermite e suas complicações. Ademais, essa pesquisa contribui para a eficácia geral dos tratamentos oncológicos, permitindo que haja maior conhecimento sobre os agentes radioprotetores existentes para o manejo da radiodermite auxiliando na redução das interrupções em sessões de radioterapia, o que é crucial para o sucesso do tratamento e para a saúde mental dos pacientes.

Ao focar na pesquisa de radioprotetores mais eficazes, também se abrem oportunidades para avanços tecnológicos e farmacêuticos. A compreensão mais aprofundada dos mecanismos de proteção contra a radiação pode levar à criação de medicamentos mais direcionados, oferecendo uma abordagem mais personalizada e menos invasiva para prevenir os efeitos adversos da radioterapia.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as substâncias para proteção radiológica disponíveis com o intuito de oferecer dados pertinentes para a melhoria da prática clínica e do bem-estar de indivíduos com câncer submetidos à radioterapia.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os mecanismos de ação das substâncias radioprotetoras utilizadas atualmente no tratamento oncológico;
- Investigar a eficácia dos agentes radioprotetores na redução da incidência e gravidade da radiodermite em pacientes oncológicos;
- Comparar diferentes protetores radiológicos em termos de sua capacidade de prevenir a radiodermite;
- Analisar a aplicabilidade prática dos agentes de proteção contra radiação nos pacientes oncológicos.

5 METODOLOGIA

5.1 TIPO DE ESTUDO

Este estudo consiste em uma revisão de literatura sistemática realizada através da análise de ensaios experimentais que distingue a descoberta científica de pontos de vista e concepções, além de elucidar o entendimento atual do objeto de estudo ao sintetizar os dados obtidos na pesquisa para a aplicação na prática clínica. A revisão foi conduzida de forma organizada e seguindo padrões de rigor metodológico, através da seguinte sequência: 1) elaboração do tema; 2) estabelecimento de critérios para organização do estudo (coleta de dados); 3) exploração da literatura; 4) avaliação dos estudos integrados nos resultados; 5) discussão dos resultados; e 6) apresentação da revisão (Sampaio; Mancini, 2007).

5.2 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Os parâmetros de incorporação estabelecidos englobam os artigos específicos relacionados à prevenção de radiodermite, nos idiomas português e inglês, abrangendo o intervalo de 2014 a 2024, no entanto, de maneira excepcional, quando a informação não foi encontrada em artigos mais recentes, foram referenciados artigos anteriores a 2014. Na metodologia de pesquisa empregada se utilizou de termos combinados, assim como suas correspondências em inglês nas bases de dados (**quadro 2**).

Quadro 2 - Estratégia de busca utilizando descritores e operadores lógicos.

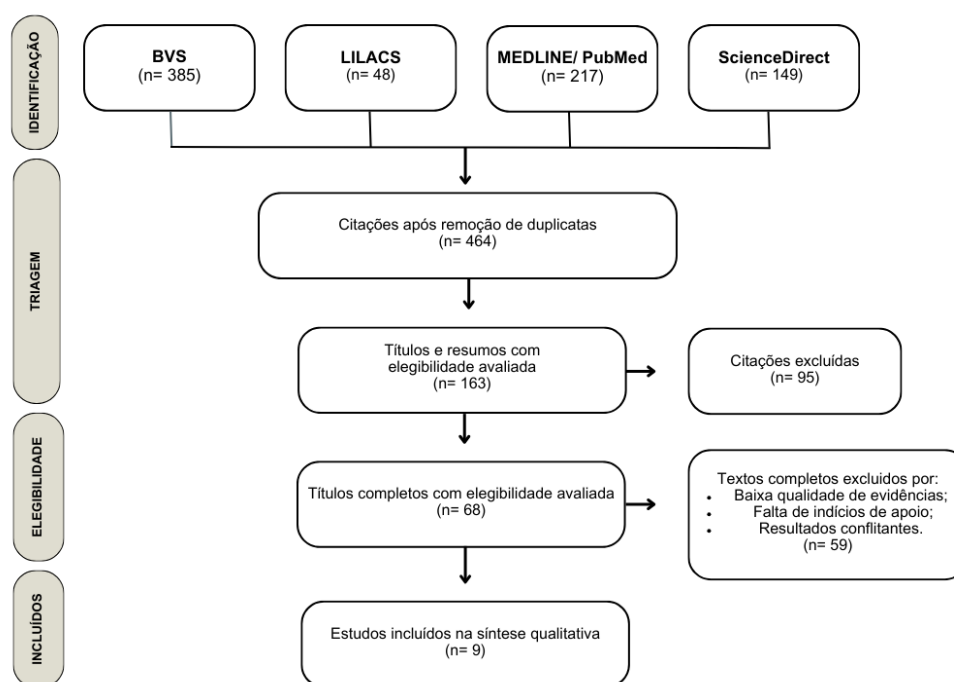
Termos de busca em Português e Inglês
“radioterapia AND radioprotetor (“radiotherapy AND radioprotector”); “radioterapia AND radiodermite” (“radiotherapy AND radiodermatitis”); “radioprotetor OR agente radioprotetor” (“radioprotector OR protective agent”); ; “agente radioprotetor AND radiodermite” (“radioprotect agent AND radiodermite”); “radioterapia AND radiodermite AND agente radioprotetor” (radiotherapy AND radiodermatitis AND protective agent”).

Fonte: Autoria própria.

A coleta bibliográfica foi conduzida entre os meses de outubro de 2023 e janeiro de 2024, através de pesquisas eletrônicas nas plataformas online: LILACS

(Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System) via PubMed (National Library of Medicine), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e ScienceDirect. Com o intuito de aprimorar a sensibilidade da pesquisa, foram incorporados sinônimos, indexações e expressões correlatas ao tópico, abrangendo suas variações e derivações. Sendo excluídos os a) materiais que não atenderem aos parâmetros mencionados anteriormente; b) artigos de monografias, dissertações e teses acadêmicas; c) artigos que apareceram repetidamente nas bases; e, d) artigos que não relataram a quantidade amostral ou exibiram uma metodologia avaliativa incompleta.

A pesquisa bibliográfica utilizando os descritores e combinações citadas anteriormente encontrou 796 resultados, entre os quais 312 se mostram duplicatas, sendo removidos. Assim, 464 artigos foram analisados através da leitura do título e resumo, sendo 301 excluídos ao serem aplicados os critérios de elegibilidade. Dos 163 restantes nesta avaliação inicial, 68 documentos foram identificados como possivelmente relevantes, no entanto, a maioria dos artigos não puderam ser recomendados devido a baixa qualidade das evidências, falta de indícios de apoio ou resultados conflitantes em diversos ensaios. Contudo, ao realizar a leitura do texto completo, foram incluídos apenas 9 artigos principais como base para desenvolvimento do presente estudo (**fluxograma 1**).



Fluxograma 1 - Identificação e seleção de artigos. Fonte: Autoria própria.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos de maior relevância obtidos com a busca foram examinados de maneira detalhada, pois os estudos adquiridos exibiram variados desenhos, abordagens metodológicas e resultados. Destaca-se no **quadro 3**, as características iniciais de cada estudo relatando sua autoria, ano de publicação, título, periódico de publicação e origem.

Quadro 3 - Principais estudos escolhidos para análise na Revisão Sistemática.

Autor/ Ano	Título	Periódico	Procedência do Estudo
Schneider; Danski; Vayego/ 2015.	Uso da <i>Calendula officinalis</i> na prevenção e tratamento de radiodermatite: ensaio clínico randomizado duplo cego	Revista da Escola de Enfermagem da USP	Brasil
Meghrajani <i>et al.</i> / 2016.	A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis	Expert Review of Clinical Pharmacology	Filipinas
Ghasemi <i>et al.</i> / 2018.	Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	European Journal of Clinical Pharmacology	Irã
Rafati <i>et al.</i> / 2019.	<i>Nigella sativa L.</i> for prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial	Complementary Therapies in Medicine	Irã
Zhao <i>et al.</i> / 2021.	Eco-Friendly and Scalable Synthesis of Fullerenols with High Free Radical	Small Journal	China

	Scavenging Ability for Skin Radioprotection		
Schmidt <i>et al.</i> / 2021.	Topical cream containing nanoparticles with vitamin E to prevent radiodermatitis in women with breast cancer: a clinical trial protocol	Journal of Wound Care	Brasil
Andrade <i>et al.</i> / 2022.	Uso de Cremes de <i>Camomila</i> e <i>Calêndula</i> na Prevenção de Radiodermatites Agudas em Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço: Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego	Revista Brasileira de Cancerologia	Brasil
Long <i>et al.</i> / 2023.	A blinded-endpoint, randomized controlled trial of Sanyrene with natural active ingredient for prophylaxis of radiation dermatitis in patients receiving radiotherapy	Radiation Oncology	China
Ramos <i>et al.</i> / 2023.	Comparação do protocolo de um hospital com a eficácia do TEGUM® na prevenção de radiodermites	Revista Nursing	Brasil

Fonte: Autoria própria.

Na **tabela 1**, evidencia-se que os objetivos dos estudos relatados foram condizentes com o delineamento, sem apresentar indícios de viés entre as pesquisas. Em relação ao desenho metodológico, é relatado que dos 9 artigos incluídos, 8 são de ensaios clínicos e 1 é de ensaio pré-clínico, sendo 7 deles randomizados e 6 controlados. Dentre os estudos clínicos há predomínio de pacientes em protocolo de radioterapia portadores de câncer de mama, seguido de cabeça e pescoço. Destaca-se a prevalência do estudo com portadores desses tipos de cânceres devido à pele dessas áreas serem mais sensíveis e apresentarem pregas, que causam constante umidade e atrito, o que as tornam mais suscetíveis ao desenvolvimento dessas reações indesejadas.

Tabela 1 - Estudos conforme delineamento, amostra e objetivos.

Autor/ Ano	Objetivo	Delineamento do Estudo	Amostra
Schneider; Danski; Vayego/ 2015.	Avaliar a eficácia da <i>Calendula officinalis</i> na prevenção e tratamento da radiodermatite em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço.	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado.	n= 51 pacientes submetidos ao tratamento radioterápico para câncer de cabeça e pescoço.
Meghrajani <i>et al.</i> / 2016.	Determinar se a aplicação de creme de hidrocortisona a 1% durante a radioterapia age na prevenção da descamação úmida, se há redução nos escores de dermatite por radiação e se existe diferença nos escores de diferentes fototipos de pele.	Ensaio clínico randomizado e duplo-cego.	n= 50 pacientes do sexo feminino, com idades entre 19 e 80 anos, submetidas a mastectomia radical modificada e tenha completado a quimioterapia para câncer de mama em estágio I a III.
Ghasemi <i>et al.</i> / 2018.	Avaliar a eficácia do gel tópico de Atorvastatina 1% na prevenção da toxicidade cutânea em pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia.	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado.	n= 70 pacientes do sexo feminino com câncer de mama em tratamento de radioterapia.
Rafati <i>et al.</i> / 2019.	Determinar se o gel de <i>Nigella sativa</i> pode reduzir a incidência de dermatite associada à radioterapia e os sintomas associados.	Ensaio clínico randomizado duplo cego e controlado.	n= 57 pacientes do sexo feminino realizando protocolo de radioterapia para tratar câncer de mama.
Zhao <i>et al.</i> / 2021.	Determinar a eficácia e a segurança dos fulerenóis, especialmente quando incorporados em hidrogéis de hialuronato de sódio (NaHA), como agentes de proteção da pele contra danos causados pela radiação.	Estudo experimental in vitro e pré-clínico controlado.	n= 36 camundongos da linhagem BALB/c para o estudo in vivo. Além de experimentos in vitro utilizando células HaCaT e células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC).

Schmidt <i>et al.</i> / 2021.	Avaliar o efeito do creme contendo vitamina E na prevenção da radiodermatite em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia.	Ensaio clínico randomizado, triplo cego e controlado.	n= 40 pacientes do sexo feminino em tratamento radioterápico de câncer de mama.
Andrade <i>et al.</i> / 2022.	Avaliar a efetividade do uso do creme de <i>Camomila</i> em comparação com o creme de <i>Calêndula officinalis</i> na prevenção da radiodermatite aguda em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço.	Ensaio clínico randomizado e duplo cego.	n= 23 pacientes, submetidos a radioterapia para câncer de cabeça e pescoço.
Long <i>et al.</i> / 2023.	Avaliar a eficácia da solução em spray Sanyrene® em comparação com o controle (complexo de ácido hialurônico e vitamina E) no tratamento da dermatite por radiação aguda em pacientes submetidos à radioterapia.	Ensaio clínico randomizado e controlado.	n= 99 pacientes com câncer de mama, pescoço e cabeça que receberam doses ao menos de 50 Gy no tratamento radioterápico.
Ramos <i>et al.</i> / 2023.	Avaliar a eficácia radioprotetora frente às radiodermites do Tegum® com relação ao produto à base de <i>Aloe vera</i> já utilizado na Unidade de Radioterapia do Hospital do Câncer de Londrina-PR.	Estudo clínico prospectivo, quantitativo, duplo-cego, do tipo descritivo-exploratório.	n= 88 pacientes, em sua maioria com câncer de mama tratados com radioterapia em acelerador linear ou cobalto.

Fonte: Autoria própria.

Nesta revisão sistemática, a maior parte dos estudos obtidos foram relacionados às formulações sintéticas tópicas com potencial radioprotetor, dentre elas podemos citar, detalhando suas propriedades e resultados: o creme de Hidrocortisona a 1% (Meghrajani *et al.*, 2016); o gel tópico de Atorvastatina a 1% (Ghasemi *et al.*, 2018); os fulerenóis (Zhao *et al.*, 2021); a vitamina E encapsulada (Schmidt *et al.*, 2021); o spray Sanyrene® (Long *et al.*, 2023); e, a loção TEGUM® (Ramos *et al.*, 2023).

Segundo Meghrajani e colaboradores (2016), a aplicação do creme de hidrocortisona a 1% durante a radioterapia evita a

ocorrência de descamação úmida presente em lesões radioinduzidas grau 2 (CTCAE), visto que ao utilizar pacientes portadoras de câncer de mama (n= 50) divididas em grupo controle (n= 27) e grupo experimental (n= 23), se observou que houve uma redução significativa na ocorrência de radiodermite em comparação com o uso de creme placebo havendo uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à prevenção da descamação úmida, de acordo com a aplicação do teste Qui-Quadrado e T de Student.

Desse modo, o creme de hidrocortisona a 1% que age inibindo a produção de mediadores pró-inflamatórios, como as prostaglandinas e as citocinas, para reduzir a migração de células para a resposta inflamatória, demonstrou reduzir os escores médios do CTCAE de dermatite por radiação, atrasar o início, minimizar os sintomas subjetivos de prurido e melhorar a qualidade de vida dos pacientes em comparação com o creme placebo (Meghrajani *et al.*, 2016).

Ghasemi e demais colaboradores (2018) através de sua pesquisa com pacientes do sexo feminino portadoras de câncer de mama (n= 70) em tratamento de radioterapia e divididas em grupo controle (n= 36) e intervenção (n= 34), relataram que a administração tópica do gel de atorvastatina por apresentar redução das citocinas e fatores de crescimento, atuou no aumento dos níveis de antioxidantes endógenos, durante a radioterapia, reduzindo significativamente o inchaço da mama, a coceira e a dor em pacientes com câncer de mama e de modo leve diminuiu a vermelhidão nos pacientes do grupo intervenção de acordo com a escala RTOG e a avaliação do teste Qui-Quadrado, T de Student e das Equações de Estimação Generalizadas (GEE).

No estudo desenvolvido por Zhao e demais pesquisadores (2021) que contou com análises histopatológica dos tecidos do coração, fígado, baço, pulmão, rim e pele; exames de rotina; observação visual dos níveis de toxicidade; análises de biossegurança; e, de dados estatísticos através do teste T de Student, descreve a utilização dos fulerenóis combinados ou não com NaHA como opção para radioproteção da pele devido ao seu desempenho de eliminação de radicais livres de amplo espectro. Para desenvolver o estudo in vivo foram utilizados camundongos da linhagem BALB/c (n= 36) divididos nos grupos: controle (n= 6), NaHA Hydrogels (n= 6), Fulerenol a 1mg (n= 6), Fulerenol a 10mg (n= 6), F-NaHA Hydrogels com 1mg de Fulerenol (n= 6), e o F-NaHA Hydrogels com 1mg de Fulerenol (n=6).

Além da realização de experimentos in vitro com células HaCaT e células

endoteliais da veia umbilical humana. Os resultados *in vitro* obtidos indicam que os fulerenóis bloqueiam significativamente os danos induzidos por EROs e aumentam a viabilidade das células de queratinócitos humanos irradiados. Os experimentos *in vivo* sugerem que os hidrogéis de hialuronato de sódio carregados com fulerenóis são adequados para administração na pele e mitigam poderosamente a radiodermatite por meio da proteção eficaz das células-tronco epidérmicas (Zhao *et al.*, 2021).

Para avaliar a capacidade radioprotetora dérmica do creme formulado com vitamina E encapsulada foram necessárias pacientes do sexo feminino (n= 40) durante o tratamento radioterápico de câncer de mama divididas em 3 grupos de análise: grupo de intervenção (n= 12), grupo controle 1 (n= 14) e grupo controle 2 (n= 14). No grupo de intervenção foi administrado o creme com nanopartículas lipídicas contendo vitamina E a 2%; no grupo controle 1, o creme tópico sem nanopartículas lipídicas e sem vitamina E; e, no grupo controle 2, o creme tópico com nanopartículas lipídicas vazias (sem vitamina E) (Schmidt *et al.*, 2021).

Ao serem apresentados os resultados observados através do escore do RTOG e CTCAE e da aplicação dos testes Qui-Quadrado, Kruskal-Wallis, exatos de Fisher, ANOVA e modelos Weibull, os autores destacaram que todas as pacientes envolvidas desenvolveram radiodermite, não havendo diferenças significativas entre os grupos em relação à gravidade da lesão, qualidade de vida relacionada à saúde e temperatura da mama, no entanto foi identificado um efeito protetor do creme contendo nanopartículas de vitamina E em relação ao tempo de início da radiodermite em pacientes e na ocorrência de eritema inframamário leve, devido às propriedades antiinflamatórias, regeneradoras e antioxidantes da vitamina E (Schmidt *et al.*, 2021).

A pesquisa de Long e colaboradores (2023), figura como a única do levantamento que traz um spray dérmico como objeto de estudo, eles relatam que foram necessários 99 portadores de câncer de mama ou de cabeça e pescoço divididos em 2 grupos para pesquisar a eficácia do Sanyrene® sobre o controle (DaBao®, um combinação de vitamina E com ácido hialurônico). O Sanyrene® por sua vez devido a presença de Ácidos Graxos Essenciais (AGE), ácidos linoleicos e linolênicos em sua composição possui propriedades hidratantes e antiinflamatórias.

Ao longo da análise do estudo em questão pela aplicação do RTOG; do questionário Skindex-16 da Escala de Avaliação Numérica (NRS) de dor; do teste de

Wilcoxon; Qui-quadrado, de Kaplan-Meier e do modelo de riscos proporcionais de Cox, obteve-se como resultados que o uso do Sanyrene® gerou uma menor incidência de toxicidade cutânea de grau ≥ 2 , em comparação com a intervenção de controle e apresentou uma maior taxa de alívio da dor na pele. Portanto, o uso do Sanyrene® pode ser considerado uma opção terapêutica promissora para o tratamento da radiodermite (Long *et al.*, 2023).

Segundo Ramos e demais pesquisadores (2023), em seu estudo realizaram uma comparação entre a loção de TEGUM® (a base de óleo de Andiroba, potente anti-inflamatório e cicatrizante natural que estimula a regeneração da pele) e outro composto natural à base de *Aloe vera*, através da escala RTOG e do levantamento de dados dos pacientes voluntários (n= 88) pesquisados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital do Câncer de Londrina-PR que receberam 25 sessões de radioterapia com acelerador linear ou cobalto, relataram que em ambos os grupos em média 70% dos pacientes apresentaram certo nível de prevenção frente a radiodermite.

Os demais estudos exibem como material de amostragem substâncias formuladas com compostos naturais, são elas descritas a seguir: a loção de *Calendula officinalis* (Schneider; Danski; Vayego, 2015); o gel de *Nigella sativa* (Rafati *et al.*, 2019); e, os cremes de *Camomila* e de *Calendula Officinalis* (Andrade *et al.*, 2022).

Schneider e pesquisadores (2015) utilizaram em seu estudo a análise da loção de *Calendula officinalis* como radioprotetora através de pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço (n= 51), alocados em grupo controle (com aplicação de composição com AGE) e grupo experimental (com uso de loção de *Calêndula officinalis*). A *Calêndula officinalis* que age com propriedades antiinflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas e regeneradoras, ao final do estudo exibiu uma melhor resposta terapêutica do que os AGE na prevenção e tratamento da radiodermatite havendo evidências estatísticas significativas de que a proporção de radiodermite grau 2 no Grupo AGE foi superior à do Grupo *Calêndula*.

A análise dos dados foi realizada pelo escore RTOG, sendo aplicados testes estatísticos como Qui-quadrado, exato de Fisher, G de Williams, U de Mann-Whitney e de Wilcoxon; e, de acordo com sua análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier demonstrou que a sobrevida do Grupo AGE manteve-se sempre abaixo da curva de sobrevida do Grupo *Calêndula*, devido ao menor risco de

desenvolver radiodermite grau 1, tornando a utilização da *Calêndula* mais eficaz (Schneider; Danski; Vayego, 2015).

Em um estudo de 2019, o gel de *Nigella sativa* que possui timoquinona em sua composição com propriedades analgésicas, apresentou superioridade ao placebo testado na prevenção da incidência de radiodermite aguda relacionada à radioterapia e seus sintomas. Os pacientes tratados com o gel de *Nigella sativa* desenvolveram radiodermite aguda significativamente mais tarde em comparação com aqueles tratados com o placebo e sua eficácia pode ser devida a sua atividade imunomoduladora, antiinflamatória e antioxidante. Para a realização do estudo foram utilizados pacientes do sexo feminino (n= 57) realizando o tratamento radioterapico contra o câncer de mama, sendo relatada sua toxicidade através da escala RTOG e de testes estatísticos como T de Student, Qui-quadrado, exato de Fisher e U de Mann-Whitney (Rafati *et al.*, 2019).

Assim como Schneider e Danski e Vayego (2015), Andrade e colaboradores (2022) utilizaram a *Calendula officinalis* como material de estudo, no entanto empregaram uma formulação em creme comparando-a com a da *Camomila* na prevenção da radiodermatite aguda em 23 pacientes também portadores de câncer de cabeça e pescoço e submetidos à RI divididos nos grupo *Camomila* (n= 12) e *Calêndula officinalis* (n= 11) através de uma metodologia de análise adicional pelo teste de Tukey para a comparação entre os grupos. Ao longo das avaliações, os participantes de ambos os grupos apresentaram algum grau de radiodermatite, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao grau médio de radiodermatite em todas as avaliações realizadas. Desse modo, ambos os cremes se mostraram eficazes na prevenção da radiodermatite aguda.

Ao compararmos os dois estudos que realizaram suas pesquisas através da *Calendula officinalis*, podemos observar que em ambos, o composto natural apresentou respostas terapêuticas satisfatórias na prevenção e/ ou minimização do desenvolvimento de radiodermatite e nas graduações de toxicidades na pele dos voluntários pesquisados, indicando a capacidade radioprotetora da *Calendula* tanto na formulação em loção quanto em creme (Schneider; Danski; Vayego, 2015; Andrade *et al.*, 2022).

À medida que a maior parte dos estudos abordaram a metodologia de aplicação do composto 2 vezes ao dia nos voluntários, Schmidt e pesquisadores (2021) e Andrade *et al.* (2022) incluíram a aplicação 3 vezes ao dia entre as sessões

de radioterapia em seus protocolos, enquanto que Zhao *et al.* (2021) e Ramos e demais pesquisadores (2023), realizaram a indicação de apenas 1 vez ao dia. Os tratamentos foram acompanhados em todos os estudos de modo semanalmente ou periodicamente, tendo a duração de cada protocolo variações, pois se iniciavam antes da primeira sessão de radioterapia e eram finalizados entre a primeira e quarta semanas após o término do tratamento radioterápico.

Dos trabalhos apresentados, Meghrajani e colaboradores (2016), Ghasemi e pesquisadores (2018) e Andrade e outros colaboradores (2022) foram os que mais apresentaram semelhanças metodológicas ao utilizarem da análise estatística baseada na aplicação do teste Qui-Quadrado, empregado para verificar a significância estatística entre os dois grupos de tratamento e do teste T de Student, para analisar a redução nos escores médios de dermatite por radiação, redução dos sintomas subjetivos e índices de qualidade de vida. No entanto, Ghasemi e colaboradores (2018) e Andrade *et. al* (2022), realizaram sua análise de toxicidade baseada na escala RTOG e avaliações adicionais através das GEE que mensuram os níveis de dermatite, inflamação, dor e coceira; e, teste de Tukey para comparações entre os grupos e as diferentes avaliações, respectivamente.

Em suma, todas as substâncias estudadas apresentaram algum nível de radioproteção através da radiomitigação, no entanto algumas se mantêm em maior destaque devido às suas propriedades, dentre elas temos: hidrocortisona a 1%, os fulerenos e a *Calendula*. Essas substâncias apresentaram determinado potencial em oferecer proteção contra os efeitos nocivos da radiação, seja através da redução da inflamação e irritação na pele, ou pela neutralização dos radicais livres gerados durante a exposição à radiação.

7 CONCLUSÃO

Apesar dos resultados promissores de estudos com agentes radioprotetores, ainda há escassez de informações sobre seus efeitos benéficos de maneira eficaz. A pesquisa em radioproteção visa desenvolver substâncias capazes de proteger os tecidos saudáveis contra os danos causados pela radiação ionizante durante a radioterapia, desse modo numerosos estudos exploraram compostos potenciais, incluindo antioxidantes, antiinflamatórios e moduladores de sinalização celular. No entanto, além das observações encorajadoras em estudos pré-clínicos e alguns ensaios clínicos, a tradução desses resultados para a prática clínica ainda é limitada.

Os desafios encontrados incluem a falta de replicação dos resultados em estudos maiores, a necessidade de considerar efeitos adversos e interações medicamentosas possíveis. Adicionalmente, muitos estudos carecem de padrões metodológicos rigorosos e de uma compreensão completa dos mecanismos envolvidos na radioproteção. Embora exista um interesse crescente em desenvolver terapias complementares que possam melhorar a tolerância à radioterapia e a qualidade de vida dos pacientes, é importante reconhecer que a eficácia dos agentes radioprotetores ainda está em fase de investigação, sendo necessárias mais pesquisas clínicas bem elaboradas e estudos de longo prazo no desenvolvimento de novos compostos, analisando a segurança, eficácia e viabilidade.

REFERÊNCIAS

AEOP: Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa. **Linhas de Consenso: Radiodermite**, 2015. Disponível em: https://www.aeop.pt/ficheiros/Consenso%20_Radiodermite_def.pdf. Acesso em: 21 nov. 2023.

Andrade, Daniele M. O.; *et al.* Uso de Cremes de Camomila e Calêndula na Prevenção de Radiodermatites Agudas em Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço: Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 68, n. 2, p. e-131963, abr./jun. 2022. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1963>. Acesso em: 14 dez. 2023.

Bastos, Larissa J. D.; *et al.* Radiodermatitis: severity, predictive factors and discontinuation of radiotherapy in patients with anal and rectal cancer. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 56, n. 1, p. e20210378, jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0378en>. Acesso em: 10 nov. 2023.

Bontempo, Priscila D. S. M.; *et al.* Radiodermatite aguda em pacientes com câncer: estimativa de incidência e severidade. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 55, n.1, p. e03676, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019021703676>. Acesso em: 14 nov. 2023.

Bontempo, Priscila D. S. M.; *et al.* Escalas para mensurar radiodermatite aguda: vantagens e desvantagens. **CIS - Conjecturas Inter Studies**, v. 22, n. 16, p. 84–103, nov. 2022. Disponível em: <https://conjecturas.org/index.php/edicoes/article/view/1981/1441>. Acesso em: 8 fev. 2024.

Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Radioterapia**, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/radioterapia>. Acesso em: 12 jan. 2024.

Bryant, Alex K.; *et al.* Trends in Radiation Therapy among Cancer Survivors in the United States, 2000-2030. **Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 26, n. 6, p. 963–970, mai. 2017. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/26/6/963/167827/Trends-in-Radiation-Therapy-among-Cancer-Survivors>. Acesso em: 21 fev. 2024.

Costa, Cássia C.; *et al.* Radiodermatites: Análise dos Fatores Preditivos em Pacientes com Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.l.], v. 65, n. 1, p. e–05275, jan./mar. 2019. Disponível em:

<<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/275/183>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

De Ruyscher, Dirk D.; *et al.* Radiotherapy Toxicity. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 5, p. 1-15, fev. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30792503/>>. Acesso em: 20 fev. 2024.

Duttal, Subhajit; Waderkar, Raju R.; Roy, Tilottama. Radioprotective natural products as alternative complements in oncological radiotherapy. **Boletín Latinoamericano del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, Valle Grande, v. 20, n.2, p. 101 - 122, mar. 2021. Disponível em: <<https://blacpma.ms-editions.cl/index.php/blacpma/article/view/136/132>>. Acesso em: 15 jan. 2024.

Fonseca, Débora F.; *et al.* Segurança do paciente em teleterapia: scoping review. **Research, Society and Development**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. e56211326935, mar. 2022. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26935>>. Acesso em: 18 jan. 2024.

Garcia, Eduardo A. C. Biofísica. São Paulo: 2 ed. Editora Sarvier, 2015.

Ghasemi, Arash; *et al.* Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 2, p. 171-178, out. 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-018-2570-x>>. Acesso em: 22 fev. 2024.

INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**. 6 ed. Rev. Atual. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-5-edicao.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2023.

INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2023.

Infomama. **Radioterapia no Câncer de Mama**, [s.d.]. Disponível em: <<https://www.infomama.com.br/blog/radioterapia-no-cancer-de-mama/>>. Acesso em: 22 fev. 2024.

Justino, Pitágoras B.; *et al.* Radiocirurgia e radioterapia estereotáxica: Princípios e aplicações. **Brazilian Neurosurgery**, Rio de Janeiro, v. 23, n.4, p. 163-170, 2004. Disponível em:

<<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1625453.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2024.

Kairos. **Anatomia da Pele**, [s.d.]. Disponível em: <<https://br.kairosweb.com/cursos/dermatologia-pele/lessons/aula/>>. Acesso em: 22 fev. 2024.

Lin, Y.; *et al.* Bioactive metabolites in of Ginkgo biloba leaves: variations by seasonal, meteorological and soil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 69, p. 1–8, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjb/a/tWzX9H44SdXxqBQC8sCPgtm/?lang=en>>. Acesso em: 27 jan. 2024.

Long, Xiaoli; *et al.* A blinded-endpoint, randomized controlled trial of Sanyrene with natural active ingredient for prophylaxis of radiation dermatitis in patients receiving radiotherapy. **Radiation Oncology**, v. 18, n. 1, p. 174, out. 2023. Disponível em: <<https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-023-02363-9>>. Acesso em: 18 jan. 2024.

Marazziti, Donatella; *et al.* Psychiatric effects of ionizing radiation. **Clinical Neuropsychiatry**, v. 11, n. 2, p. 61 – 67, abr. 2014. Disponível em: <<https://psycnet.apa.org/record/2014-24418-002>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

Meghrajani, Chandra F.; *et al.* A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, San Diego, v. 9, n. 3, p. 483-91, jan. 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17512433.2016.1126506>>. Acesso em: 12 fev. 2024.

Mishra, Krishna N.; Mofteh, Belal A.; Alsbeih, Ghazi A. Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 106, p. 610-617, out. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332218337922?via%3DiHub>>. Acesso em: 17 jan. 2024.

Moraes, Mariana A. R.; Cunha, Marisa G.; Haddad, Alessandra. Terapia tópica para prevenção e tratamento da radiodermatite aguda das mamas: revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, São Paulo, v. 37, n.3, p. 338-346, jul./set., 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbcp/a/69ZQ6PfkX9nQNNwXHrYfqSH/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 22 fev. 2024.

MUN, Gil-Im; *et al.* Pharmacology of natural radioprotectors. **Archives of Pharmacal Research**, v. 41, n. 11, p. 1033–1050, out. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224001/>>. Acesso em: 21 jan. 2024.

Perera, Andrea P.; *et al.* Diagnosis of a growing radiation-induced skull lesion in a patient: an unusual scar. **Journal Neurosurg**, v. 125, n. 3, p.561-4, set. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5145258/>>. Acesso em: 21 jan. 2024.

Perse, G. T.; Oliveira, B. G.; Lins, S. M. Topical treatments for the prevention of radiodermatitis in cancer patients: a scoping review protocol. **Online Brazilian Journal of Nursing**, Niterói, v. 22, p. 45-50, fev. 2023. Supl. 1. Disponível em: <https://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/6637/pdf_en>. Acesso em: 15 dez. 2023.

Rafati, Mohammadreza; *et al.* Nigella sativa L. for prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 47, p. 102205. dez. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096522991831238X?via%3Dihub>>. Acesso em: 22 fev. 2024.

Ramos, Amanda L. V.; *et al.* Comparação do protocolo de um hospital com a eficácia do TEGUM® na prevenção de radiodermite. **Revista Nursing**, São Paulo, v. 36, n. 305, p. 9973-9977, nov. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.36489/nursing.2023v26i305p9973-9977>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

Rocha, Daniel D. M.; *et al.* Preditores e qualidade de vida em pacientes com radiodermatite: estudo longitudinal. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 34, p. eAPE01063, jan./dez. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2021AO01063>>. Acesso em: 12 jan. 2024.

Rosa, Mychelle M. L.; *et al.* The use of total diet study for determination of natural radionuclides in foods of a high background radiation area. **Journal of Environmental Radioactivity**, v. 242, p. 106793, fev. 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0265931X21002654?via%3Dihub>>. Acesso em: 22 fev. 2024

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. **Classification of radiodermatitis: Philadelphia**, National Cancer Institute Grant, 2016. Disponível em: <<https://www.rtog.org/>>. Acesso em: 18 out. 2023.

Sampaio, R. F.; Mancini, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfis/a/79nG9Vk3syHhnSgY7VsB6jG/>. Acesso em: 29 fev. 2024.

Schmidt, Fernanda M. Q.; *et al.* Topical application of a cream containing nanoparticles with vitamin E for radiodermatitis prevention in women with breast cancer: A randomized, triple-blind, controlled pilot trial. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 61, p. 102230, dez. 2022. Disponível em:

<[https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889\(22\)00138-7/abstract](https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889(22)00138-7/abstract)>.

Acesso em: 22 fev. 2024.

Schneider, Franciane; Danski, Tannia Reichembach; Vayego, Stela Adami. Uso da *Calendula officinalis* na prevenção e tratamento de radiodermatite: ensaio clínico randomizado duplo cego. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 221-228, mar./abr. 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/reeusp/a/vd4BQR6R3NGfYb3vMzHQVPf/?lang=en>>. Acesso em: 22 jan. 2024.

Shiguihara, D. S.; Oselame, G. B.; Neves, E. B. Tecnologias para o diagnóstico da radiodermite: uma revisão sistemática. **Archivos de Medicina**, Manizales, v. 20, n. 2, p. 331-343, jul./dez. 2020. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1118851>>. Acesso em: 12 fev. 2024.

Silva, Patrick L. N.; *et al.* O significado do câncer: percepção de pacientes. **Revista de Enfermagem UFPE Online**, Recife, v. 7, n. 12, p. 6828-33, dez. 2013. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.5205/reuol.2950-23586-1-ED.0712201314>>. Acesso em: 28 jan. 2024.

Ski, Konrad Z.; Spalek, Mateusz J.; Rutkowski, Piotr. Modern dressings in prevention and therapy of acute and chronic radiation dermatitis - a literature review. **Pharmaceutics**, Basel, v. 14, n. 6, p. 1204, jun. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4923/14/6/1204>>. Acesso em: 22 fev. 2024.

Sousa, Joyce C. D. O. Radiobiologia: revisão conceitual e aplicações no fracionamento da terapêutica radioterápica. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 2, n. 3, p. 54-66, nov. 2018. Disponível em: <<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/radiobiologia>>. Acesso em: 22 fev. 2024.

Souza, Maria T. S.; Agra, Glenda. Cuidados de enfermagem à pessoa com radiodermite: uma revisão integrativa da literatura. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, 2., 2017. **Anais [...]** Campina Grande: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2017. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2016/TRABALHO_EV055_MD_1_SA4_ID304_30052016174115.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2024.

Tanaka, Raquel Y.; Monteiro, Daiane D. R.; Souza, Tabata D. C.. Manejo da radiodermite em pacientes oncológicos: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, São Paulo, v. 9, n. 11, p. e45891110189, nov. 2020. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10189/8994>>. Acesso em: 25 jan. 2024.

Viana, Lucian D. S.; *et al.* Use and effectiveness of topical therapies in radiodermatitis treatment: integrative. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 477-482, jan./dez. 2021. Disponível em: <https://seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/8042/pdf>. Acesso em: 14 dez. 2023.

Vieira, Larissa A. C.; *et al.* Incidence of radiodermatitis in breast cancer patients during hypofractionated radiotherapy. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 56, n. 1, p. e-20220173, dez. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/xFkT54JBfMW7sCnPGWw9LBx/abstract/?lang=en>. Acesso em: 14 dez. 2023.

Xu, Dong; Hu, Meng J.; Wang, Yan Q.; Cui, Yuan-Lu. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. **Molecules**, v. 24, n. 6, p. 1123, mar. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/6/1123>. Acesso em: 21 fev. 2024.

WHO, World Health Organization. **Who Mortal Database**. 2022. Disponível em: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/mdb/communicable-maternal-perinatal-and-nutritional-conditions>. Acesso em: 22 jan. 2024.

Yamasaki, Mayra C.; *et al.* Radioprotective Effect of Sodium Selenite on Mandible of Irradiated Rats. **Brazilian Dental Journal**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 232-237, mai./jun. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201902559>. Acesso em: 08 nov. 2023.

Zhao, Maoru; *et al.* Eco-Friendly and Scalable Synthesis of Fullerenols with High Free Radical Scavenging Ability for Skin Radioprotection. **Small Journal**, v. 17, n. 37, p. e2102035, set. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sml.202102035>. Acesso em: 24 jan. 2024.