



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
DOUTORADO ACADÊMICO EM ENFERMAGEM

TÂMARA TAYNAH MEDEIROS DA SILVA

USO DE CALÊNDULA E CAMOMILA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO
DA RADIODERMITE EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO: ensaio clínico randomizado

NATAL - RN

2024

TÂMARA TAYNAH MEDEIROS DA SILVA

**USO DE CALÊNDULA E CAMOMILA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO
DA RADIODERMITE EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO: ensaio clínico randomizado**

Projeto da tese apresentado à banca examinadora junto ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Norte para exame de qualificação do doutorado.

Área de concentração: Enfermagem na atenção à saúde.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento tecnológico em saúde e enfermagem.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Assis Neves Dantas.

NATAL - RN

2024

**USO DE CALÊNDULA E CAMOMILA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO
DA RADIODERMITE EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO: ensaio clínico randomizado**

Projeto da tese apresentado à banca examinadora junto ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, para exame de qualificação do doutorado em Enfermagem.

Área de concentração: Enfermagem na Atenção à Saúde

Pesquisador responsável: Tâmara Taynah Medeiros da Silva

Prof. Dr. Rodrigo Assis Neves Dantas
Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Orientador – Presidente da Banca

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Kátia Regina Barros Ribeiro
Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Membro interno

Prof. Dr. Fernando Hiago da Silva Duarte
Secretária de Estado da Saúde Pública – SESAP
Hospital Giselda Trigueiro - HGT
Membro externo

SILVA, T. T. M. **Uso de calêndula e camomila na prevenção e tratamento da radiodermite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: ensaio clínico randomizado.** 2024. 74f. Projeto de Tese (Doutorado Acadêmico em Enfermagem), Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2024.

RESUMO

Durante a radioterapia a radiação não se limita a células tumorais, acometendo tecidos adjacentes e fomentando em reações adversas locais e generalizadas, dentre elas: a radiodermite. Estima-se que a radiodermite acometa cerca de 80-90% dos pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos de cremes de uso tópico na radiodermite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado e triplo-cego, com abordagem quantitativa que obedecerá aos padrões preconizados pelo *Consolidated Standards of Reporting Trials*. O presente estudo se desenvolverá no setor de radioterapia de uma instituição sem fins lucrativos reconhecida pelo Ministério da Saúde como Centro de Alta Complexidade em Oncologia. Os participantes da pesquisa serão alocados aleatoriamente em três grupos: a) Grupo controle: utilizará creme tópico de ácidos graxos essenciais; b) Grupo Experimental 1: utilizará creme tópico de Calêndula; ou c) Grupo Experimental 2: utilizará creme tópico de Camomila. Estimou-se que a amostra será de 33 pacientes para cada grupo (controle e experimentais), totalizando 99 pacientes. O instrumento para coleta dos dados encontra-se subdividido em quatro partes: 1) Dados de identificação do paciente e sociodemográficos; 2) Dados clínicos e referente ao tratamento antineoplásico; 3) Dados referente a radiodermite de acordo com os critérios da *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e; 4) Dados referente a dor de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA). Os dados coletados serão armazenados e processados em banco de dados informatizado por meio dos softwares *Microsoft Office Excel* e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0. O projeto de pesquisa será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para apreciação, avaliação e autorização e registrado na plataforma virtual de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC). Espera-se que os resultados mostrem a eficácia dessas terapias naturais na redução dos sintomas da radiodermite, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Os achados poderão oferecer alternativas terapêuticas de baixo custo e alto impacto, contribuindo para o manejo clínico da radiodermite e ampliando as opções de tratamento para pacientes oncológicos.

Descritores: Calêndula; Camomila; Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Radiodermite; Enfermagem Oncológica

SILVA, T. T. M. **Use of calendula and chamomile in the prevention and treatment of radiodermatitis in patients with head and neck cancer: randomized clinical trial.**

ABSTRACT

During radiotherapy, radiation is not limited to tumor cells, but affects adjacent tissues and causes local and generalized adverse reactions, including radiodermatitis. It is estimated that radiodermatitis affects approximately 80-90% of patients undergoing radiotherapy in the head and neck region. This study aims to evaluate the effects of topical creams on radiodermatitis in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy combined with chemotherapy. This is a randomized, controlled, triple-blind clinical trial with a quantitative approach that will follow the standards recommended by the Consolidated Standards of Reporting Trials. This study will be developed in the radiotherapy sector of a non-profit institution recognized by the Ministry of Health as a High Complexity Oncology Center. Research participants will be randomly allocated to three groups: a) Control group: will use topical essential fatty acid cream; b) Experimental Group 1: will use topical Calendula cream; or c) Experimental Group 2: will use topical Chamomile cream. It was estimated that the sample will be 33 patients for each group (control and experimental), totaling 99 patients. The data collection instrument is subdivided into four parts: 1) Patient identification and sociodemographic data; 2) Clinical data and data related to antineoplastic treatment; 3) Data related to radiodermatitis according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) criteria; and; 4) Data related to pain according to the Visual Analog Scale (VAS). The collected data will be stored and processed in a computerized database using Microsoft Office Excel and Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0 software. The research project will be forwarded to the Research Ethics Committee (CEP) for review, evaluation and authorization and registered on the virtual platform of the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC). The results are expected to demonstrate the effectiveness of these natural therapies in reducing the symptoms of radiodermatitis, improving the quality of life of patients. The findings may offer low-cost, high-impact therapeutic alternatives, contributing to the clinical management of radiodermatitis and expanding treatment options for cancer patients.

Keywords: Calendula; Chamomile; Head and Neck Neoplasms; Radiodermatitis; Oncology Nursing

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 JUSTIFICATIVA	10
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO (CCP)	12
2.1.1. Definição do Câncer de Cabeça e Pescoço	12
2.1.2 Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço	13
2.1.3 Etiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço	14
2.1.4 Estadiamento do Câncer de Cabeça e Pescoço	15
2.1.5 Diagnóstico do Câncer de Cabeça e Pescoço	16
2.1.6 Tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço	18
2.2 RADIOTERAPIA	19
2.2.1 História da Radioterapia	20
2.2.2 Indicações da Radioterapia	22
2.2.3 Fisiologia da Radioterapia	23
2.2.4 Tipos de Radioterapia	24
2.2.5 Efeitos adversos da Radioterapia	26
2.3 RADIODERMITE	28
2.3.1 Aspectos epidemiológicos da Radiodermite	28
2.3.2 Fisiopatologia da Radiodermite	29
2.3.3 Classificação da Radiodermite	31
2.3.4 Dor associado a Radiodermite	33
2.3.5 Agentes Radioprotetores	34
2.4 CALÊNDULA E CAMOMILA COMO AGENTES RADIOPROTETORES	36
3 OBJETIVO	37
3.1 OBJETIVO GERAL	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4 HIPÓTESES DO ESTUDO	38
5 METODOLOGIA	39
5.1 TIPO DE ESTUDO	39
5.2 LOCAL DE ESTUDO	39
5.3 POPULAÇÃO E DETERMINAÇÃO AMOSTRAL	40
5.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DO ESTUDO	40

5.4.1 Critérios de Inclusão	40
5.4.2 Critérios de Exclusão	41
5.5 RANDOMIZAÇÃO	41
5.6 CEGAMENTO	41
5.7 GRUPOS DE ESTUDO	42
5.7.1 Grupo Controle (GC)	42
5.7.2 Grupo Experimental 1 (G1)	42
5.7.3 Grupo Experimental 2 (G2)	42
5.8 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA	42
5.9 INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS	43
5.10 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS	44
5.11 PROTOCOLO DE PESQUISA	46
5.12 TRATAMENTO ESTATÍSTICO	48
5.13 ASPECTOS ÉTICOS	48
5.13.1 Análise dos Riscos	48
5.13.2 Análise dos Benefícios	49
6 RESULTADOS ESPERADOS	49
7 CRONOGRAMA	52
8 ORÇAMENTO	53
REFERÊNCIAS	54
ANEXO A - Critérios de graduação da toxicidade aguda segundo RTOG	63
ANEXO B – Escala Visual Analógica (EVA)	64
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	66
APÊNDICE B – Instrumento de coleta de dados	71

1 INTRODUÇÃO

Dentre as doenças e agravos não transmissíveis (DANT) o câncer é a segunda causa de adoecimento e óbito no mundo, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares. Dados baseados nas estimativas do *Global Cancer Observatory* (Globocan) e elaboradas pela *International Agency for Research on Cancer* (Iarc), apontam que ocorrerão 19,3 milhões de casos novos de câncer no mundo (INCA, 2023).

No Brasil, estima-se que no triênio 2023-2025, incluindo câncer de pele não melanoma, novos 704 mil casos sejam notificados, a cada ano. Para o estado do Rio Grande do Norte (RN), que figura entre os quinze primeiros em incidência de câncer no país, estima-se por volta de 11.500 novos casos. O câncer de pele não melanoma sobressai como o tipo mais recorrente em ambos os sexos, seguido do câncer de próstata nos homens e câncer de mama em mulheres (INCA, 2023).

O Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) refere-se a uma denominação genérica usado para definir tumores malignos que acometem as regiões: lábio, cavidade oral, faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe), laringe, seios maxilares, cavidade nasal, seios paranasais e etmoidais, glândulas salivares e glândula tireoide (Schneider, 2012; Kfoury *et al.*, 2018).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer da cavidade oral ocupa a oitava posição entre os tipos de câncer mais frequentes. Mundialmente, em 2020, foram estimados cerca de 530 mil casos novos (2,0%) de câncer da cavidade oral. Em homens, ocorreram 373 mil casos novos, correspondendo a 8,46 casos por 100 mil, sendo mais comum em homens acima dos 40 anos de idade (INCA, 2023).

No triênio 2023-2025 o número de novos casos de câncer de cavidade oral no Brasil seja de 15.100 em homens, o que corresponde a 10,69 novos casos a cada 100 mil homens, ocupando atualmente a quinta posição entre os cânceres mais frequentes na população masculina. Ainda, dados do ano de 2020 apontam aproximadamente seis mil óbitos na população brasileira por câncer de cavidade oral (INCA, 2023).

O tratamento antineoplásico inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia, podendo ser isolados ou combinados. Fatores como localização do tumor, tamanho, tipo histológico e metastatização são avaliados na escolha mais adequada do tratamento. Além disso, aspectos como preservação dos órgãos, funcionalidade e estéticas também são considerados já que esse tipo de câncer acomete regiões básicas na respiração, deglutição e comunicação verbal (Avelar *et al.*, 2019). Especificamente no CCP, a maioria dos

pacientes são submetidos a uma terapia inicial cirúrgica e radioterápica, isoladamente ou aliada à quimioterapia (Andrade, 2016).

A radioterapia (RT) é definida como modalidade terapêutica que utiliza radiações ionizantes com propósito de eliminar ou diminuir as células malignas, evitando a multiplicação celular e/ou provocando morte celular. Doses pré-calculadas de radiação são determinadas e fracionadas em doses diárias iguais, com o objetivo de atingir o maior número de células tumorais possíveis evitando afetar células normais circunvizinhas (Pedrosa *et al.*, 2019; Avelar *et al.*, 2019).

Embora a RT apresente vantagens em relação à cirurgia quanto a conservação de órgãos, a radiação não se limita a células tumorais, acometendo tecidos adjacentes e fomentando em reações adversas locais e generalizadas, dentre elas destacam-se a radiodermite (Carvalho, 2017; Castro, 2019).

A radiodermite (RDTE) é definida como um agregado de lesões cutâneas acarretadas por uma exposição excessiva à Radiação Ionizante (RI), sendo capaz de suscitar à desidratação da pele, ocasionando em algumas vezes complicações graves como ulceração, necrose e infecção local (Perse, 2022).

Nos pacientes com CCP, em detrimento à localização do tratamento, é mais comum o desenvolvimento de RDTE, pois a pele na região é mais sensível e com pregas, causando umidade e atrito repetidos. Estima-se que a RDTE acometa cerca de 80-90% dos pacientes submetidos à RT na região de cabeça e pescoço (Perse, 2022; Mesquita, 2022; Cabral; Reis; Ferreira, 2021).

Além do mais, são pacientes que apresentam estado nutricional desvantajoso, dispondo de pouco tecido adiposo na região irradiada, promovendo considerável maior fragilidade cutânea. Com frequência, esses pacientes também são submetidos a tratamento quimioterápico concomitante, o que potencializa esse efeito adverso (Perse, 2022; Mesquita, 2022; Cabral; Reis; Ferreira, 2021).

Ainda, a RDTE pode comprometer a eficácia do tratamento oncológico quando há necessidade de interrupção enquanto a lesão de pele cicatriza, adiando o tratamento de caráter curativo. Além disso, as lesões causadas pela RDTE podem prejudicar a qualidade de vida do paciente já que essas reações cutâneas causam dor pela exposição das terminações nervosas, hipersensibilidade local, irritação cutânea, prurido, descamação e despigmentação podendo, em alguns casos, ser necessário reduzir a dose terapêutica (Carvalho, 2017; Mesquita, 2022; Perse, 2022).

No momento, já existem algumas intervenções e/ou produtos recomendados para prevenção e tratamento de RDTE, tais como: compressas com chá de camomila, loções à base de ácidos graxos essenciais (AGE) ou ácidos graxos insaturados (AGI), *Aloe Vera*, placa de hidrocolóide extra fina, entre outras. Vale salientar que um dos produtos indicados é AGE, sendo este o produto padronizado pela equipe de enfermagem da instituição da presente pesquisa para prevenção e tratamento da RDTE (Cardozo, 2022; Ferreira, 2015).

Porém, pesquisadores vêm desenvolvendo e intensificando a elaboração de estudos nos últimos anos com o intuito de determinar medidas eficazes com a capacidade de prevenir e tratar adequadamente a ocorrência da RDTE, porém não havendo um senso comum entre eles (ferreira, 2015; perse, 2022; mesquita, 2022).

É importante destacar que a atenção direcionada à prevenção e ao manejo da RDTE é fundamental na rotina clínica do enfermeiro que trabalha em unidades de oncologia. Nesse contexto, torna-se crucial que o profissional esteja bem informado e confiante para fornecer orientações aos pacientes, contribuindo para estabelecer uma relação de confiança mútua, o que facilita a aderência às instruções e promove a segurança do paciente ao longo do processo de tratamento.

1.1 JUSTIFICATIVA

O CCP é uma das neoplasias malignas mais prevalentes no mundo, com destaque para a alta mortalidade associada a esse grupo de doenças. Pacientes diagnosticados com câncer nesta região geralmente enfrentam desafios significativos, não apenas em termos de tratamento e prognóstico, mas também em relação aos efeitos adversos das terapias utilizadas, especialmente a RDTE (Shin *et al.*, 2023).

A RDTE, uma inflamação da pele induzida pela radiação, é um dos efeitos colaterais mais comuns e debilitantes da radioterapia, que compromete a qualidade de vida dos pacientes, gerando dor, desconforto e, muitas vezes, complicações que podem requerer interrupções no tratamento oncológico. Estima-se que até 95% dos pacientes submetidos a radioterapia desenvolvam algum grau de radiodermite (Campbell; Lane, 2017).

Além dos tratamentos convencionais para a RDTE, como o uso de corticoides e outros medicamentos tópicos, há um crescente interesse por terapias complementares, que incluem o uso de cremes naturais. O uso de cremes tópicos à base de calêndula e camomila tem mostrado eficácia em várias condições dermatológicas, mas sua aplicação

específica no manejo da RDTE tem sido pouco explorada. A falta de estudos rigorosos que investiguem essas substâncias no contexto da radiodermite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submete-os à vulnerabilidade de efeitos adversos, que poderiam ser potencialmente evitados ou amenizados com o uso dessas alternativas terapêuticas.

A pesquisa se justifica pela necessidade urgente de encontrar tratamentos eficazes, acessíveis e com baixo custo para a RDTE, uma condição que afeta diretamente a adesão dos pacientes ao tratamento e, conseqüentemente, o prognóstico geral. O tratamento convencional da RDTE nem sempre é suficiente para mitigar a intensidade dos sintomas, e a introdução de alternativas naturais pode representar uma opção interessante e viável, especialmente considerando o impacto econômico das terapias convencionais.

Além disso, os cremes de calêndula e camomila possuem um perfil de segurança elevado e apresentam mínima ocorrência de efeitos colaterais, o que torna sua aplicação ainda mais relevante no tratamento de pacientes com CCP, cujos sistemas imunológicos frequentemente estão comprometidos devido ao próprio câncer e à quimioterapia. A pesquisa sobre a eficácia desses cremes pode, portanto, oferecer uma opção adicional e benéfica no manejo de efeitos adversos da radioterapia, sem aumentar a carga de efeitos colaterais.

Este estudo busca preencher uma lacuna na literatura, avaliando a eficácia desses tratamentos tópicos para o manejo da radiodermite, além de fornecer dados que podem ser utilizados para integrar esses cremes naturais ao cuidado oncológico convencional. O impacto potencial dessa pesquisa vai além da melhora na qualidade de vida dos pacientes, pois também pode resultar em um avanço nas abordagens terapêuticas para o tratamento de radiodermite em oncologia. Ademais, o estudo tem o potencial de contribuir com informações que podem ser úteis para a implementação de protocolos terapêuticos mais acessíveis, com menor custo e menos efeitos adversos.

O impacto social dessa pesquisa também é considerável, uma vez que o câncer de cabeça e pescoço afeta predominantemente populações de baixa a média renda, especialmente em países em desenvolvimento, onde o acesso a tratamentos de saúde de alta complexidade pode ser limitado. Terapias de baixo custo, como cremes naturais, podem fazer uma diferença significativa nesse contexto, oferecendo um alívio eficaz dos sintomas e contribuindo para a adesão ao tratamento oncológico.

Ainda, de acordo com a Resolução Conselho Federal De Enfermagem (COFEN) nº 581/2018, é fundamental que a assistência de enfermagem prestada ao paciente oncológico seja realizada por um enfermeiro especializado, detentor de conhecimento

científico e habilidades técnicas necessárias para lidar com situações clínicas mais complexas. Por meio da prática clínica, é essencial estabelecer um relacionamento de confiança com o paciente e seus familiares, oferecendo um atendimento humanizado e de qualidade com o objetivo de minimizar os impactos causados pelo tratamento (COFEN, 2018). Dessa forma, torna-se imperativo que o enfermeiro adquira domínio sobre todas as fases envolvidas no processo de radioterapia, orientando suas ações com segurança, abordagem crítica e uma investigação mais aprofundada na prestação de cuidados ao paciente.

Ainda, ressalta-se que as pesquisas devem necessariamente conectar-se aos assuntos propostos pela Agenda de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS), a fim de fortalecer esse guia e dar preferência a temas coerentes com a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) e com os fundamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2008).

Portanto, a realização deste estudo é justificada pela sua relevância clínica, científica e social, podendo contribuir para a melhoria das opções terapêuticas disponíveis para pacientes com câncer de cabeça e pescoço, além de possibilitar uma abordagem mais acessível e integrada no tratamento da radiodermite. A investigação também se justifica pela necessidade de maior compreensão sobre os efeitos da radioterapia em pacientes oncológicos e a exploração de alternativas que possam diminuir o impacto negativo da radioterapia, melhorando a qualidade de vida desses indivíduos.

Diante do exposto, questiona-se: quais os efeitos do uso de creme tópico a base de calêndula ou camomila na prevenção e tratamento da radiodermite em pacientes submetidos a radioterapia associada à quimioterapia com câncer de cabeça e pescoço?

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

2.1.1. Definição do Câncer de Cabeça e Pescoço

O CCP é um termo coletivo para um grupo de neoplasias malignas que se originam em diversas estruturas anatômicas localizadas na região da cabeça e do pescoço. Essas estruturas incluem a cavidade oral, faringe, laringe, seios paranasais, cavidade nasal, glândulas salivares e a pele da face (James *et al.*, 2023).

O carcinoma espinocelular (CEC), originado das células escamosas epiteliais, é o tipo histológico mais comum, representando cerca de 90% dos casos (Warnakulasuriya, 2018). Os outros tipos de CCP incluem o carcinoma verrucoso, que é uma forma menos

agressiva do carcinoma espinocelular e caracteriza-se pelo crescimento lento e por um aspecto verrucoso; o carcinoma adenoide cístico, que frequentemente afeta as glândulas salivares e tem tendência a metastatizar para órgãos distantes, como pulmões e ossos (Lustberg *et al.*, 2017); o carcinoma mucoepidermóide, que mistura células escamosas e mucosas e pode ocorrer nas glândulas salivares maiores ou menores; o linfoma, principalmente o não-Hodgkin, que afeta os linfonodos cervicais e outras estruturas do sistema linfático (Cheng *et al.*, 2020); e o melanoma, um câncer raro na região de cabeça e pescoço, mas de alta agressividade, originado nas células melanocíticas da mucosa oral ou nasofaríngea (Santo *et al.*, 2017).

O CCP é caracterizado por sua alta taxa de metástases linfonodais regionais, especialmente no pescoço, e apresenta desafios significativos no manejo devido à complexidade anatômica da região (Santos *et al.*, 2023).

Embora o CEC seja o tipo histológico predominante nos cânceres de cabeça e pescoço, a variedade de tipos histológicos dessa região reflete a complexidade e a diversidade biológica desses tumores (Coelho *et al.*, 2023). A classificação histológica é crucial para determinar o tratamento e o prognóstico de cada paciente, pois diferentes tipos de câncer podem apresentar comportamentos clínicos muito distintos. O conhecimento detalhado da histologia dos cânceres de cabeça e pescoço ajuda a guiar decisões terapêuticas e estratégias de manejo mais eficazes (Santos *et al.*, 2023).

2.1.2 Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço

Em 2020, o CCP foi responsável por aproximadamente 650.000 novos casos e 380.000 mortes, com uma distribuição geográfica desigual. As taxas de incidência são elevadas em países com altas taxas de tabagismo e consumo de álcool, como na Europa Oriental e América do Norte. No entanto, o aumento da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) tem levado a uma mudança nos padrões epidemiológicos, com uma maior prevalência de cânceres orofaríngeos, particularmente entre indivíduos não tabagistas e não alcoólatras (Gillison *et al.*, 2019).

De acordo com as estimativas do INCA, para o período de 2023-2025, o CCP é um dos tipos mais frequentes no Brasil, com uma estimativa de 17.540 novos casos para o sexo masculino e 5.330 novos casos para o sexo feminino. O câncer oral e faringe é particularmente prevalente, com destaque para os estados de maior incidência como São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul, que apresentam altas taxas de prevalência de

tabagismo e consumo excessivo de álcool. O câncer de laringe é o mais comum entre os homens, seguido do câncer de cavidade oral e orofaringe (INCA, 2023).

No estado do Rio Grande do Norte, os dados de incidência de câncer de cabeça e pescoço, conforme a estimativa do INCA para o biênio 2023-2025, indicam uma tendência semelhante à do Brasil como um todo, com taxas mais elevadas entre os homens. Estima-se que, neste período, o Rio Grande do Norte tenha uma incidência de cerca de 1.000 casos novos de câncer de cabeça e pescoço, destacando-se os tipos histológicos mais prevalentes: CEC da cavidade oral, laringe e orofaringe. A alta prevalência de fatores de risco como o tabagismo, o consumo de bebidas alcoólicas e a exposição solar crônica contribuem para essa realidade epidemiológica (INCA, 2023).

2.1.3 Etiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço

A etiologia do CCP é complexa e multifatorial, envolvendo uma interação entre fatores ambientais, comportamentais e predisposições genéticas. O principal fator de risco para o desenvolvimento desses tumores é o uso de tabaco, incluindo o fumo de cigarro e o consumo de produtos de tabaco sem fumaça, que são responsáveis por uma grande parte dos casos de cânceres da cavidade oral, laringe, faringe e esôfago superior (Santos *et al.*, 2023). O álcool também desempenha um papel importante, sendo outro fator de risco significativo, especialmente quando combinado com o uso do tabaco. Esse comportamento é particularmente prevalente em populações que consomem grandes quantidades de bebidas alcoólicas, o que pode agravar os danos causados pelo tabaco à mucosa das vias aéreas superiores e contribuir para a formação de tumores malignos (Coelho *et al.*, 2023).

Além dos fatores comportamentais, a infecção pelo vírus HPV, particularmente os tipos 16 e 18, tem sido cada vez mais reconhecida como uma causa importante de cânceres da orofaringe. A infecção pelo HPV pode levar à transformação maligna das células epiteliais da garganta, o que resulta no desenvolvimento de tumores. O HPV está associado a um perfil distinto de câncer, com melhor prognóstico e resposta mais favorável ao tratamento em comparação com os tumores relacionados ao tabaco e ao álcool (Santos *et al.*, 2023).

Fatores genéticos também podem contribuir para a predisposição ao CCP. Certas mutações genéticas e a presença de síndromes hereditárias, como a síndrome de Li-Fraumeni e a síndrome de Gardner, aumentam o risco de desenvolver esses cânceres. A predisposição genética interage com fatores ambientais e comportamentais,

potencializando a probabilidade de transformação maligna das células da região de cabeça e pescoço. Além disso, a exposição à radiação ionizante, como no caso de tratamentos prévios para outros tipos de câncer ou exposição ocupacional a substâncias químicas, também é um fator de risco conhecido (Coelho *et al.*, 2023).

A compreensão dos mecanismos biológicos e moleculares que contribuem para a etiologia do câncer de cabeça e pescoço tem levado ao desenvolvimento de novos tratamentos e estratégias preventivas, incluindo vacinas contra o HPV e terapias direcionadas para tumores com mutações específicas. A identificação precoce de indivíduos em risco, aliada a programas de rastreamento e prevenção, é essencial para reduzir a incidência e a mortalidade dessas neoplasias (Santos *et al.*, 2023).

2.1.4 Estadiamento do Câncer de Cabeça e Pescoço

O estadiamento do CCP é um componente essencial no manejo clínico desses tumores, pois permite avaliar a extensão da doença e definir a melhor abordagem terapêutica. O sistema de estadiamento mais amplamente utilizado é o Sistema TNM, desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que leva em consideração três parâmetros principais: o tamanho do tumor primário (T), o envolvimento dos linfonodos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M). A combinação desses fatores define o estágio clínico, que vai de I a IV, com o estágio I indicando um tumor localizado e o estágio IV representando doença metastática ou com comprometimento extensivo dos linfonodos regionais (AJCC, 2017).

O estadiamento é crucial para determinar o tratamento, pois os tumores em estágios iniciais (estágio I e II) podem ser tratados de forma menos agressiva, com cirurgia ou radioterapia isolada, enquanto tumores em estágios mais avançados (estágio III e IV) podem exigir um tratamento multimodal, incluindo quimioterapia, radioterapia e cirurgia combinados (Coelho *et al.*, 2023). O tamanho do tumor primário é determinado pela avaliação clínica, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou ultrassonografia, dependendo da localização anatômica do câncer.

No caso dos linfonodos, o envolvimento regional é um fator crítico, uma vez que os linfonodos cervicais frequentemente são os primeiros locais de metástase em tumores de cabeça e pescoço. O comprometimento linfonodal pode ser classificado de N0 (sem envolvimento linfonodal) a N3 (envolvimento de linfonodos grandes ou múltiplos) (Santos *et al.*, 2023).

Além disso, a presença de metástases à distância, representada pelo parâmetro M, é um critério determinante para o prognóstico e escolha do tratamento. Tumores com metástases à distância (M1) geralmente indicam uma doença mais avançada e, na maioria dos casos, necessitam de tratamento sistêmico, como quimioterapia ou terapias direcionadas, além de estratégias locais. O estadiamento do CCP também ajuda a identificar os pacientes com maior risco de recidiva após o tratamento inicial, o que é essencial para o acompanhamento pós-tratamento e estratégias de vigilância a longo prazo (Coelho *et al.*, 2023).

O estadiamento precisa ser revisado ao longo do tratamento, uma vez que a progressão ou resposta ao tratamento pode alterar a estratégia terapêutica. A combinação de avaliação clínica, exames de imagem e biópsias, quando necessário, é fundamental para garantir um estadiamento preciso e para o planejamento de um tratamento eficaz. Além disso, a classificação de risco baseada no estadiamento também influencia as decisões sobre o tipo de cirurgia (como ressecções mais amplas ou conservadoras) e o regime de radioterapia, considerando fatores como a proximidade de estruturas anatômicas críticas (Santos *et al.*, 2023).

O avanço nas técnicas de imagem e no entendimento dos biomarcadores moleculares tem permitido uma avaliação mais precisa do estadiamento, contribuindo para tratamentos mais individualizados e melhores resultados clínicos. No futuro, espera-se que a integração de novos métodos diagnósticos e terapêuticos, aliados a uma maior compreensão dos fatores biológicos dos tumores, promova ainda mais a precisão e a personalização do estadiamento e do tratamento do câncer de cabeça e pescoço (Coelho *et al.*, 2023).

2.1.5 Diagnóstico do Câncer de Cabeça e Pescoço

O diagnóstico do CCP envolve uma combinação de avaliação clínica, exames de imagem e procedimentos laboratoriais para confirmar a presença do tumor, determinar sua localização e extensão, e identificar possíveis metástases. O primeiro passo geralmente é a anamnese e o exame físico detalhado, que inclui a inspeção da cavidade oral, garganta, laringe e pescoço, além da palpação de linfonodos cervicais, uma vez que a metástase linfonodal regional é comum nesses tipos de câncer. Sintomas como dor persistente na garganta, dificuldade para engolir, rouquidão, úlceras orais não cicatrizantes ou nódulos palpáveis no pescoço são frequentemente indicativos de câncer de cabeça e pescoço (Santos *et al.*, 2023).

Uma vez que existe suspeita de câncer, o próximo passo é realizar exames de imagem, que ajudam a definir a extensão do tumor e a avaliar se ele afetou estruturas vizinhas. A TC e a RM são comumente usadas para avaliar a localização e o tamanho do tumor primário, bem como para examinar o envolvimento dos linfonodos regionais e possíveis metástases (Coelho *et al.*, 2023). A ultrassonografia também pode ser útil na avaliação de linfonodos cervicais, especialmente para distinguir nódulos benignos de malignos. Além disso, a tomografia por emissão de positrões (PET-CT) é uma ferramenta importante para detectar metástases à distância e avaliar a resposta ao tratamento em casos de câncer avançado.

O diagnóstico definitivo do CCP é confirmado por meio de biópsia, geralmente realizada com agulha fina, onde uma amostra do tecido suspeito é coletada para análise histopatológica. A biópsia permite não apenas confirmar a presença do câncer, mas também classificar o tipo histológico e determinar o grau de diferenciação das células tumorais, o que tem implicações diretas no prognóstico e no planejamento do tratamento (Coelho *et al.*, 2023).

Além disso, exames laboratoriais podem ser realizados para avaliar a saúde geral do paciente e verificar possíveis complicações associadas ao câncer, como anemia ou distúrbios de coagulação. A análise do HPV (vírus do papiloma humano) também pode ser relevante em casos de câncer orofaríngeo, onde a infecção por HPV, especialmente os tipos 16 e 18, tem se mostrado um fator de risco importante para o desenvolvimento de tumores. A detecção de HPV por meio de teste de DNA viral pode ajudar a estratificar o risco e orientar o tratamento, já que tumores HPV positivos frequentemente têm um prognóstico melhor do que os HPV negativos (Santos *et al.*, 2023).

Portanto, o diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço requer uma abordagem integrada e multidisciplinar, envolvendo uma combinação de exames clínicos, de imagem, laboratoriais e histopatológicos para assegurar a precisão na identificação do tumor e determinar o melhor plano terapêutico. O avanço das tecnologias de imagem e o uso de biomarcadores, como os testes de HPV, têm permitido um diagnóstico mais precoce e uma personalização do tratamento, melhorando os resultados para os pacientes (Coelho *et al.*, 2023).

2.1.6 Tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço

O tratamento do CCP depende de vários fatores, incluindo o tipo histológico do tumor, o estágio da doença, a localização do câncer, a saúde geral do paciente e a presença

de metástases. A abordagem terapêutica é frequentemente multimodal, combinando cirurgia, radioterapia e quimioterapia, conforme a necessidade de cada caso. O objetivo do tratamento é eliminar o tumor primário, controlar a disseminação regional e à distância, e preservar a funcionalidade e a qualidade de vida do paciente (Santos *et al.*, 2023).

A cirurgia é frequentemente o primeiro passo no tratamento, especialmente para tumores localizados e sem metástases regionais ou à distância. A ressecção cirúrgica visa a remoção completa do tumor primário e, quando necessário, a remoção de linfonodos cervicais comprometidos, para prevenir a disseminação local da doença. Em casos de tumores mais avançados ou em áreas anatômicas complexas, como a laringe ou a faringe, pode ser necessário realizar procedimentos mais extensos, incluindo a reconstrução das estruturas afetadas (Sousa *et al.*, 2022). Em alguns casos, a cirurgia pode ser combinada com radioterapia adjuvante para reduzir o risco de recidiva.

A RT é uma das principais modalidades de tratamento, utilizada tanto de forma curativa como paliativa. Para pacientes com tumores localizados ou com margens de ressecção comprometidas, a radioterapia pode ser aplicada após a cirurgia para erradicar células tumorais remanescentes. Nos casos de cânceres em estágios mais avançados, a RT pode ser combinada com quimioterapia para melhorar a eficácia do tratamento. Além disso, a radioterapia é uma opção para pacientes que não são candidatos à cirurgia devido a comorbidades ou localização anatômica do tumor, sendo uma escolha importante para tumores de orofaringe, laringe e cavidade oral (Costa *et al.*, 2022). A radioterapia também pode ser utilizada como tratamento paliativo para pacientes com metástases ou recidiva do câncer.

A quimioterapia é utilizada principalmente em casos de câncer avançado ou metastático, especialmente quando o tumor não é ressecável ou a radioterapia não é suficiente. A quimioterapia pode ser administrada como tratamento neoadjuvante, antes da cirurgia, para reduzir o tamanho do tumor e facilitar a remoção cirúrgica, ou como tratamento adjuvante após a cirurgia, para erradicar células tumorais remanescentes. Em cânceres mais agressivos ou com alto risco de metástases, a quimioterapia também pode ser usada concomitantemente com a radioterapia, como na quimiorradioterapia, para aumentar a eficácia do tratamento e melhorar os resultados clínicos (Santos *et al.*, 2023). Para tumores associados ao HPV, como os de orofaringe, terapias direcionadas ou imunoterapia têm mostrado resultados promissores, especialmente em casos de recidiva ou metástases à distância.

A imunoterapia e as terapias alvo têm emergido como opções terapêuticas inovadoras, especialmente para pacientes com tumores refratários ao tratamento convencional. Os inibidores de checkpoint imunológico, como o pembrolizumabe e nivolumabe, têm demonstrado eficácia no tratamento de tumores de cabeça e pescoço, particularmente em pacientes com cânceres avançados ou metastáticos. Esses tratamentos atuam modulando o sistema imunológico do paciente para reconhecer e destruir células cancerígenas. No futuro, espera-se que a imunoterapia e as terapias direcionadas desempenhem um papel crescente no tratamento de cânceres de cabeça e pescoço, com mais pesquisas sendo realizadas para identificar biomarcadores e otimizar as respostas terapêuticas (Souza *et al.*, 2024).

Além do tratamento primário, o manejo do CCP também envolve cuidados paliativos, que são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, principalmente em estágios avançados ou quando o tratamento curativo não é possível. A abordagem paliativa pode incluir controle da dor, cuidados com a alimentação e nutrição, além de suporte psicológico e social para lidar com os efeitos emocionais e físicos do câncer e do tratamento (Coelho *et al.*, 2023).

Assim, o tratamento do CCP é altamente personalizado, considerando diversos fatores clínicos e tumorais. O avanço das terapias convencionais e emergentes oferece novos horizontes no controle e cura desses tumores, enquanto a vigilância e acompanhamento contínuo são fundamentais para o sucesso do tratamento a longo prazo.

2.2 RADIOTERAPIA

A RT é um tratamento médico que utiliza radiação ionizante, como raios-X ou partículas carregadas, com o objetivo de destruir ou danificar as células cancerígenas. Ela atua principalmente sobre o DNA das células malignas, interferindo em sua capacidade de se dividir e multiplicar, o que leva à sua morte. Embora a radiação também possa afetar as células saudáveis ao redor do tumor, técnicas modernas de planejamento e aplicação da radiação permitem que se minimize esse impacto, focando a radiação principalmente nas células tumorais. Dependendo da localização e do tipo de câncer, a radioterapia pode ser administrada de diferentes maneiras, como a radioterapia externa, a braquiterapia ou a radioterapia sistêmica (Khan, 2020).

2.2.1 História da Radioterapia

A história da radioterapia remonta ao final do século XIX, quando a descoberta dos raios-X e da radioatividade abriu novos horizontes para a medicina. Em 1895, o físico alemão Wilhelm Conrad Roentgen descobriu os raios-X, uma forma de radiação que poderia penetrar nos tecidos humanos, produzindo imagens das estruturas internas do corpo. Essa descoberta, por si só, revolucionou a medicina diagnóstica, mas logo se percebeu que a radiação também tinha a capacidade de destruir células, o que despertou interesse no uso terapêutico dessa tecnologia. A radiação ionizante começou a ser explorada como uma forma de tratamento para o câncer, embora inicialmente com uma compreensão limitada de seus efeitos biológicos (Choi *et al.*, 2023).

Em 1896, um ano após a descoberta dos raios-X, o médico Emil Grubbe realizou o primeiro tratamento de câncer com radiação, utilizando os raios-X para tratar um câncer de mama. Essa experiência inicial foi seguida por outras, embora com limitações tecnológicas e um entendimento limitado sobre os efeitos da radiação. No início do século XX, a radiação era utilizada de maneira rudimentar, e os primeiros tratamentos eram baseados mais na experimentação do que em uma aplicação científica bem estabelecida (Schulze *et al.*, 2023). No entanto, o avanço na utilização da radiação terapêutica foi evidente com o surgimento de novas fontes de radiação e o desenvolvimento de técnicas mais sofisticadas ao longo das décadas seguintes.

A evolução da RT foi impulsionada pela descoberta da radiação alfa, beta e gama por cientistas como Henri Becquerel e Marie Curie, que, em 1898, identificaram o polônio e o rádio, elementos radioativos com propriedades terapêuticas. O rádio, em particular, passou a ser utilizado como fonte de radiação em tratamentos de câncer, sendo aplicado em diversas áreas, como tumores de pele e tumores ginecológicos. Marie Curie e seu marido, Pierre Curie, foram pioneiros no uso do rádio para fins terapêuticos, e suas descobertas desempenharam um papel fundamental na construção dos alicerces da RT moderna. A radiação proveniente do rádio foi amplamente utilizada no tratamento de cânceres até meados do século XX, mas, com o tempo, a ciência reconheceu que a radiação de alta intensidade poderia ser mais eficaz (Hall & Giaccia, 2018).

Nas décadas seguintes, a RT se consolidou como uma ferramenta terapêutica importante no tratamento do câncer. Em 1930, a RT externa começou a ser administrada com mais precisão, e os primeiros aceleradores lineares foram desenvolvidos, permitindo que os médicos direcionassem a radiação de forma mais focada e eficaz. Durante a Segunda Guerra Mundial, houve avanços significativos na tecnologia de aceleradores de partículas, e, após a guerra, esses avanços foram aplicados na medicina, melhorando a

capacidade de tratar cânceres de maneira mais precisa e menos prejudicial aos tecidos saudáveis. Esses novos avanços permitiram tratamentos mais eficazes para uma gama maior de tumores (Khan, 2020).

A década de 1950 trouxe inovações significativas no campo da RT, com a introdução do cobalto-60 como fonte de radiação em aparelhos de teleterapia. Essa fonte de radiação foi amplamente utilizada em tratamentos até o final do século XX e contribuiu para a popularização da RT como uma modalidade de tratamento oncológico eficaz e acessível. O cobalto-60 permitiu um controle maior da radiação, oferecendo uma opção de tratamento mais segura e eficaz em relação às fontes anteriores, como o rádio. Além disso, o cobalto-60 trouxe a possibilidade de se realizar tratamentos em pacientes de forma mais sistemática e padronizada (Baskar *et al.*, 2012; Shah *et al.*, 2019).

Nas décadas de 1980 e 1990, com os avanços na computação e no planejamento de tratamento, a RT passou a se tornar cada vez mais personalizada. O desenvolvimento da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e da RT estereotáxica permitiu uma administração ainda mais precisa da radiação, com a capacidade de direcioná-la com maior exatidão para o tumor, enquanto minimiza os danos aos tecidos saudáveis ao redor. Essas técnicas representam a base para os tratamentos modernos, que continuam a evoluir com o auxílio de tecnologias de imagem, permitindo planos de tratamento mais individualizados e eficazes. A introdução dessas tecnologias trouxe um novo nível de precisão e personalização nos tratamentos, com impactos significativos na redução dos efeitos colaterais (Baskar *et al.*, 2012; Narayana *et al.*, 2020).

A RT moderna continua a se aprimorar, com novas técnicas como a radioterapia de prótons, que utiliza partículas de prótons em vez de raios-X, oferecendo vantagens em termos de precisão e menos efeitos colaterais. Atualmente, a RT é uma das modalidades mais importantes e eficazes no tratamento de câncer, sendo utilizada de forma combinada com outras terapias, como a quimioterapia e a imunoterapia, para melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes. A radiação de prótons, em particular, tem se mostrado vantajosa em tumores localizados em regiões delicadas, como o cérebro, onde a precisão da dose de radiação pode ser crucial para preservar funções neurológicas (Yamauchi *et al.*, 2023; Hall & Giaccia, 2018).

2.2.2 Indicações da Radioterapia

A RT é indicada em diversas situações clínicas no tratamento de câncer, tanto de forma curativa quanto paliativa. Sua aplicação depende do tipo, localização e estágio do

tumor, além das condições gerais de saúde do paciente. Quando usada com fins curativos, a radioterapia visa destruir as células cancerígenas, muitas vezes como terapia única ou em combinação com outras modalidades, como a cirurgia e a quimioterapia. Em alguns tipos de câncer, como os CCP, mama, próstata e pulmão, a RT tem um papel fundamental no tratamento, sendo capaz de erradicar tumores localizados ou reduzir o tamanho dos mesmos antes de uma intervenção cirúrgica (Baskar *et al.*, 2012).

Além de seu uso curativo, a radioterapia também é amplamente utilizada para aliviar os sintomas em pacientes com câncer metastático ou em estágio avançado, em um contexto paliativo. Nesses casos, a radiação pode ser empregada para reduzir o tamanho de tumores que causam dor, sangramentos ou obstruções em órgãos vitais, como vias aéreas, trato gastrointestinal e sistema urinário. A RT paliativa tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, aliviando sintomas sem a intenção de curar a doença (Hall & Giaccia, 2018).

Outra indicação importante é a adjuvância, em que a radiação é aplicada após a cirurgia para erradicar células cancerígenas remanescentes que possam ter sido deixadas no local do tumor. Essa abordagem é comum em tipos de câncer com alto risco de recidiva, como câncer de mama e câncer de pulmão, onde a radioterapia ajuda a reduzir as chances de recaídas. A radioterapia também pode ser utilizada de forma neoadjuvante, ou seja, antes da cirurgia, para diminuir o tamanho do tumor e torná-lo mais ressecável, como ocorre em alguns cânceres localizados no esôfago e no reto (Schulze *et al.*, 2023).

Em alguns casos, a radioterapia é utilizada de forma sistêmica, especialmente no tratamento de tumores metastáticos, por meio de radiação de prótons ou de substâncias radioativas administradas oralmente ou intravenosamente, que visam especificamente as células tumorais (Schulze *et al.*, 2023).

Com o avanço das tecnologias de imagem e técnicas de radiação, as indicações da RT têm se expandido, incluindo o uso em tratamentos combinados com outras modalidades terapêuticas, como a quimioterapia e a imunoterapia, ampliando as opções de tratamento para os pacientes e melhorando os resultados clínicos, além de reduzir os efeitos adversos (Shah *et al.*, 2019). Isso reflete a crescente capacidade de personalizar o tratamento com base nas características específicas de cada tumor e nas condições do paciente, permitindo uma abordagem mais eficaz e menos invasiva.

2.2.3 Fisiopatologia da Radioterapia

A fisiopatologia da RT está intimamente relacionada aos efeitos da radiação ionizante sobre as células biológicas, especialmente no que diz respeito à interação da radiação com as células tumorais e os tecidos saudáveis adjacentes. A radiação é capaz de danificar o DNA celular, o que impede a capacidade da célula de se dividir e se multiplicar. Esse dano ao DNA pode ser direto, quando a radiação atinge diretamente a molécula de DNA, ou indireto, quando a radiação ioniza a água nas células, gerando radicais livres altamente reativos que, por sua vez, danificam o DNA (Hall & Giaccia, 2018).

Quando o DNA de uma célula é danificado, as células tumorais frequentemente não conseguem reparar esse dano de maneira eficaz. Isso ocorre porque os mecanismos de reparo do DNA nas células cancerígenas são frequentemente comprometidos, devido às mutações genéticas que são características do câncer. Como resultado, o dano ao DNA leva à morte celular ou a uma falha na divisão celular, impedindo o crescimento do tumor. No entanto, esse efeito é mais eficaz nas células cancerígenas que estão em processo de divisão ativa. As células tumorais em fase de repouso (fase G0 do ciclo celular) são menos suscetíveis à radioterapia, o que explica a necessidade de usar radiação em doses adequadas e em múltiplas sessões para atingir as células em diferentes fases do ciclo celular (Schulze *et al.*, 2023).

Além do efeito direto sobre o DNA das células tumorais, a RT também pode desencadear efeitos biológicos secundários nos tecidos normais que são expostos à radiação. Essas células normais podem sofrer danos aos seus DNAs, embora, ao contrário das células tumorais, possuam mecanismos de reparo mais eficientes, o que geralmente resulta em menos efeitos adversos em tecidos saudáveis. Contudo, a radioterapia pode levar a uma série de efeitos colaterais, dependendo da dose administrada e da área irradiada. Por exemplo, em tumores localizados em regiões próximas a tecidos sensíveis, como a medula óssea, fígado, pulmões, CCP ou cérebro, a radiação pode causar danos significativos, resultando em efeitos colaterais como fadiga, náuseas, irritação da pele e alterações hematológicas (Khan, 2020).

Outro aspecto importante na fisiopatologia da radioterapia é a resposta imunológica ao tratamento. Embora a radiação tenha um efeito direto nas células tumorais, também pode desencadear uma resposta imune contra o tumor. Isso ocorre porque a radiação pode causar a liberação de antígenos tumorais que ativam as células do sistema imunológico, como as células T, responsáveis pela eliminação de células tumorais. Esse fenômeno tem sido investigado no contexto da combinação de radioterapia

com imunoterapia, onde a radiação pode não apenas destruir as células tumorais diretamente, mas também aumentar a eficácia da resposta imunológica contra o câncer (Shah *et al.*, 2019).

Por fim, a dose de radiação e a fração ação (distribuição da dose em múltiplas sessões) desempenham papéis cruciais na eficácia do tratamento. A radiação deve ser administrada de forma a otimizar os efeitos terapêuticos, maximizando os danos ao tumor e minimizando os efeitos adversos sobre os tecidos saudáveis. A fração de ação permite que as células normais se recuperem entre as sessões, enquanto as células tumorais, menos capazes de reparar o dano, continuam a ser destruídas ao longo do tratamento (Yamauchi *et al.*, 2023).

2.2.4 Tipos de Radioterapia

A RT pode ser administrada de diferentes maneiras, dependendo do tipo e da localização do tumor, assim como das condições clínicas do paciente. As principais formas de radioterapia incluem a RT externa, a braquiterapia e a RT sistêmica, cada uma com características e indicações específicas para maximizar os benefícios terapêuticos.

A RT externa, ou teleterapia, é a forma mais comum de radioterapia. Nessa técnica, a radiação é direcionada ao tumor a partir de uma fonte externa ao corpo. Utiliza-se equipamentos como aceleradores lineares para gerar radiação de alta energia, como os **raios-X**, que são direcionados ao tumor a partir de diferentes ângulos. A principal vantagem da RT externa é que ela pode atingir tumores localizados profundamente nos tecidos, sem necessidade de intervenções invasivas. No entanto, sua eficácia depende da precisão no direcionamento da radiação, o que é possibilitado pelo uso de técnicas avançadas de imagem e planejamento tridimensional (IMRT – Radioterapia de Intensidade Modulada e VMAT – Radioterapia de Arcoterapia Volumétrica). Essas técnicas possibilitam a entrega de doses precisas de radiação no tumor, minimizando a exposição aos tecidos saudáveis circundantes (Khan, 2020).

A braquiterapia é um tipo de RT interna, onde fontes radioativas são colocadas diretamente no tumor ou muito próximas dele. Essa abordagem é frequentemente utilizada em tumores localizados no interior de cavidades, como cânceres de próstata, mama e alguns tipos de câncer ginecológico. A principal vantagem da braquiterapia é que ela permite a aplicação de doses elevadas de radiação diretamente ao tumor, com menos dano aos tecidos saudáveis ao redor. Dependendo da técnica, as fontes radioativas podem ser temporárias ou permanentes, sendo inseridas no tumor por meio de agulhas, cateteres

ou implantes. Embora seja eficaz, a braquiterapia exige um planejamento cuidadoso para garantir a precisão na colocação das fontes radioativas e evitar danos a estruturas adjacentes (Zacharaki *et al.*, 2018).

A radioterapia sistêmica envolve o uso de substâncias radioativas administradas via oral ou intravenosa. Esses radiofármacos são absorvidos pelo organismo e se acumulam preferencialmente no tumor ou em tecidos específicos, onde a radiação é então liberada diretamente nas células cancerígenas. Esse tipo de radioterapia é utilizado em tumores metastáticos ou em cânceres que afetam tecidos difíceis de tratar com radioterapia externa ou braquiterapia, como os cânceres da tireóide e algumas formas de linfoma. Um exemplo de radioterapia sistêmica é o uso de iodo radioativo para tratar câncer da tireoide, onde o isótopo radioativo é absorvido pelas células da tireoide e libera radiação diretamente nelas. A radioterapia sistêmica é uma alternativa eficaz para tratar tumores que não são acessíveis por outras formas de radioterapia, mas a escolha do radiofármaco e a dosagem adequada são cruciais para evitar efeitos adversos em órgãos saudáveis (Baskar *et al.*, 2012).

Além dessas três formas principais, há ainda a RT estereotáxica, que utiliza a radioterapia externa com uma precisão ainda maior. Essa técnica é indicada para tumores pequenos ou em locais de difícil acesso, como no cérebro, onde a radiação é aplicada em múltiplos feixes com altíssima precisão, permitindo a administração de doses mais altas de radiação de forma muito focalizada. A RT estereotáxica é particularmente útil no tratamento de tumores cerebrais primários ou metastáticos e em casos de malformações vasculares ou outras condições que exigem um tratamento preciso sem danos aos tecidos saudáveis próximos (Schulze *et al.*, 2023).

2.2.5 Efeitos adversos da Radioterapia

Os efeitos adversos da RT podem variar dependendo de diversos fatores, como o tipo de tumor, a localização do tratamento, a dose de radiação administrada e a saúde geral do paciente. Embora a RT seja eficaz no tratamento do câncer, ela não age exclusivamente nas células tumorais, afetando também os tecidos saudáveis que estão expostos à radiação. Essa radiação pode causar uma série de efeitos colaterais que podem ser temporários ou permanentes, dependendo da dose e da área tratada (Khan, 2020).

A fadiga é um efeito colateral comum em pacientes submetidos à RT como uma resposta do corpo ao estresse causado pela radiação e pode ser exacerbada pela

combinação com quimioterapia ou por efeitos colaterais como dor e perda de apetite. A fadiga tende a ser mais intensa nas últimas semanas de tratamento e pode persistir por algum tempo após o término da radioterapia, afetando significativamente a qualidade de vida do paciente (Khan, 2020).

Em tratamentos que envolvem a RT abdominal ou pélvica, como no tratamento de cânceres do intestino, próstata ou útero, os pacientes frequentemente experienciam efeitos colaterais relacionados ao trato gastrointestinal. Esses efeitos incluem náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, que podem ocorrer durante ou após o tratamento. Esses sintomas são resultado do dano às células normais do revestimento intestinal, que têm uma alta taxa de renovação celular. Embora esses sintomas sejam muitas vezes temporários, em alguns casos, podem levar a complicações mais graves, como desidratação, que exigem cuidados médicos adicionais (Baskar *et al.*, 2012).

A radiação cerebral, como no tratamento de cânceres de cérebro ou linfomas, pode levar a uma série de efeitos adversos neurológicos, incluindo distúrbios cognitivos, perda de memória e alterações na função motora. Esses efeitos podem ocorrer devido ao dano às células nervosas e aos tecidos cerebrais, que são particularmente sensíveis à radiação. O risco de complicações a longo prazo, como a neurotoxicidade, aumenta com o número de sessões de radioterapia e com a dose acumulada de radiação, embora os avanços nas técnicas de radioterapia, como a radioterapia estereotáxica, tenham contribuído para a redução desses efeitos adversos (Schulze *et al.*, 2023).

Além dos efeitos locais, a RT pode ter impactos no sistema hematológico, especialmente quando áreas próximas à medula óssea são irradiadas. A radiação pode diminuir a produção de células sanguíneas, resultando em anemia, leucopenia e trombocitopenia, o que aumenta o risco de infecções, sangramentos e fadiga. Esses efeitos são mais comuns em pacientes que recebem doses altas de radiação, ou em tratamentos que envolvem grandes áreas do corpo, como no tratamento de cânceres de pulmão ou linfomas (Zacharaki *et al.*, 2018).

Outro efeito adverso importante, especialmente em RT de cabeça e pescoço, é o comprometimento da função salivar. A radiação pode danificar as glândulas salivares, resultando em xerostomia, que é um efeito colateral debilitante e de longo prazo. Isso ocorre porque a radiação afeta as glândulas responsáveis pela produção de saliva, levando a dificuldades na deglutição, aumento do risco de cáries dentárias e problemas de comunicação (Shah *et al.*, 2019). Em casos mais graves, pode ser necessário o uso de substitutos salivares ou até mesmo intervenções médicas para aliviar esses sintomas.

Um efeito adverso que merece destaque é a RDTE, que é uma forma de inflamação da pele provocada pela radiação. Esse efeito ocorre com maior frequência em tratamentos que envolvem áreas como a cabeça, pescoço, tórax e região abdominal. A radiodermite se manifesta inicialmente como uma vermelhidão ou eritema na pele, podendo evoluir para lesões mais graves, como úlceras ou infecções, dependendo da intensidade e da área irradiada. O monitoramento contínuo da pele do paciente durante o tratamento de radioterapia é essencial para prevenir e tratar precocemente a radiodermite, melhorando a experiência do paciente durante o tratamento (Hall & Giaccia, 2018).

Em termos de efeitos a longo prazo, a RT pode aumentar o risco de desenvolvimento de cânceres secundários. A radiação pode induzir mutações genéticas em células saudáveis, o que pode levar à formação de novos tumores ao longo do tempo, especialmente em órgãos ou tecidos que receberam doses significativas de radiação. O risco de câncer secundário é maior em pacientes mais jovens, que receberam radioterapia em doses altas ou em áreas com alta exposição à radiação (Yamauchi *et al.*, 2023).

Em conclusão, embora a radioterapia seja um tratamento altamente eficaz contra diversos tipos de câncer, seus efeitos adversos podem afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Esses efeitos variam de acordo com a dose, a localização e a área tratada, e podem ser temporários ou permanentes. O manejo adequado desses efeitos colaterais é fundamental para o sucesso do tratamento, exigindo acompanhamento contínuo e abordagens terapêuticas para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente.

2.3 RADIODERMITE

A condição conhecida como RDTE se caracteriza por uma reação na pele que se restringe à área de exposição à radiação ou onde ela penetra no corpo. Esse termo é utilizado para descrever um conjunto de danos cutâneos resultantes de uma exposição excessiva à radiação ionizante. A RDTE é considerada uma forma complexa de queimadura, afetando as camadas mais internas e externas da pele, levando à perda de hidratação e podendo ocasionalmente levar a complicações sérias, como ulcerações, necrose ou infecções locais (Candido, 2001; Prommier *et al.*, 2004; Dealey, 2008).

Diversos termos têm sido utilizados para descrever alterações da pele causadas por RT, incluindo dermatite por radiação, reações de pele por radiação e RDTE (McQuestion, 2011).

2.3.1 Aspectos epidemiológicos da Radiodermite

A RDTE é uma das complicações mais comuns entre pacientes que recebem radioterapia, com sua prevalência variando dependendo da dose de radiação, da área irradiada, das características clínicas do paciente e do tipo de tratamento oncológico utilizado. Estudo realizado por Parker *et al.* (2020), nos Estados Unidos, mostrou que entre 80% a 100% dos pacientes submetidos à RT para CCP desenvolvem algum grau de RDTE, com a maioria dos casos sendo de grau leve a moderado. A RDTE grave, caracterizada por úlceras e necrose da pele, ocorre em aproximadamente 10-15% dos pacientes tratados com doses mais altas de radiação, superiores a 50 Gy (Gy: unidade de radiação absorvida) (PARK *et al.*, 2020).

No contexto brasileiro, estudo conduzido por Silva *et al.* (2019), envolvendo pacientes com CCP, identificou uma prevalência de 92,3% de RDTE entre os indivíduos tratados com RT, com 20% dos casos evoluindo para formas graves, que requerem intervenções médicas adicionais. No estudo, a severidade da RDTE esteve diretamente associada à dose de radiação administrada, sendo que doses acima de 60 Gy resultaram em um maior número de casos de RDTE grave. Em outro estudo realizado em hospitais de São Paulo, Lima *et al.* (2020) observaram que, entre os pacientes tratados com RT para CCP, 70% apresentaram RDTE de grau 2 (moderada), com 25% evoluindo para grau 3 (grave), necessitando de tratamento com medicamentos tópicos e, em alguns casos, terapia de suporte.

Além disso, dados epidemiológicos de Nakamura *et al.* (2021), em um estudo realizado no Japão, indicaram que a incidência de RDTE grave varia entre 5% e 25% dependendo da técnica de radioterapia utilizada. As técnicas mais recentes, como a IMRT, têm mostrado uma redução significativa na incidência de RDTE grave, especialmente quando comparada à RT convencional, devido à sua capacidade de direcionar melhor a radiação, poupando a pele saudável e outras estruturas adjacentes.

Alguns fatores, sendo eles extrínsecos e intrínsecos, servem para prever a probabilidade de desenvolvimento da RDTE. Os fatores externos estão ligados ao tratamento em si, como a dose aplicada, o volume irradiado, a forma como a radiação é fracionada, suporte terapêutico adicional empregado, áreas de dobra cutânea incluídas no tratamento, escolha da técnica utilizada e método de imobilização (HARRIS *et al.*, 2012).

Já os fatores internos estão associados ao paciente, como por exemplo a extensão da região irradiada, índice de massa corporal elevado (IMC), presença de condições pré-existentes como psoríase (HARRIS *et al.*, 2012), sensibilidade celular própria à radiação,

condição natural da pele do indivíduo, uso de certos medicamentos, complicações médicas preexistentes ou comorbidades tais como diabetes ou insuficiência renal, idade avançada, condição nutricional comprometida, exposição crônica à luz solar, tabagismo e impactos provenientes do ambiente (McQUESTION, 2011).

2.3.2 Fisiopatologia da Radiodermite

Tanto a epiderme quanto a derme desempenham papéis essenciais na constituição da pele. A epiderme passa por um constante processo de renovação celular através da produção equilibrada de novas células na camada basal, onde se encontram as células germinativas ou células-tronco que se dividem e se diferenciam em células epiteliais maduras. As células recém-diferenciadas da camada basal substituem aquelas que são eliminadas da camada córnea. Esse ciclo envolve a proliferação, diferenciação e maturação das células cutâneas para renovar completamente a epiderme aproximadamente a cada quatro semanas (McQuestion, 2011).

A RT não apenas interfere no processo regular de amadurecimento, reprodução e repovoamento das células da pele e da matriz capilar germinativa, mas também afeta os fibroblastos e a vascularização da pele. A destruição contínua das células basais começa logo no início da aplicação da radiação (McQuestion, 2011). A lesão causada pela RI é vista como uma ferida complexa, onde o dano ao tecido estrutural ocorre rapidamente, mediado por uma explosão de radicais livres que resultam em danos ao DNA e alterações em proteínas, lipídios e carboidratos. Cada exposição adicional ou fração contribui para o recrutamento de células inflamatórias e para a progressão do dano tecidual. O processo de cicatrização é ainda mais prejudicado pela inibição do tecido normal de granulação, fibrogênese e formação de novos vasos sanguíneos. Portanto, a lesão aguda é resultado da diminuição das células-tronco, das alterações funcionais das células endoteliais, da inflamação, da apoptose das células da epiderme e necrose (Hymes; Strom; Fife, 2006).

Durante a aplicação da RT é observada uma redução no número de células basais presentes na camada basal da epiderme. Esta diminuição é resultado do aumento na interrupção do ciclo celular e uma menor taxa de mitose. A redução nas células basais resulta em um afinamento da epiderme e desencadeia um processo inflamatório. A intensidade dessa reação parece ser influenciada por fatores genéticos, relacionados à capacidade individual de reparação do DNA, a sensibilidade genética à radiação, e/ou a produção de trombina intravascular (Iwakawa, 2006; Harris *et al.*, 2012).

A fisiopatologia da RDTE é complexa e envolve múltiplos processos biológicos iniciados pela radiação ionizante, que é utilizada no tratamento oncológico. Quando a radiação atinge as células da pele, ela provoca danos diretos ao DNA, gerando quebras nas cadeias de DNA e formando radicais livres altamente reativos, como o radical hidroxila ($\text{OH}\cdot$) e o ânion superóxido (O_2^-). Estes radicais livres danificam estruturas celulares, como proteínas e lipídios, o que resulta em morte celular, apoptose, ou alterações irreversíveis nas células expostas (HEDRICK *et al.*, 2020). Esse dano inicial desencadeia uma cascata inflamatória, que é caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios, como citocinas ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6) e prostaglandinas, que promovem a vasodilatação e aumentam a permeabilidade vascular, facilitando a migração de leucócitos para o local da lesão (Park *et al.*, 2021).

Com o avanço da RDTE, a lesão dos vasos sanguíneos também contribui para a condição. A radiação provoca danos nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, o que resulta em aumento da permeabilidade dos capilares e extravasamento de líquidos para os tecidos próximos. Isso gera edema e exacerba o processo inflamatório. A resposta inflamatória é intensificada pelo acúmulo de leucócitos no local, além do aumento da produção de radicais livres, que perpetuam o ciclo de lesão e inflamação. O estresse oxidativo causado pela radiação é um dos principais fatores responsáveis pela fibrose, que é o espessamento da pele e dos tecidos subcutâneos devido ao acúmulo excessivo de colágeno. A formação de fibrose resulta em perda de elasticidade e alterações permanentes na arquitetura da pele irradiada (Shimizu *et al.*, 2021). Essas mudanças não apenas afetam a aparência da pele, mas também podem prejudicar sua funcionalidade, dificultando movimentos e interações normais com o ambiente externo, além de afetar a sensibilidade da área irradiada.

Além dos danos ao tecido epitelial, a RDTE também é exacerbada por fatores individuais do paciente. Pacientes com histórico de doenças de pele, como dermatites ou psoríase, ou aqueles com sistemas imunológicos comprometidos, são mais propensos a desenvolver formas graves de radiodermite. Fatores como diabetes mellitus, que interfere na capacidade de reparo celular e cicatrização, também podem aumentar a gravidade das lesões. A dose total de radiação e a intensidade do tratamento são determinantes cruciais na gravidade da radiodermite, com doses acima de 50 Gy apresentando maior risco de lesões graves, como necrose e ulceração da pele. Pacientes que recebem tratamento concomitante com quimioterapia, que também pode afetar a função imunológica e a

capacidade de regeneração da pele, têm ainda mais risco de desenvolver complicações (González *et al.*, 2021).

Na fase final da RDTE, os tecidos irradiados podem se tornar permanentemente danificados, com a formação de áreas endurecidas e fibrosadas, que não respondem bem ao tratamento convencional. O comprometimento vascular e a hipoxia tecidual (redução do oxigênio nas células) dificultam a regeneração da pele e favorecem o desenvolvimento de cicatrizes. Esse processo pode resultar em uma pele mais vulnerável a novas lesões e infecções. Em casos extremos, as lesões podem interferir na função dos órgãos próximos, como dificuldades para deglutir e respirar, quando a radiodermite afeta áreas mais sensíveis da face e pescoço (Koike *et al.*, 2020).

2.3.3 Classificação da Radiodermatite

O nível de RDTE é influenciado por diversos fatores, como a região do corpo submetida ao tratamento, as condições da pele, a quantidade de tecido adiposo na área irradiada, o fracionamento da radiação, a dose acumulada e total administrada, o tipo de radiação utilizado, terapias complementares e o estado clínico individual de cada paciente (Rodrigues; Mohallen, 2007; Martins, 2008; INCA, 2010). Ademais, sabe-se que a ocorrência da RDTE está principalmente ligada à quantidade de radiação recebida; ou seja, quanto maior a frequência e a dose do tratamento, maior a probabilidade desse efeito colateral se manifestar (Dealey, 2008).

A RDTE é comum em pacientes submetidos à RT e, geralmente, se manifesta após a segunda semana do tratamento. Pode ser categorizada de acordo com o momento em que ocorre: reações agudas (durante ou até um mês após o término da terapia), reações intermediárias (de um a três meses após o término da terapia) e reações tardias (de três a seis meses após o término da terapia) (INCA, 2010). Essas reações podem causar desconforto ao paciente e impactar suas rotinas diárias (Sawada; Dias; Zago, 2006), afetando sua qualidade de vida ao modificar sua imagem corporal, autoimagem e autoestima, levando em muitos casos ao isolamento social (Blecha; Guedes, 2006). No entanto, em torno de seis semanas após o término do tratamento, a maioria das reações desaparece, com exceção das mais severas (Dealey, 2008).

De acordo com os critérios do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), a gravidade da toxicidade na pele dos pacientes é classificada em diferentes níveis: grau 0 - ausência de reações ou integridade cutânea preservada; grau 1 - presença de eritema suave, descamação seca e/ou leve perda capilar; grau 2 - eritema doloroso acompanhado

de descamação úmida localizada e/ou um edema moderado; grau 3 - descamação úmida abrangente e/ou edema significativo; e grau 4 - ulceração, sangramento e/ou necrose.

O eritema geralmente começa após a segunda semana de tratamento (McQuestion, 2011; O'donovan *et al.*, 2015; Ryan, 2012), decorrente da vasodilatação na derme acompanhada por inchaço devido ao aumento do fluxo sanguíneo (McQuestion, 2011) e pela liberação de citocinas inflamatórias (Bonassa, Gato, 2012).

Alterações na pigmentação da pele resultam da migração de melanina para as camadas mais externas da epiderme. Esse processo ocorre usualmente entre duas e quatro semanas após o início da intervenção terapêutica (McQuestion, 2011). A pele ressecada surge devido à redução da atividade mitótica das glândulas sebáceas (Bonassa, Gato, 2012), as quais podem sofrer danos permanentes conforme a dosagem do tratamento, causando diminuição na lubrificação cutânea e levando ao ressecamento e coceira (McQuestion, 2011).

As reações cutâneas se desenvolvem ao longo do tempo e geralmente atingem seu ápice na última semana de terapia ou em um período de uma a duas semanas após o encerramento do tratamento (McQuestion, 2011; O'donovan *et al.*, 2015; Ryan, 2012). A RDTE muitas vezes apresenta melhora entre quatro a cinco semanas após o término da intervenção terapêutica (McQuestion, 2011; O'donovan *et al.*, 2015; Ryan, 2012).

Especialmente, a RDTE é uma ocorrência comum em pacientes tratados com RT para o CCP afetando cerca de 80-90% desses pacientes (Franco *et al.*, 2014). A toxicidade associada pode variar de leve a moderada nesses casos e pode se tornar grave em até 25% dos pacientes (Gutiérrez; Shahi; Álvarez, 2012).

Tais reações de pele ocasionam dor devido à exposição das terminações nervosas, hipersensibilidade local, desconforto, irritação cutânea, prurido, estresse e podem, em alguns casos, limitar a dose terapêutica (Harris *et al.*, 2012; McQuestion, 2011) ou interromperem o tratamento até melhora do quadro (Andrade *et al.*, 2012; Bonassa; Gato, 2012; Haas, 2011), particularmente em pacientes com CCP (O'donovan *et al.*, 2015).

Pacientes submetidos à RT para CCP necessitam de imobilização e muitas vezes se submetem a QT concomitante à RT, fatores que os tornam ainda mais vulneráveis a reações cutâneas de maior gravidade. Especificamente para esses pacientes, a ocorrência de interrupções da RT pode ser expressivamente prejudicial no resultado do tratamento (Harris *et al.*, 2012).

2.3.4 Dor associado a Radiodermite

A dor associada à RDTE é um efeito adverso comum em pacientes submetidos à RT, especialmente em tratamentos que envolvem áreas com grande quantidade de tecido cutâneo, como a cabeça, pescoço, tórax e região abdominal. A dor decorrente dessa condição pode variar em intensidade, dependendo da gravidade da inflamação e das lesões cutâneas resultantes da radiação. A radiação danifica as células epiteliais da pele, levando a alterações na sua estrutura e função, o que contribui para a sensação de dor (Schulze *et al.*, 2023).

Nos primeiros dias de tratamento, a dor associada à RDTE geralmente se apresenta como uma sensação de ardência ou queimação na área irradiada. Com o progresso do tratamento, a pele pode começar a apresentar sinais de eritema, inchaço e, em alguns casos, bolhas ou crostas, que podem agravar a sensação de dor. Esse desconforto é causado pela destruição das células da pele e pela inflamação local, que ativa as terminações nervosas sensoriais, resultando em dor. A intensidade da dor pode ser amplificada pela exposição contínua à radiação e pela falta de cuidados adequados com a pele irradiada. Estudos demonstram que pacientes que não recebem cuidados adequados durante o tratamento podem experimentar uma dor mais intensa e um tempo de recuperação mais longo (Baskar *et al.*, 2012).

Em casos mais graves de RDTE, quando a pele se torna ulcerada ou infectada, a dor pode se tornar ainda mais intensa e persistente. A presença de feridas abertas aumenta a vulnerabilidade à infecção, o que pode causar dor adicional e dificultar o processo de cicatrização. Pacientes com RDTE grave podem relatar dor significativa durante a movimentação, especialmente se a área irradiada estiver em regiões que envolvem flexão ou pressão, como a região do pescoço, axilas ou virilha. De acordo com pesquisas, a dor associada à ulceração da pele pode ser debilitante, prejudicando a capacidade do paciente de realizar atividades diárias e interferindo na continuidade do tratamento (Khan, 2020). O manejo da dor nesses casos exige estratégias intensivas de controle da dor, que podem incluir tanto abordagens farmacológicas quanto terapias complementares.

O tratamento da dor associada à radiodermite é fundamental para melhorar a qualidade de vida do paciente e permitir a continuidade da terapia. O manejo inclui o uso de analgésicos tópicos e sistêmicos, como cremes anestésicos e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), para aliviar a dor. Em casos mais graves, pode ser necessário o uso de analgésicos mais potentes, como opióides, para controlar a dor intensa e proporcionar alívio. A combinação de cuidados com a pele, como a aplicação de loções

emolientes e a utilização de cremes anti-inflamatórios, também pode ser útil para reduzir a dor e acelerar o processo de cicatrização (Shah *et al.*, 2019).

Além disso, a **prevenção da dor associada à RDTE** envolve a adoção de estratégias para minimizar a intensidade da inflamação. Isso inclui o monitoramento cuidadoso da pele do paciente durante o tratamento, a utilização de técnicas de radioterapia que limitem a exposição a tecidos saudáveis e a implementação de cuidados adequados com a pele. Quando a RDTE é detectada precocemente, o tratamento pode ser ajustado para reduzir o risco de complicações graves e aliviar os sintomas de dor. A intervenção precoce na gestão dos efeitos adversos cutâneos pode não apenas reduzir a dor, mas também melhorar a resposta ao tratamento oncológico (Baskar *et al.*, 2012; Schulze *et al.*, 2023).

2.3.5 Agentes Radioprotetores

Os agentes radioprotetores (AR) são compostos que possuem a capacidade de proteger os tecidos vivos, reduzindo os danos causados pela radiação por meio de diversas formas de administração, que vão desde a aplicação na pele até injeções, dependendo da região afetada pela exposição à radiação ionizante (Duttal; Vandekar; Roy, 2021).

Os AR podem ser classificados como diretos ou indiretos. Os AR diretos atuam de imediato na célula, capturando radicais livres ou reduzindo a sua formação no interior da célula. Com frequência, esses componentes são moléculas antioxidantes, tais como a vitamina C e o ácido úrico (Duttal; Vandekar; Roy, 2021).

Já os AR indiretos intervêm em processos biológicos que ocorrem antes ou depois da exposição à radiação. Essa atuação pode envolver substâncias que contribuem para o reparo do DNA danificado pela radiação, aumentam a capacidade das células de lidar com o estresse oxidativo ou diminuem a inflamação e outros processos relacionados às lesões provocadas pela radiação. Esses agentes podem ser categorizados como artificiais, quando produzidos sinteticamente, ou naturais, como os extraídos da natureza através de frutas e vegetais (Mun *et al.*, 2018).

Os AR possuem uma ampla gama de mecanismos à sua disposição. Esses mecanismos podem ser classificados em várias categorias, envolvendo atividades como: sincronização celular; regulação de fatores de crescimento e citocinas; inibição do apoptose; transporte de medicamentos; interação com radionuclídeos; além de estratégias terapêuticas para regeneração tecidual, como terapia genética e com células-tronco (Mishra; Mofteh; Alsbeih, 2018).

É necessário garantir que os protetores de radiação possuam cinco características essenciais é fundamental: (1) manifestar instabilidade; (2) possibilitar fácil administração; (3) ser economicamente viáveis; (4) apresentar compatibilidade com diversos fármacos durante o tratamento; e (5) requerer doses recomendadas que alcancem o órgão-alvo de maneira eficaz, sem impactar a terapêutica, mantendo sua eficácia por mais tempo (Duttal; Vandekar; Roy, 2021).

Uma ampla gama de medicamentos tópicos, endovenosos e orais é empregada na prática clínica com a finalidade de prevenir ou tratar a RDTE (Franco *et al.*, 2014). Entretanto, de acordo com Harris e colaboradores (2012), a qualidade e quantidade de estudos que investigam agentes tópicos parecem ser inadequadas para respaldar ou refutar qualquer produto específico, indicando também uma escassez de ensaios em andamento que avaliem produtos para o cuidado da pele.

Várias pesquisas realizadas na Nova Zelândia/Austrália (Kumar *et al.*, 2010), Reino Unido (UK) (Harris *et al.*, 2012), Estados Unidos da América (EUA) (Swamy; Ashamalla; Guirguis, 2009), Europa e EUA (Estados Unidos da América) (O'donovan *et al.*, 2015) têm salientado a lacuna existente na prática clínica fundamentada em evidências. Esses estudos evidenciam que, apesar dos esforços direcionados para oferecer diretrizes claras sobre os cuidados relacionados à prevenção e ao tratamento da RDTE, a escolha de produtos ainda é predominantemente influenciada pelo senso comum ou pela experiência dos profissionais de saúde (O'donovan *et al.*, 2015).

A hidratação da região irradiada é geralmente considerada a estratégia ideal para evitar e reduzir reações na pele (Salvo *et al.*, 2010). Dessa forma, destaca-se a aplicação de produtos tópicos, os quais oferecem benefícios específicos no cuidado com a pele. Esses produtos realizam sua ação através da absorção pela epiderme e penetração nos tecidos subjacentes. O estrato córneo da epiderme tem papel crucial na regulação da absorção percutânea, sendo a hidratação cutânea um fator extremamente relevante nesse processo, podendo ser potencializada com o uso de produtos tópicos (Lawton, 2013).

Contudo, há uma variedade de opções de produtos tópicos utilizados na prevenção da RDTE, o que gera controvérsias em relação à escolha adequada do tratamento (Andrade *et al.*, 2012; Schneider *et al.*, 2013; Moraes; Cunha; Haddad, 2022; Oliveira; Fortes; Pinto, 2022; Fatima *et al.*, 2023).

2.4 CALÊNDULA E CAMOMILA COMO AGENTES RADIOPROTETORES

A procura e desenvolvimento de produtos na prevenção e tratamento da RDTE vêm crescendo e sendo alvo de pesquisas em todo o mundo por serem considerados importantes complementos na conservação cutânea (Ferreira, 2015), dentre eles, destaca-se a *Calendula officinalis* e *Chamomilla recutita*.

A calêndula (*Calendula officinalis*) é uma planta medicinal pertencente à família *Asteraceae*, caracterizada por suas propriedades antisséptica, bactericida, antifúngica, antiulcerativa, antiflogística, antialérgica, restauradora da pele de difícil cicatrização, antiematomatosa, calmante e refrescante para peles sensíveis (Simões *et al.*, 2020). A sua aplicação por via tópica é recomendada como intervenções terapêuticas anti-inflamatórias e cicatrizantes (Schneider; Danski; Vayego, 2015).

Na prevenção e tratamento das RDTEs, a calêndula tem sido amplamente empregada e aprovada na prática (Simões *et al.*, 2020). Os seus extratos alcóolicos e oleosos exibem propriedades anti-inflamatórias, antibacteriano, angiogênico e fibroblástico e são desfrutados no tratamento de diversas lesões de pele, como: hematomas, queimaduras, úlceras, assim como na inflamação das membranas mucosas da boca, garganta e vagina (Chanaj-Kaczmarek *et al.*, 2020).

Os extratos da calêndula possuem metabólitos secundários como os Triterpenos, Flavonóides e Carotenóides que atenuam a inflamação promovendo a cicatrização. O uso do extrato também é capaz de promover a proliferação e migração de fibroblastos e queratinócitos humanos, estimulando a angiogênese e limitando a deterioração do colágeno, tendo papel decisório na cicatrização de feridas (Chanaj-Kaczmarek *et al.*, 2020). Quanto ao seu uso potencial no tratamento do câncer e em cuidados paliativos, a calêndula apresenta resultados promissores por sua atividade citotóxica (Cruceiru; Balacescu; Rakosy, 2018).

Por sua vez, a camomila (*Chamomilla recutita*), também uma planta medicinal da família *Asteraceae* e comumente utilizada pela sua atividade antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, além de efeitos anticancerígenos, hepatoprotetores e antidiabéticos. Estudos já demonstram sua eficácia na angiogênese e no tratamento de lesões cutâneas em pacientes ostomizados (Miraj; Alesaeidi, 2016).

A camomila é mundialmente conhecida como uma planta medicinal utilizada no tratamento de inúmeras patologias. Demonstra na prática clínica implicações positivas na redução de sinais inflamatórios como: dermatites de contato, exantemas, lesões cutâneas periestomias, flebites e dermatites induzidas por irradiação ultravioleta (Ferreira *et al.*, 2020).

Devido à ação anti-inflamatória, fórmulas tópicas contendo camomila podem ser uma escolha para prevenção e/ou tratamento de RDTEs (Ferreira *et al.*, 2020). Estudos já demonstram que o extrato da camomila contém 120 tipos de composições químicas, dentre elas o Chamazulene com efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes; Apigenina com ação anti-inflamatória, sedativos e antineoplásicos; Flavonóides com efeitos anti-inflamatórios e ansiolíticos e Alfa-Bisabol com ação anti-inflamatória e digestiva (Cruceriu; Balacescu; Rakosy, 2018).

Ademais, a substância química Glycine presente na camomila, alivia os espasmos musculares e pode atuar como relaxante (Mollabashi *et al.*, 2020). A camomila é muito utilizada na medicina tradicional iraniana como analgésico, além de apresentar baixo custo e possuindo baixos relatos de desenvolver efeitos colaterais (Aradmehr *et al.*, 2017).

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos de cremes de uso tópico na radiodermite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar características sociodemográficas, clínicas, do tratamento oncológico e histórico saúde-doença de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.
- Verificar a eficácia do creme de calêndula na prevenção e tratamento da RDTE em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.
- Verificar a eficácia do creme de camomila na prevenção e tratamento da RDTE em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.
- Comparar a eficácia entre o creme de calêndula e o creme de camomila na prevenção e tratamento da RDTE em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.

4 HIPÓTESES DO ESTUDO

QUADRO 1 – HIPÓTESES DO ESTUDO

Hipóteses nulas (H_0)	0.1 Não existem diferenças estatísticas entre as propriedades do creme de calêndula e do creme de camomila na prevenção e tratamento da RDTE em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.
	0.2 O creme de calêndula não foi eficaz na prevenção e tratamento da RDTE em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.
	0.3 O creme de calêndula não foi eficaz na prevenção e tratamento da RDTE em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.
Hipóteses alternativas (H_1)	1.1 Existem diferenças estatísticas na eficácia do creme de calêndula e do creme de camomila na prevenção e tratamento da RDTE em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.
	1.2 O creme de calêndula foi eficaz na prevenção e tratamento da RDTE em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.
	1.3 O creme de camomila foi eficaz na prevenção e tratamento da RDTE em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia associada à quimioterapia.

FONTE: própria da pesquisa (2024)

5 METODOLOGIA

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado e triplo-cego, com abordagem quantitativa que obedecerá aos padrões preconizados pelo *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT, 2010). Este estudo será registrado na plataforma virtual de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

5.2 LOCAL DE ESTUDO

O presente estudo se desenvolverá no setor de radioterapia de uma instituição sem fins lucrativos reconhecida pelo Ministério da Saúde (MS) como Centro de Alta

Complexidade em Oncologia (CACON), prestando serviços desde consultas médicas até modernas técnicas de radioterapia.

O setor de radioterapia da instituição caracteriza-se por conter uma estrutura completa, constituída por instalações e equipamentos modernos, assim como profissionais capacitados na área, fazendo da instituição uma referência nacional nesse tipo de tratamento. Esse setor foi escolhido por ser a principal porta de entrada para pacientes oncológicos da especialidade cabeça e pescoço que irão iniciar tratamento antineoplásico, tendo grande demanda diária e protocolos bem estabelecidos.

Ademais, o setor possui quatro máquinas designadas para o tratamento radioterápico atuando nos turnos matutino, vespertino e noturno, com equipe constituída por enfermeiros, médicos, físicos, técnicos de enfermagem e técnicos em radioterapia.

5.3 POPULAÇÃO E DETERMINAÇÃO AMOSTRAL

A população será composta por pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço admitidos no setor de radioterapia para iniciar protocolo de tratamento radioterápico associado à quimioterapia.

Para o cálculo da amostra os seguintes critérios foram levados em consideração: quantidade de grupos avaliados no estudo: 03 (Controle: AGE; Experimental 1: Calêndula; Experimental 2: Camomila), número de aplicações da escala de avaliação por paciente (aproximadamente sete avaliações), nível de significância ($\alpha = 0.05$) e poder do teste ($1 - \beta$) = 0.80.

Por se tratar de um estudo inédito, não há estudos anteriores para servir como base para estimativa de um tamanho de efeito. Dessa forma, para o cálculo da amostra foi utilizado um tamanho de efeito considerado pequeno, isto é, 0.10. Com base em tais parâmetros, o cálculo foi realizado por meio do software GPower 3.1.9.7, considerando o teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, estimando-se assim uma amostra total de tamanho 99, portanto 33 pacientes em cada um dos grupos.

O tamanho do efeito de Cohen é definido como o grau em que o fenômeno está presente na população. O tamanho do efeito é excluído da amostra coletada, representando a magnitude a qual o pesquisador pretende que o teste de hipótese seja capaz de detectar (Cohen, 1988).

O poder do teste, por sua vez, refere-se à suposição de probabilidade em relação à detecção do teste em sinalizar a diferença especificada anteriormente pelo tamanho do efeito. Já a significância é o limite estabelecido para afirmar que um desvio é decorrente

do acaso. Na prática, considera-se satisfatório o limite de 5% de probabilidade de erro, não sendo significativa uma probabilidade acima desse limite (Portal Action, 2018).

5.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DO ESTUDO

5.4.1 Critérios de Inclusão

- Ter idade igual ou superior a 18 anos;
- Ter diagnóstico neoplásico de cabeça e pescoço comprovado histologicamente com indicação de tratamento radioterápico associado a quimioterapia;
- Ausência de história prévia de tratamento antineoplásico;
- Ausência de história prévia de radioterapia no mesmo campo/local de tratamento;
- Pele íntegra e contínua em região de cabeça e pescoço no primeiro dia de tratamento radioterápico.

5.4.2 Critérios de Exclusão

- Interrompam o tratamento oncológico por período maior que oito dias;
- Utilização de qualquer outro tipo de produto na pele do local em tratamento radioterápico;
- Ter algum tipo de alergia ou hipersensibilidade ao AGE, calêndula ou camomila.

5.5 RANDOMIZAÇÃO

O estudo será composto por três grupos: um controle (GC) e dois grupos experimentais (G1 e G2).

A randomização será realizada de maneira aleatória simples através de plataforma virtual online do site *www.randomization.com*. No presente estudo, a randomização será aplicada às intervenções testadas, e não aos pacientes. Em vez de distribuir aleatoriamente os participantes entre diferentes grupos de tratamento, a randomização ocorrerá no nível das intervenções, ou seja, cada paciente será alocado aleatoriamente para uma das intervenções a serem comparadas. Esse procedimento visa garantir uma comparação equânime entre as intervenções testadas, minimizando possíveis vieses de seleção e controle.

A escolha por randomizar as intervenções, e não os pacientes, justifica-se pelo objetivo de avaliar a eficácia relativa de diferentes abordagens terapêuticas em uma amostra específica de pacientes mantendo o triplo-cegamento.

5.6 CEGAMENTO

No presente ensaio clínico, adota-se um desenho triplo-cego, tanto os pacientes quanto os pesquisadores e os estatísticos envolvidos na análise dos dados permanecem cegos em relação à alocação das intervenções. O cegamento tem por objetivo evitar o viés de expectativa, uma tendência a interpretar os resultados da intervenção de forma melhor ou pior de acordo com a visão do pesquisador ou analisador sobre ela (HULLEY, 2003).

Durante a realização da pesquisa, os frascos dos cremes serão identificados com códigos numéricos de 1 a 99, aleatórios quanto a que números irão pertencer os cremes do GC ou dos GE (G1 ou G2) garantindo assim que o paciente e os pesquisadores não sejam capazes de identificar qual creme terá determinada substância terapêutica. Para mais, todos os frascos armazenadores dos cremes de aplicação tópica serão da mesma cor e tamanho, assegurando que todos os cremes sejam aparentemente idênticos.

O cegamento do estatístico, em particular, visa garantir que a análise dos dados seja realizada de forma imparcial e isenta de visões relacionadas ao conhecimento prévio. O estatístico responsável pela análise dos dados não terá acesso às informações de alocação dos pacientes, de modo a evitar qualquer influência consciente ou inconsciente nas análises. Para isso, os dados serão analisados a partir de um banco de dados codificado, onde as intervenções atribuídas a cada paciente serão identificadas apenas por números de código. Essa estratégia garante que o estatístico permaneça cego à distribuição das intervenções, preservando a integridade da análise e evitando viés na interpretação dos resultados.

O único indivíduo que terá acesso a lista de randomização dos cremes será o farmacêutico responsável pela manipulação dos cremes, porém, apenas com autorização de disponibilizar a lista após a finalização da análise de dados.

5.7 GRUPOS DE ESTUDO

5.7.1 Grupo Controle (GC)

O GC será constituído pelos pacientes que utilizarão ácidos graxos essenciais (AGE) por via tópica na prevenção e tratamento de RDTE.

5.7.2 Grupo Experimental 1 (G1)

O G1 será constituído pelos pacientes que utilizarão calêndula por via tópica na prevenção e tratamento de RDTE.

5.7.3 Grupo Experimental 2 (G2)

O G2 será constituído pelos pacientes que utilizarão camomila por via tópica na prevenção e tratamento de RDTE.

5.8 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

Será realizado parceria com farmácia de manipulação que possua Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) assim como certificação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e que atue sob responsabilidade de um (a) farmacêutico (a) credenciado (a) no Conselho Regional de Farmácia (CRF).

A farmácia irá manipular os produtos (AGE, calêndula e camomila) do estudo de forma que a apresentação seja idêntica garantindo o triplo-cegamento do estudo.

QUADRO 2 - ESPECIFICAÇÕES FARMACÊUTICAS DOS PRODUTOS DA PESQUISA

Produto	Componentes	Volume / frasco
Ácidos Graxos Essenciais (AGE)	Óleo de girassol Q.S.P Vitamina A 1% Vitamina E 0,2% Ácido caprílico 5% Gel de carbopol Q.S.P	30g
Calêndula	Extrato glicólico de calêndula 10% Vitamina A 1% Gel de carbopol Q.S.P	30g
Camomila	Extrato glicólico de camomila 10% Vitamina A 1% Gel de carbopol Q.S.P	30g

FONTE: própria da pesquisa (2024)

Salienta-se que a dose administrada dependerá do tamanho do campo de tratamento de cada participante. Estima-se a média de 10 mg por aplicação, porém essa dosagem poderá ser modificada conforme a necessidade de cada participante para que ele mantenha uma quantidade suficiente de produto para cobrir toda a superfície irradiada.

A fórmula dos produtos será segura, tendo a estabilidade aproximadamente de cinco meses de acordo com a legislação e considerando o controle microbiológico e será produzida de acordo com a demanda de participantes no estudo, para evitar a perda de validade dos produtos.

5.9 INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

O instrumento para coleta dos dados encontra-se subdividido em quatro partes:

- 1) Dados de identificação do paciente e sociodemográficos;
- 2) Dados clínicos e referente ao tratamento antineoplásico;
- 3) Dados referente a RDTE de acordo com os critérios da *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e;
- 4) Dados referente a dor de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA).

O RTOG elaborou em 1982, o Critério de Escore para Morbidade Aguda por Radiação (*Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria*). O critério de escore foi classificado por graus de zero a quatro, que caracterizam os efeitos da radioterapia. O escore foi desenvolvido há 30 anos pelo RTOG, e são considerados parâmetros utilizados para avaliação durante a radioterapia, aceito e reconhecido pelas comunidades mundiais de enfermagem e médica (SILVEIRA *et al.*, 2016).

A escala RTOG varia conforme os critérios: Grau 0 – sem reação, pele íntegra; Grau 1 – eritema leve, epilação e/ou descamação seca; Grau 2 – eritema doloroso, descamação úmida localizada e/ou edema moderado; Grau 3 – descamação úmida confluyente e/ou edema importante; Grau 4 – ulceração, hemorragia e/ou necrose.

Para avaliar a intensidade e o grau da dor oncológica relatada pelos participantes, será utilizado a EVA, que varia de 0 a 10, sendo 0 a ausência total de dor e 10 o nível de dor máxima suportável pelo paciente (OLIVEIRA; ROQUE; MAIA, 2019).

A utilização da escala RTOG terá por objetivo avaliar os desfechos primários do estudo: prevenção e/ou tratamento da RDTE, porém, tendo em vista a influência da dor na qualidade de vida e na continuidade do tratamento oncológico, a dor será avaliada como desfecho secundário através da EVA.

5.10 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

A coleta de dados tem previsão de iniciar em fevereiro do ano de 2025, com duração de aproximadamente 10 meses. A coleta de dados só será encerrada quando atingida o número amostral estabelecido pela análise estatística. Em caso de desistências, abandonos ou perdas de pacientes durante o curso do estudo, será realizado o recrutamento de novos participantes, com o objetivo de atingir o número amostral e garantir que o tamanho da estratégia seja mantido conforme o planejamento estatístico.

Os pacientes serão abordados pela pesquisadora principal (P1) no primeiro dia de tratamento radioterápico nos turnos matutino ou vespertino, de acordo com agendamento, sendo avaliada possibilidade em participar do estudo conforme os critérios de elegibilidade.

Sendo o paciente elegível, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, dar-se início ao segundo passo, que consiste em comunicar e explicar ao paciente ou ao responsável sobre os objetivos da pesquisa, bem como os riscos e benefícios, e em caso de autorização, solicitar a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

Se o paciente concordar em participar do estudo, o P1 será responsável por realizar a alocação dos pacientes através da lista de randomização já realizada previamente no site.

Concluída essa alocação, será realizada pela P1 a coleta dos dados da etapa um e dois do instrumento de coleta de dados. Nesta coleta inicial será necessário a consulta aos prontuários físicos e eletrônicos dos participantes e ficha de tratamento radioterápico. Ressalta-se que a avaliação da RDTE será realizada pela pesquisadora colaboradora (P2) e registrados no sistema de Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP), porém posteriormente esses dados serão coletados pela P1 e será preenchido a terceira etapa do instrumento da coleta de dados, composto pela escala de avaliação da RDTE através dos critérios da RTOG.

Os dados coletados dos três primeiros pacientes vão compor o teste piloto, sendo utilizados para aperfeiçoamento e adequação do estudo, caso não haja alteração na dinâmica de coleta dos dados, esses pacientes comporão a amostra final.

Ressalta-se que os participantes da pesquisa utilizaram o creme tópico diariamente, três vezes ao dia, a partir do primeiro dia do tratamento radioterápico, para a avaliação em relação à prevenção da RDTE. Caso os pacientes desenvolvessem alguma graduação de RDTE, permaneceram no estudo continuando o uso do produto para avaliação da eficácia no tratamento.

Caso haja ocorrência de reações alérgicas ao produto, o paciente será automaticamente excluído da pesquisa e interrompido a utilização do produto, sendo estes acompanhados pela equipe de pesquisa assim como pela enfermagem e médico responsável para observação do local e realização dos cuidados necessários.

Os participantes serão instruídos a seguir rigorosamente as orientações dos pesquisadores para evitar vieses do estudo. Desse modo, todos os pacientes inseridos na pesquisa serão informados quanto à aplicação correta do produto, assim como seu armazenamento. A cada nova avaliação, os participantes serão questionados sobre o seguimento dessas orientações.

Enfatiza-se que a participação no estudo será voluntária, sem qualquer ônus, podendo ser descontinuado a qualquer instante a critério do participante ou representante legal do mesmo por meio da retirada do TCLE.

5.11 PROTOCOLO DE PESQUISA

Os participantes da pesquisa serão alocados aleatoriamente em três grupos:

- a) Grupo Controle: utilizará creme tópico de AGE;
- b) Grupo Experimental 1: utilizará creme tópico de Calêndula; ou
- c) Grupo Experimental 2: utilizará creme tópico de Camomila.

A aplicação dos produtos será realizada conforme descrição abaixo:

QUADRO 3 – PASSO-A-PASSO DA APLICAÇÃO DOS PRODUTOS DURANTE A PESQUISA

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA DE APLICAÇÃO DO DENTIFRÍCIO	As aplicações serão realizadas em toda a região que estiver sendo irradiada durante o tratamento, obedecendo os seguintes passos: 1) Realizar higiene das mãos com água corrente sabão; 2) Atentar para que o local de aplicação esteja limpo e seco; 3) Abrir o frasco do creme e colocar cerca de 10 ml nas polpas digitais dos dedos anelar e médio; 4) Passar o creme tópico em toda a região irradiada; 5) Observação.: O creme deve ser bem espalhado na pele para que ele seja absorvido adequadamente não sendo necessário que a pele fique com excesso de produto.
---	--

	O creme deve ser utilizado três vezes ao dia durante todo o tratamento radioterápico.
1ª APLICAÇÃO	O paciente receberá as orientações segundo a utilização do produto e posteriormente realizará a primeira aplicação com supervisão e adição de orientações necessárias.
APLICAÇÕES SUBSEQUENTES	Será realizada em domicílio pelo próprio participante do estudo e/ou familiar/cuidador, de acordo com as orientações dadas na 1ª aplicação.

FONTE: própria da pesquisa (2024)

O participante terá sua pele avaliada no primeiro dia de tratamento radioterápico. Posteriormente, a avaliação ocorrerá uma vez por semana durante todo o tratamento em radioterapia, com o intuito de observar a presença e/ou evolução da RDTE. A última avaliação será realizada sete dias após a conclusão das sessões de radioterapia por ser nesse período a RDTE considerada ainda como aguda. A avaliação será realizada pelo pesquisador colaborador (P2), que, assim como a P1, não terá conhecimento em qual grupo o paciente está inserido, evitando vieses e mantendo a caracterização do estudo.

O tratamento radioterápico ocorre cinco dias na semana, de segunda a sexta-feira. Porém, o uso do creme designado ao paciente, deverá ser utilizado todos os dias, inclusive nos finais de semana.

Ainda, o paciente receberá um diário de uso do creme com o objetivo de estimular a adesão ao uso correto do produto. O diário será composto por orientações quanto ao uso correto do creme e um calendário adaptado divididos em semanas, dias e horários referente ao aprazamento adequado quanto ao uso do creme durante todo o tratamento radioterápico. O paciente será orientado a marcar um “X” no quadro referente ao horário de uso do creme quando ele tiver utilizado ou, deixar o quadro em branco quando não tiver utilizado o creme no horário determinado.

Não será determinado uma hora inflexível para o uso o produto pois o paciente necessita estar com a pele limpa e seco, sem nenhum tipo de creme ou loção para realizar o tratamento radioterápico, com isso, a recomendação será para o uso três vezes ao dia, uma vez em cada turno, no horário a escolha do paciente. O objetivo do diário de uso do creme será averiguar a adesão ao tratamento proposto pelo estudo.

Segue abaixo modelo do quadro considerando um tratamento exemplo de 20 dias:

QUADRO 4 – MODELO DE DIÁRIO DE USO DO CREME PARA O PACIENTE

SEMANA 1	DIA 1			DIA 2			DIA 3			DIA 4			DIA 5			DIA 6			DIA 7		
	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N
SEMANA 2	DIA 8			DIA 9			DIA 10			DIA 11			DIA 12			DIA 13			DIA 14		
	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N
SEMANA 3	DIA 15			DIA 16			DIA 17			DIA 18			DIA 19			DIA 20			DIA 21		
	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N
SEMANA 4	DIA 22			DIA 23			DIA 24			DIA 25			DIA 26			DIA 27			DIA 28		
	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N

FONTE: própria da pesquisa (2022)

5.12 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os dados coletados serão armazenados e processados em banco de dados informatizado por meio dos softwares *Microsoft Office Excel* e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0. Será realizada estatística descritiva e inferencial, e os dados serão apresentados por meio de tabelas, quadros e figuras. Para verificar a relação entre as variáveis será utilizado o Teste Qui-quadrado (χ^2) ou Teste de Fisher ou ANOVA. Serão também utilizados demais testes estatísticos que se fizerem necessários. Em todo estudo será adotado um nível de significância de 5%.

5.13 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para apreciação, avaliação e autorização.

A participação dos pacientes, responsáveis e profissionais será voluntária e ocorrerá mediante assinatura do TCLE, sendo possível a desistência da participação a qualquer momento, sem prejuízos ao tratamento, sem sofrer julgamentos ou penalidades.

É importante destacar que a pesquisa seguirá os preceitos éticos em pesquisa com seres humanos descritos na Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial

proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012).

5.13.1 Análise dos Riscos

Considera-se que os sujeitos deste estudo poderão apresentar riscos para o desenvolvimento de algum tipo de reação alérgica na região de aplicação do produto, porém, ressalta-se que eles estão liberados pela Anvisa e já são utilizados em serviços de Radioterapia.

Em caso de desconforto exacerbado, hipersensibilidade e/ou alergia ao produto, o paciente será automaticamente excluído da pesquisa e interrompido a utilização do produto, sendo estes acompanhados pela equipe da pesquisa e realizado quaisquer cuidados necessários.

Quanto aos riscos relacionados à confidencialidade, destaca-se que os dados serão utilizados apenas para fins científicos e os presentes terão seus nomes confidenciais em banco de dados para garantia do sigilo e anonimato.

Os dados físicos serão armazenados em pastas de uso exclusivo da pesquisadora principal, e os dados digitais serão armazenados em computador portado de senha para acesso, de uso restrito da pesquisadora principal e do orientador da pesquisa, locado no Departamento de Enfermagem (DENF) da UFRN, através de planilhas virtuais de acesso exclusivo aos membros da equipe com assinatura presente no Termo de Confidencialidade, não permitindo a terceiros o manuseio de qualquer documentação que componha ou tenha resultado de atividades do projeto de pesquisa.

5.13.2 Análise dos Benefícios

Acredita-se que os resultados do estudo sejam importantes no sentido de colaborar cientificamente para comprovação clínica e efetiva da utilidade do uso de intervenções práticas e de fácil aquisição na prevenção e tratamento da RDTE, além de ressaltar a promoção de benefícios expressivos por incentivar e subsidiar a implementação de protocolos institucionais de forma sistemática voltados para o cuidado em pacientes oncológicos, submetidos a terapêutica antineoplásica e, por conseguinte, propiciar assistência humanizada e pautada em princípios científico.

6 RESULTADOS ESPERADOS

O principal resultado esperado é a comprovação da eficácia dos cremes tópicos de calêndula e camomila no controle da RDTE em pacientes com CCP submetidos à RT associada à quimioterapia. Através dessa avaliação, espera-se identificar qual desses tratamentos tópicos pode ser mais eficiente na prevenção e no manejo dos efeitos adversos da RT, como a dor, a inflamação e a alteração da integridade da pele. Com isso, o estudo contribuirá para o aprimoramento do manejo clínico da RDTE, oferecendo alternativas terapêuticas mais acessíveis e de baixo custo, que podem ser facilmente integradas aos protocolos de tratamento de pacientes oncológicos. A confirmação da eficácia desses cremes poderá resultar em sua inclusão no arsenal terapêutico para pacientes com RDTE, proporcionando um alívio significativo no quadro clínico desses indivíduos.

Os resultados da pesquisa podem ter um impacto importante tanto na redução de custos com tratamentos médicos quanto na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. O uso de cremes tópicos de baixo custo, como calêndula e camomila, pode ser uma alternativa eficaz e de fácil implementação nos tratamentos de pacientes com RDTE, diminuindo a necessidade de intervenções mais complexas ou medicamentos de alto custo. A eficácia comprovada desses tratamentos pode reduzir o tempo de hospitalização e as consultas médicas, impactando positivamente o sistema de saúde ao proporcionar uma alternativa eficaz e acessível. A pesquisa também contribuirá para a base técnica-científica existente, ao agregar novas evidências sobre o uso de terapias alternativas no controle de efeitos adversos da RDTE, ampliando o conhecimento sobre tratamentos complementares e naturais que podem ser utilizados no cuidado oncológico.

Outro resultado esperado é a formação e capacitação de recursos humanos, com a realização de treinamento de novos pesquisadores e profissionais da saúde na aplicação dos resultados obtidos e na implementação de novas estratégias terapêuticas para pacientes com câncer. A pesquisa proporcionará o desenvolvimento de habilidades técnicas e científicas que poderão ser aplicadas em futuras investigações ou práticas clínicas, garantindo a continuidade da evolução na área da oncologia. A tese resultante do projeto será uma importante contribuição para a literatura científica, oferecendo novas abordagens no manejo da RDTE, com base em tratamentos tópicos acessíveis e eficazes.

O estudo resultará também em publicações científicas em periódicos de alto impacto, contribuindo para o avanço do conhecimento técnico-científico na área da enfermagem oncológica. Além disso, os resultados obtidos serão apresentados em congressos nacionais e internacionais, visando o compartilhamento dos achados com a comunidade científica e com profissionais da saúde, ampliando o alcance e a aplicação

das descobertas. A divulgação pública dos resultados também poderá gerar uma maior conscientização sobre a importância do manejo eficaz da RDTE e sobre o uso de terapias alternativas como a calêndula e a camomila, o que pode beneficiar diretamente os pacientes, suas famílias e os profissionais de saúde envolvidos.

Espera-se que os resultados desta pesquisa não apenas impactem o manejo clínico da RDTE, mas também abram novos caminhos para investigações futuras sobre o uso de tratamentos naturais e complementares. A pesquisa poderá fomentar novos estudos que investiguem outras opções de tratamentos tópicos ou que explorem ainda mais os mecanismos pelos quais substâncias naturais, como a calêndula e a camomila, podem auxiliar na prevenção e tratamento da RDTE em pacientes com CCP ou outros tipos de neoplasias. Em última instância, o estudo visa proporcionar melhores desfechos clínicos para os pacientes e contribuir para a construção de uma abordagem mais integrada e humanizada no tratamento oncológico.

Em síntese, os resultados esperados desta pesquisa têm o potencial de gerar impactos significativos tanto na área técnica-científica quanto na prática clínica, além de promover uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Espera-se que os achados desta pesquisa não apenas ofereçam novas alternativas terapêuticas eficazes, mas também fortaleçam a prática da enfermagem no contexto do tratamento oncológico.

7 CRONOGRAMA

ATIVIDADES	PERÍODO																																														
	2023										2024												2025												2026												
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Revisão da Literatura																																															
Aperfeiçoar a proposta																																															
Banca de Qualificação																																															
Submissão ComPEx Liga																																															
Submissão ao CEP																																															
Submissão a REBEC																																															
Teste piloto																																															
Coleta de dados																																															
Análise dos dados e construção da tese																																															
Elaboração e submissão do artigo 3																																															
Defesa da tese																																															

3 ORÇAMENTO

ITENS	UNIDADES	QUANTIDADE	VALOR UNITÁRIO (R\$)	TOTAL (R\$)
Papel A4	Resma	01	15,00	15,00
Toner para impressora	Unidade	01	50,00	50,00
Creme calêndula 10%	Frasco	330	2,5619697	845,45
Creme camomila 10%	Frasco	330	2,57863636	850,95
TOTAL				1.761,40

Apesar da amostra ter sido calculada em um total de 33 pacientes para compor a pesquisa, serão produzidos 330 frascos de cada produto, contanto que cada paciente utilize aproximadamente 10 frascos de 30g durante todo o tratamento radioterápico.

Esta pesquisa contará com fonte de financiamento quanto ao creme de calêndula 10% e o creme de camomila 10% e será custeada pela farmácia de manipulação da Liga Contra o câncer autorizado por Dr Luciano Luiz da Silva Júnior. Os demais gastos serão de responsabilidade da pesquisadora principal.

REFERÊNCIAS

- ABREU, A. M. DE et al. Effectiveness of nursing interventions in preventing and treating radiotherapy side effects in cancer patients: a systematic review. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 55, 2021.
- AHADIAN, H. *et al.* Oral Complications of The Oromaxillofacial Area Radiotherapy. **Asian Pac J Cancer Prev.**, v. 18, n. 3, p. 721-725, 2017.
- ANDRADE, D. M. O. Uso dos cremes de camomila e calêndula na prevenção de radiodermatites: ensaio clínico randomizado duplo cego. **Dissertação** (Mestrado Profissional em Inovação Tecnológica) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2021.
- ANDRADE, M. *et al.* Prevenção de reações de pele devido à teleterapia em mulheres com câncer de mama: revisão integrativa. **RLAE**, Ribeirão Preto, v. 20, n. 3, p. 604-611, 2012.
- ARADMEHR, M., *et al.* The Effect of Chamomile Cream on Episiotomy Pain in Primiparous Women: A Randomized Clinical Trial. **Journal of Caring Sciences**, v. 6, n. 1, p. 19-28, 2017.
- BLECHA, F.P.; GUEDES, M.T.S. Tratamento de radiodermatite no cliente oncológico: subsídios para intervenções de enfermagem. **Rev Bras Cancerologia**, v. 52, n. 2, p.151-163, 2006.
- BONASSA, E.M.A.; GATO, M.I.R. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4 ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Dispõe sobre pesquisas realizadas com seres humanos**. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Instruções operacionais: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- BRENTANI, M.M.; COELHO, F.R.G.; KOWALSKI, L.P. **Bases da oncologia**. 2ª ed. São Paulo: Lemar e Tecmed, 2003.
- CABEZÓN-GUTIÉRREZ, L.; KHOSRAVI-SHAHI, P.; ESCOBAR-ÁLVAREZ, Y. Management of dermatitis in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab and radiotherapy. **Oral Oncology**, v. 48, n. 4, p. 293-297, 2012.

CABRAL, B. S.; REIS, P. E. D.; FERREIRA, E. B. Impact of Radiodermatitis on body aesthetics in head and neck cancer patients. **Revista de enfermagem da UFSM**, v. 11, n. e58, p. 1-16, 2021.

CANDIDO, L.C. **Nova abordagem no tratamento de feridas**. São Paulo: Editora SENAC-SP, 2001.

CARDOZO, A.S. *et al.* Severe radiodermatitis and risk factors associated in head and neck cancer patients. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 29, n. e20180343, p. 1-15, 2020.

CARVALHO, L. G. A. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: um estudo dos registros hospitalares no período de 2000 a 2014. 2017. 64f. **Dissertação de mestrado** – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.

CASATI, M. F. M. *et al.* Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v.41, n. 4, p. 186-191, 2012.

CASTRO, C. Q. Caracterização, regime terapêutico e principais efeitos adversos causados pelo tratamento de pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço. 2019. **Trabalho de Conclusão de Residência** – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2019.

CHANAJ-KACZMAREK, J., *et al.* Hydrogel Delivery System Containing Calendulae flos Lyophilized Extract with Chitosan as a Supporting Strategy for Wound Healing Applications. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 7, p. 634, 2020.

COHEN J. **Statistical power analysis for the behavior science**. Lawrance Erlbaum Association, 1988.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). Resolução COFEN Nº 581/2018. **Atualiza, no âmbito do Sistema Cofen/Conselhos Regionais de Enfermagem, os procedimentos para Registro de Títulos de PósGraduação Lato e Strictu Sensu concedido a Enfermeiros e aprova a lista das especialidades**. Brasília (DF): COFEN; 2018.

CONSORT. **Consort Transoarent reporting of trials**. 2010. Disponível em: <http://www.consort-statement.org/>.

CORRADI-PERINI, C.; ESPERANDIO, M. R. G.; SOUZA, W. **Biohcs: bioética e cuidados paliativos**. 1. Ed. Curitiba: Apris Editora, 272p., 2019.

CRUCERIU, D.; BALACESCU, O.; RAKOSY, E. Calendula officinalis: Potential Roles in Cancer. Treatment and Palliative Care. **Integrative Cancer Therapies**, v. 17, n. 4, p. 1068-1078, 2018.

D'HAESE, S. *et al.* Management of skin reactions during radiotherapy: a study of nursing practice. **European Journal of Cancer Care**, v. 14, n. 1, p. 28–42, 2005.

DEALEY, C. **Cuidados de feridas: um guia para as enfermeiras**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2008.

DeVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. **Cancer: principles and practice of oncology**. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

UTTA, S.; WADEKAR, R. R.; ROY, T. Radioprotective natural products as alternative complements in oncological radiotherapy. **Bol. Latinoam. Caribe plantas med. aromát**, v. 20, n.2, p. 101 - 122, 2021.

EDISON, M.N.; JOHNS, C.M. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Radiotherapy. In: COGNETTA, A.B.; MENDENHALL, W.M. **Radiation Therapy for Skin Cancer**. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2013. p. 55-70.

FATIMA, S. *et al.* Topical non-steroidal agents for the prevention of radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. **Supportive care in cancer**, v. 31, n. 4, P. 2017, 2023.

FERLAY J. *et al.* **Global cancer observatory: cancer today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, p. 359-386, 2015.

FERREIRA, E. B. *et al.* Gel de camomila versus creme de ureia para prevenir dermatite aguda por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: resultados de um ensaio clínico preliminar. **Integrative Cancer Therapies**, v. 19, n. 2, p. 1298-1308, 2020.

FERREIRA, E. B. Intervenções tópicas para prevenir dermatite aguda por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática. 2015. 156 f. **Dissertação (Mestrado em Enfermagem)** - Universidade de Brasília, 2015.

FRANCO, P. *et al.* Hypericum perforatum and neem oil for the management of acute skin toxicity in head and neck cancer patients undergoing radiation or chemo-radiation: a single-arm prospective observational study. **Radiation Oncology**, v. 9, n. 1, 2014.

GALBIATTI, A.L.S. *et al.* Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. **Braz. Jour. Otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 79, n. 2, p. 239-247, 2013.

GOIS FILHO, J. F. *et al.* **Manual de condutas em cirurgia de cabeça e pescoço** — São Paulo: Universidade Nove de Julho, UNINOVE, 2022. 194 p.

GUIMARÃES, J.L.M.; ROSA, D.D. **Rotinas em oncologia**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

HAAS, M.L. **Radiation Therapy: Toxicities and Management**. In: YARBRO, C.H.; WUJCIK, D.; GOBEL, B.H. *Cancer Nursing: Principles and Practice*. 7. ed. Massachusetts: Jones & Bartlett Publishers, 2011. p. 312-349.

HARRIS, R. *et al.* Radiotherapy skin care: A survey of practice in the UK. **Radiography**, v. 18, n. 1, p. 21-27, fev. 2012.

HULLEY S. B. *et al.* **Delineando a pesquisa clinica**. 4. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

HYMES, S.R.; STROM, E.A.; FIFE, C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, n. 1, p. 28-46, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Bases do tratamento do câncer: ações de enfermagem para o controle do câncer**. p. 263-315. 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2023.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Handbooks of Cancer**. Lyon: IARC Press; 2018.

IWAKAWA, M. *et al.* Analysis of Non-Genetic Risk Factors for Adverse Skin Reactions to Radiotherapy among 284 Breast Cancer Patients. **Breast Cancer**, v. 13, n. 3, p. 300-307, 2006.

KOWALSKI, L.P. *et al.* **Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia**. 3^a ed. São Paulo: Âmbito, 2006.

KUMAR, S. *et al.* Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence. **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology**, v. 54, n. 3, p. 264-279, 2010.

LAWTON, S. Safe and effective application of topical treatments to the skin. **Nursing Standard**, v. 27, n. 42, p. 50-56, 2013.

LIGA. Liga Contra o Câncer – **Sobre a Liga – Unidades**. 2019. Disponível em: <https://ligacontraocancer.com.br/sobre/unidades/>.

MARAZZITI, D. *et al.* Psychiatric effects of ionizing radiation. **Clinical Neuropsychiatry: Journal of Treatment Evaluation**, v. 11, n. 2, p. 61–67, 2014.

MARTA, G.N. *et al.* Head and neck cancer and radiotherapy: a brief background. **Diagn Tratamento**, v. 16, n. 3, p. 134-136, 2011.

MARTINS, C.A. *et al.* **Enfermagem em radioterapia**. São Paulo: Lemar, 2008.

MATSUBARA, M.G.S. *et al.* **Feridas e estomas em oncologia: uma abordagem interdisciplinar**. 1^a ed. São Paulo: Lemar, 2012.

McQUESTION, M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: Clinical Update. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 27, n. 2, p. e1-17, 2011.

MESQUISTA, A. C. Estruturação de protocolo de atendimento de enfermagem frente ao paciente oncológico com radiodermatite: uma revisão sistemática da literatura. 37f. 2022. **Trabalho de Conclusão de Residência** (Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia) – Hospital Centradl do Exército, Rio de Janeiro, 2022.

MIRAJ, S.; ALESAEIDI, S. A systematic review study of therapeutic effects of *Matricaria recuita* chamomile (chamomile). **Electronic physician**, v. 8, n. 9, p. 3024, 2016.

MISHRA, K. N.; MOFTAH, B. A.; ALSBEIH, G. A. Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 106, p. 610-617, out. 2018.

- MOLLABASHI, E. N., *et al.* O efeito da camomila na duração, quantidade de sangramento e intervalo dos ciclos menstruais?. **Journal of pharmacopuncture**, v. 23, n. 1, p. 25-29, 2020.
- MORAES, M. A. R. DE; CUNHA, M. G. DE; HADDAD, A. Terapia tópica para prevenção e tratamento da radiodermatite aguda das mamas: revisão integrativa da literatura. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Sugery*, v. 37, n. 03, 2022.
- MUN, G. *et al.* Pharmacology of natural radioprotectors. **Archives of Pharmacal Research**, v. 41, n. 11, p. 1033–1050, out. 2018.
- ODDIE, K. *et al.* Identification of Need for an Evidence-Based Nurse-Led Assessment and Management Protocol for Radiation Dermatitis. **Cancer Nursing**, v. 37, n. 2, p. E37, 2014.
- O'DONOVAN, A. *et al.* Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin toxicity: a survey of practice across Europe and the USA. **European Journal of Cancer Care**, v. 24, n. 3, p. 425–435, 2015.
- OGBUREKE, K.U.E. *et al.* Up-regulation of SIBLING proteins and correlation with cognate MMP expression in oral cancer. **Oral Oncol.**, v.43, n.9, p.920-32, 2007.
- OLIVEIRA, D. S. S.; ROQUE, V. A.; MAIA, L. F. S. A dor do paciente oncológico: as principais escalas de mensuração. **Revista Científica de Enfermagem-RECIEN**, v. 9, n. 26, 2019.
- OLIVEIRA, J. M. de Q.; FORTES, R. C.; PINTO, T. C. Tratamento das radiodermatites em pacientes com câncer de mama e a importância assistencial da enfermagem. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 5, n. 11, p. 213–227, 2022
- OTTO, S.E. **Oncology nursing**. 5th ed. Saint Louis: Mosby; 2001. p. 606-637.
- PERSE, G. T. G. Agentes tópicos para prevenção de radiodermatite em pacientes com câncer: revisão sistemática. 2022. 63 f. **Dissertação (Mestrado Profissional em Enfermagem Assistencial)** - Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2022.
- PORTAL ACTION. **Poder do teste**. 2018. Disponível em: <http://www.portalaction.com.br/inferência/513-poder-do-teste>. Acesso em: 27 out. 2022.

PROMMIER, P. *et al.* Phase III randomized Trial of Calendula officinalis compared with Trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. **Jornal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 8, Abr. 2004.

RODRIGUES, A.B.; MOHALLEN, A.G.C. **Enfermagem oncológica**. São Paulo: Manole, 2007.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). **Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria**. Disponível em: <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/AcuteRadiationMorbidityScoringCriteria.aspx>.

RYAN, J.L. Ionizing Radiation: The Good, the Bad, and the Ugly. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 132, p. 985–993; 2012.

SALVAJOLE, J.V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S.L. **Radioterapia em Oncologia**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999.

SALVO, N. *et al.* Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. **Current Oncology**, v. 17, n. 4, p. 94-112, 2010.

SANTOS, M. DE O. *et al.* Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 6 fev. 2023.

SAWADA, N.O.; DIAS, A.M.; ZAGO, M.M.F. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Rev Bras Cancerologia**, v. 52, n. 4, p. 323-329. 2006.

SCHNEIDER, F. *et al.* Prevention and treatment of radiodermatitis: an integrative review. **Cogitare Enfermagem**, v. 18, n. 3, p. 579-586, 2013.

SCHNEIDER, F.; DANSKI, M. T. R; VAYEGO, S. A. Usage of Calendula officinalis in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n. 2, p. 221-228, 2015.

SILVEIRA, C. F. *et al.* Qualidade de vida e toxicidade por radiação em pacientes com câncer ginecológico e mama. **Escola Anna Nery**, v. 20, n. 4, 2016.

SIMÕES, F. V., *et al.* Effectiveness of skin protectors and calêndula officinalis for prevention and treatment of radiodermatitis: an integrative review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. Supple 5: e20190815, 2020.

SOLOMON, B.; YOUNG, R. J.; RISCHIN, D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. **Seminars in Cancer Biology**, v. 52, p. 228–240, out. 2018.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 fev. 2021.

SWAMY, U.; ASHAMALLA, H.; GUIRGUIS, A. A nationwide survey of radiation oncologists' management practices of radiation-induced skin reaction (RISK). **Journal of Radiotherapy in Practice**, v. 8, n. 4, p. 195–205, 2009.

WEBER, A. *et al.* Global burden of bladder cancer mortality in 2020 and 2040 according to GLOBOCAN estimates. **World journal of urology**, v. 42, n. 1, 2024.

ANEXOS

ANEXO A - Critérios de graduação da toxicidade aguda segundo RTOG



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

QUADRO 5 – Critérios de graduação da toxicidade aguda segundo RTOG

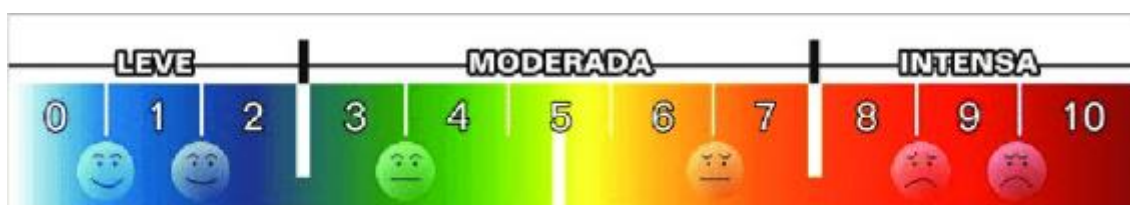
Grau	0	1	2	3	4
Características da pele	Sem alteração	Eritema fraco ou maçante Epilação Descamação seca Redução da transpiração	Eritema brando ou brilhante, descamação úmida desigual Edema moderado	Descamação úmida confluyente, além das dobras cutâneas Edema	Ulceração Hemorragia Necrose

Fonte: RTOG, 2015. Tradução.

ANEXO B – Escala Visual Analógica (EVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM



Fonte: CORRADI-PERINI; ESPERANDIO; SOUZA, 2019.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Esclarecimentos

Este é um convite para você participar da pesquisa: **USO DE CALÊNDULA E CAMOMILA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA RADIODERMITE EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: ensaio clínico randomizado**, que tem como pesquisador responsável a Enfermeira Tâmara Taynah Medeiros da Silva.

Esta pesquisa pretende avaliar os efeitos de cremes para uso na pele na prevenção e tratamento da radiodermite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento com radioterapia.

Estamos realizando este estudo com o objetivo de obter informações sobre a eficácia de intervenções de baixo custo para prevenir e tratar a radiodermite. Dessa forma, poderemos apoiar a implementação dessas medidas nas áreas de cuidados de enfermagem. Além disso, há uma carência de estudos experimentais que abordam o manejo da radiodermite em pacientes com câncer na região da cabeça e pescoço.

Caso você decida participar, você deverá utilizar um creme para uso na região que está recebendo a radioterapia. Qual creme você irá usar será determinado através de três grupos: (1) utilizar creme de ácidos graxos essenciais; (2) utilizar creme a base de calêndula; (3) utilizar creme a base de camomila. A qual grupo você irá pertencer, será definido de forma aleatória, ou seja, através de sorteio e a pesquisadora principal não terá controle sobre esse sorteio. Você irá responder um instrumento aplicado pela pesquisadora a cada consulta com a Enfermagem, não sendo necessário gravação de imagem ou voz. Os pesquisadores garantirão a realização da pesquisa em ambiente adequado e reservado para garantir a privacidade do participante.

Durante o uso do creme o risco que você corre é de alergia ao produto, se isso acontecer, você será retirado da pesquisa, encerrado a utilização do creme e receberá acompanhamento pela equipe da pesquisa e realizado quaisquer cuidados necessários.

<i>Rubrica do Participante</i>	<i>Rubrica do Pesquisador</i>
--------------------------------	-------------------------------

Como benefício, você estará colaborando com um estudo importante no sentido de colaborar na implementação de formas práticas, fáceis e seguras na prevenção e tratamento da

radiodermite em paciente com câncer de cabeça e pescoço, aumentando a qualidade da assistência aos pacientes.

Em caso de complicações ou danos à saúde que você possa ter relacionado com a pesquisa, compete ao pesquisador responsável garantir o direito à assistência integral e gratuita. Durante todo o período da pesquisa você poderá tirar suas dúvidas ligando para Enfermeira Tâmara Taynah Medeiros da Silva (E-mail: tamara.medeiros.095@ufrn.edu.br / Telefone: (84) 99708 – 1806)

Você tem o direito de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo para você.

Os dados que você irá nos fornecer serão confidenciais e divulgados apenas em congressos ou publicações científicas, sempre de forma anônima, não havendo divulgação de nenhum dado que possa lhe identificar. Esses dados serão guardados pelo pesquisador responsável por essa pesquisa em local seguro e por um período de 5 anos.

Se você tiver algum gasto pela sua participação nessa pesquisa, ele será assumido pelo pesquisador e reembolsado para você.

Se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você terá o direito de buscar a indenização.

Qualquer dúvida sobre a ética dessa pesquisa você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – instituição que avalia a ética das pesquisas antes que elas comecem e fornece proteção aos participantes das mesmas – da Liga Contra o Câncer nos telefones (84) 4009 – 5597 ou pelo e-mail: cep@liga.org.br. Você ainda pode ir pessoalmente à sede do CEP, de segunda a sexta, das 08h00min às 12h00min e das 14h00min às 18h00min no prédio que estamos neste momento (Endereço: Av Miguel Castro, 1355, Dix-Sept Rosado, Natal/RN).

Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável Enfermeira Tâmara Taynah Medeiros da Silva.

<i>Rubrica do Participante</i>	<i>Rubrica do Pesquisador</i>
--------------------------------	-------------------------------

Consentimento Livre e Esclarecido

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos, desconfortos e benefícios que ela trará para mim e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa **USO DE CALÊNDULA E CAMOMILA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA RADIODERMITE EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: ensaio clínico randomizado**, e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar.

Natal, RN, _____ de _____ de 2024.

Assinatura do participante da pesquisa



Impressão
digital do
participante

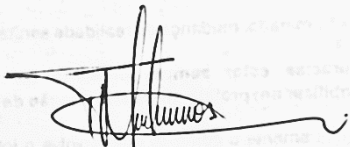
<i>Rubrica do Participante</i>	<i>Rubrica do Pesquisador</i>
--------------------------------	-------------------------------

Declaração do pesquisador responsável

Como pesquisador responsável pelo estudo **USO DE CALÊNDULA E CAMOMILA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA RADIODERMITE EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: ensaio clínico randomizado**, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde - CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Natal, RN, ____ de _____ de 2025.



Tâmara Taynah Medeiros da Silva
COREN-RN 570.336-ENF

Ms Tâmara Taynah Medeiros da Silva
Pesquisadora Responsável

<i>Rubrica do Participante</i>	<i>Rubrica do Pesquisador</i>
--------------------------------	-------------------------------

APÊNDICE B – Instrumento de coleta de dados



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Parte 1) Dados do paciente e sociodemográficos

CÓDIGO DE RANDOMIZAÇÃO:

Data de nascimento: ____/____/____

Idade:

Sexo: 1. Feminino () 2. Masculino ()

Cor:

1. Branca ()

2. Preta ()

3. Parda ()

4. Indígena ()

5. Asiática ()

Estado civil:

1. Solteiro (a) ()

2. União estável ()

3. Casado (a) ()

4. Divorciado (a) ()

5. Viúvo (a) ()

Escolaridade:

1. Analfabeto (a) ()

2. Ensino fundamental incompleto ()

3. Ensino fundamental completo ()

4. Ensino médio incompleto ()

5. Ensino médio completo ()

6. Ensino superior incompleto ()

7. Ensino superior completo ()

Profissão: _____

Renda Familiar:

1. Até um salário-mínimo ()

2. De um a dois salários-mínimos ()

3. De dois a três salários-mínimos ()

4. Mais de três salários-mínimos ()

Medicações em uso:

Comorbidades:

1. HAS ()
2. DM ()
3. Tabagismo () Tempo: _____ Parou há: _____
4. Etilismo () Tempo: _____ Parou há: _____
5. Exposição solar () Tempo: _____ Parou há: _____
6. Exposição a agrotóxicos () Tempo: _____ Parou há: _____

Características nutricionais:

Peso atual: _____ Kg

Altura: _____ cm

IMC: _____

Parte 2) Dados clínicos e referente ao tratamento antineoplásico**Diagnóstico:**

1. Tipo histológico: _____
2. Sítio Anatômico: _____
3. Estadiamento (TNM): _____

Cirurgia:

Data: ____/____/____

Tipo de cirurgia:

Quimioterapia

1. Sim. Qual: _____
2. Não

Dispositivos:

1. TQT ()
2. Via alimentar () Qual: _____ Uso exclusivo ()
3. Outros: _____

TRATAMENTO RADIOTERÁPICO**Finalidade/intenção do tratamento:**

1. Exclusivo ()
2. Concomitante ()
3. Adjuvante ()
4. Neoadjuvante ()
5. Paliativo ()

Máquina/hora: _____

Campo de irradiação:

1. Cérvico-facial D ()
2. Cérvico-facial E ()
3. Fossa supraclavicular D ()
4. Fossa supraclavicular D ()
5. Outro: _____

Tipo de radiação:

Dose total (campo1): _____

Dose diária (campo1): _____

Dose total (boost): _____

Dose diária (boost): _____

Número total de aplicações: _____

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Parte 3) Dados referente a RDTE de acordo com os critérios da *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG)

CÓDIGO DE RANDOMIZAÇÃO:

Data da consulta: ____/____/____ Consultas nº: _____

Grau	0	1	2	3	4
Características da pele	Sem alteração	Eritema fraco ou maçante Epilação Descamação seca Redução da transpiração	Eritema brando ou brilhante, descamação úmida desigual Edema moderado	Descamação úmida confluyente, além das dobras cutâneas Edema	Ulceração Hemorragia Necrose

Observações: _____

Parte 4) Dados referente a dor de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA)



Observações: _____
