

Uso de Cremes de Camomila e Calêndula na Prevenção de Radiodermatites Agudas em Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço: Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n2.1963>

Use of Chamomile and Calendula Creams to Prevent acute Radiodermatitis in Patients with Head and Neck Cancer: a Randomized Double Blind Clinical Trial

Uso de Cremas de Manzanilla y Calêndula para Prevenir Radiodermatitis Aguda en Pacientes con Câncer de Cabeza y Cuello: Ensayo Clínico Aleatorizado Doble Ciego

Daniele Machado Oliveira Andrade¹; Mayara Goulart de Camargos²; Divanice Contim³; Gilberto de Araújo Pereira⁴

RESUMO

Introdução: A radiodermatite é caracterizada por lesões cutâneas decorrentes da exposição à radiação ionizante, acometendo entre 80%-90% dos pacientes submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço. **Objetivo:** Avaliar a efetividade do uso do creme de camomila em relação ao creme de calêndula na prevenção da radiodermatite aguda em participantes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. **Método:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, prospectivo, com análise quantitativa. Foram avaliados 23 participantes, aleatoriamente designados para o grupo que fez uso do creme de camomila (n=12) ou para o grupo do creme de calêndula (n=11). A pele no campo de irradiação foi avaliada na primeira sessão de radioterapia, a cada cinco sessões, e após 30 dias do término do tratamento, de acordo com os critérios da *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). **Resultados:** Os participantes apresentaram radiodermatite em todas as avaliações, do grau 1 ao 3, exceto na primeira avaliação. O nível médio mais elevado foi observado, em ambos os grupos, na sexta avaliação (2,10±0,73 no grupo do creme de camomila e 2,37±0,51 no de calêndula). No grupo camomila, o maior grau de radiodermatite foi o 3, na quinta e sexta avaliações; enquanto, no calêndula, o grau 3 foi observado pela primeira vez na sexta avaliação, permanecendo até a oitava. Não houve diferença estatisticamente significativa nos grupos avaliados. **Conclusão:** Houve equivalência na efetividade do uso do creme de camomila em relação ao creme calêndula na prevenção de radiodermatites agudas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em radioterapia.

Palavras chave: radiodermatite/prevenção e controle; neoplasias de cabeça e pescoço/radioterapia; camomila/efeitos dos fármacos; calêndula/efeitos dos fármacos.

ABSTRACT

Introduction: Radiodermatitis is characterized by skin lesions resulting from exposure to ionizing radiation, affecting between 80-90% of patients undergoing radiotherapy in the head and neck region. **Objective:** To evaluate the effectiveness of using chamomile cream compared with calendula cream in preventing acute radiodermatitis in participants undergoing radiotherapy for head and neck cancer. **Method:** Randomized, double-blind, prospective clinical trial with quantitative analysis. 23 participants randomly assigned to the group that used chamomile cream (n=12) or to the calendula cream group (n=11) were evaluated. The skin in the irradiation field was evaluated in the first radiotherapy session, every five sessions and after 30 days after the end of the treatment, according to the criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). **Results:** Participants had radiodermatitis in all the assessments, from grades 1 to 3, except in the first assessment. The highest mean level was observed in both groups in the sixth assessment (2.10±0.73 in the chamomile and 2.37±0.51 in the calendula group, respectively). In the chamomile group, the highest degree of radiodermatitis was 3, in the fifth and sixth evaluations, while in the calendula, grade 3 was observed for the first time in the sixth evaluation, remaining until the eighth. There was no statistically significant difference in the groups evaluated. **Conclusion:** There was equivalence in the effectiveness of the use of chamomile cream compared with calendula cream in the prevention of acute radiodermatitis in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy.

Key words: radiodermatitis/prevention and control; head and neck neoplasms/radiotherapy; chamomile/drug effects; calendula/drug effects.

RESUMEN

Introducción: La radiodermatitis se caracteriza por lesiones cutáneas derivadas de la exposición a radiaciones ionizantes, que afectan entre el 80 y el 90% de los pacientes sometidos a radioterapia en la región de cabeza y cuello. **Objetivo:** Evaluar la efectividad del uso de la crema de manzanilla en relación con la crema de calêndula para prevenir la radiodermatitis aguda en participantes sometidos a radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello. **Método:** Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego con análisis cuantitativo. Se evaluaron 23 participantes, asignados aleatoriamente al grupo que usó la crema de manzanilla (n=12) o al grupo crema de calêndula (n=11). La piel en el campo de irradiación se evaluó en la primera sesión de radioterapia, cada cinco sesiones y a los 30 días de finalizado el tratamiento, según los criterios del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG). **Resultados:** Los participantes presentaron radiodermatitis en todas las evaluaciones, desde el 1º al 3º grado, excepto en la primera evaluación. El nivel medio más alto se observó, en ambos grupos, en la sexta evaluación (2,10±0,73 en el grupo manzanilla y 2,37±0,51 en el de calêndula). En el grupo manzanilla, el mayor grado de radiodermatitis fue 3, en la quinta y sexta evaluaciones, mientras que en la calêndula se observó por primera vez grado 3 en la sexta evaluación, permaneciendo hasta la octava. No hubo diferencia estadísticamente significativa en los grupos evaluados. **Conclusión:** Hubo equivalencia en la efectividad del uso de crema de manzanilla en relación con la crema de calêndula en la prevención de la radiodermatitis aguda en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia.

Palabras clave: radiodermatitis/prevenção y control; neoplasias de cabeza y cuello/radioterapia; manzanilla/efectos de los fármacos; calêndula/efectos de los fármacos.

^{1,3,4}Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM). Uberaba (MG), Brasil. E-mails: dani.moliv@hotmail.com; d.contim@uol.com.br; pereira_gilberto@yahoo.com.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-9548-8544>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-5213-1465>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-9149-6368>

²HC-UFTM. Uberaba (MG), Brasil. Grupo de Pesquisa em Cuidados Paliativos e Qualidade de Vida (GPQual), Hospital de Amor de Barretos. Barretos (SP), Brasil. E-mail: mayara_camargos@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-0443-8301>

Endereço para correspondência: Daniele Machado Oliveira Andrade. Serviço de Radioterapia do HC-UFTM. Avenida Getúlio Guaritá, 130 – Nossa Senhora da Abadia. Uberaba (MG), Brasil. CEP 38025-440. E-mail: dani.moliv@hotmail.com



INTRODUÇÃO

A radiodermatite é caracterizada por reações cutâneas decorrentes da exposição à radiação ionizante¹. Radiodermatites, radiodermes, reações cutâneas induzidas por radiação ou dermatite de radiação são relatadas por 95% dos pacientes com câncer submetidos à radioterapia² e acometem cerca de 80% a 90% dos pacientes submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço³.

Vários fatores podem afetar a toxicidade da pele durante a radioterapia. Os fatores intrínsecos ao paciente são idade, condições da comorbidade, fototipo da pele, fatores genéticos e nutricionais e índice de massa corporal (IMC) determinado pela divisão do peso do indivíduo pelo quadrado da sua altura. Os fatores extrínsecos ao paciente, em especial aqueles relacionados ao tratamento, incluem a dose total, volume, energia e número de frações de radiação, região de tratamento e quimioterapia concomitante⁴.

O nível da lesão cutânea pode variar de leve eritema a complicações graves, como ulceração e necrose, classificadas como agudas ou crônicas. As radiodermatites agudas ocorrem próximo ao período do tratamento e as crônicas podem surgir de cinco a dez anos após o término da radioterapia⁵. Mesmo com o avanço tecnológico dos aparelhos de radioterapia, permitindo que o tecido saudável seja poupado, a pele é obrigatoriamente irradiada, sendo as reações cutâneas ainda inevitáveis na maioria dos tratamentos⁶.

O eritema leve é a primeira alteração da pele encontrada após a exposição à radiação. No entanto, a reação cutânea usualmente acontece de dez a 14 dias após o início do tratamento e pode piorar progressivamente no decorrer das aplicações de radiação⁷. A hiperpigmentação da pele pode ocorrer aproximadamente de duas a três semanas após o início do tratamento, principalmente em pacientes com o grau de melanina elevado, e pode durar por vários meses. A epilação pode acontecer se houver folículos capilares no campo irradiado⁷.

A descamação seca pode surgir após doses mais altas de radiação e é caracterizada por descamação da pele seca e escamosa. A descamação úmida resulta da destruição, e a descamação das camadas dérmicas apresenta-se com drenagem serosa de fluidos e pode ser um efeito muito doloroso ao paciente⁷.

A radiodermatite pode prejudicar a qualidade de vida do paciente, bem como comprometer a eficácia do tratamento, caso haja necessidade de interrupção, enquanto ocorre cicatrização da lesão, postergando o tratamento⁸. A literatura não apresenta, até o momento, um consenso ou padrão universal de cuidados para a prevenção ou tratamento da radiodermatite durante a

radioterapia, e os radio-oncologistas intervêm usando suas próprias experiências clínicas⁵.

Os compostos à base de camomila e calêndula são alguns dos produtos tópicos utilizados para a prevenção da radiodermatite em pacientes submetidos à radioterapia^{4,9}.

A camomila (*Chamomilla recutita*) é uma planta medicinal da família *Asteraceae*, comumente utilizada pela sua atividade antioxidante, antimicrobiana, antidepressiva, anti-inflamatória, antidiarreica, hepatoprotetoras e antidiabéticas. Ela auxilia ainda na angiogênese e no tratamento de diversas lesões cutâneas¹⁰.

Por sua vez, a calêndula (*Calendula officinalis*), também uma planta medicinal pertencente à família *Asteraceae*, é dotada de propriedades antialérgica, antiflogística, antiedematosa, virucida, bactericida, fungistática, antiulcerativa, antisséptica, restauradora da pele, calmante e refrescante¹¹. A sua utilização por via tópica é indicada para ações terapêuticas anti-inflamatórias e cicatrizantes⁹.

Este estudo justifica-se, em especial, pela carência de evidências na literatura científica com o objetivo de avaliar a eficácia de produtos tópicos na prevenção da radiodermatite. Esse é um efeito colateral que pode ser prevenido ou minimizado por meio do acompanhamento dos pacientes por profissionais de enfermagem que: oferecem informações e orientações pertinentes à radioterapia; avaliam a área irradiada e a toxicidade dos tecidos por meio de escalas de avaliação; indicam produtos para tratamento de lesões de acordo com a reação cutânea apresentada; identificam necessidades físicas, psicológicas e socioeconômicas, direcionando o paciente à equipe multiprofissional¹².

Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar o efeito do uso dos cremes de camomila e calêndula na prevenção das radiodermatites em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço (CCP), promovendo um cuidado eficiente e de qualidade, implementando inovações tecnológicas baseadas em evidências.

A hipótese deste estudo é de que ambos os tópicos (camomila e calêndula) têm efeitos positivos e semelhantes entre si na prevenção de radiodermatites.

MÉTODO

Foi desenvolvido um ensaio clínico randomizado duplo-cego. Essa estratégia visa a evitar qualquer interferência consciente ou não nos resultados do ensaio, tanto por parte do participante quanto do pesquisador responsável pelas avaliações, em virtude do desconhecimento do produto tópico utilizado.

O estudo foi registrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), com o protocolo

RBR-98myd6, e averiguado após análise segundo as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).

A pesquisa atendeu à Resolução do Conselho Nacional de Saúde n.º 466/12¹³, que regulamenta as questões éticas de pesquisa no Brasil; teve ciência e autorização institucional do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM) e do Hospital Doutor Hélio Angotti (HHA); e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC-UFTM sob parecer n.º 3.796.696 (CAAE: 2526 1219.0.0000.8667).

Todos os participantes leram, compreenderam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), concordando com a participação voluntária no estudo.

Os participantes da pesquisa foram abordados pelo pesquisador nos serviços de radioterapia do HC/UFTM e do HHA, ambos na cidade de Uberaba, Minas Gerais, Brasil, no período de 27 de fevereiro a 4 de dezembro de 2020.

Os critérios de inclusão foram pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) nas duas instituições, de ambos os sexos, idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de CCP, em tratamento com radioterapia exclusiva ou concomitante com quimioterapia. Foram excluídos os que apresentaram história prévia de radioterapia no mesmo campo de tratamento e relato prévio de reação alérgica na utilização de um dos produtos que foram indicados para uso durante esta pesquisa (camomila ou calêndula).

No primeiro estágio, dois grupos foram formados e selecionados aleatoriamente pelo *software Microsoft Excel*[®]: um receberia o tópico de camomila, e o outro, o tópico de calêndula.

No estágio dois, os participantes foram alocados aleatoriamente em um dos dois grupos (camomila ou calêndula) a partir da amostragem aleatória simples no *software Microsoft Excel*[®], com chance igual de ser alocado para o grupo um ou dois.

Em ambos os estágios, foi considerado o cegamento com vistas a garantir que tanto o participante quanto o pesquisador-avaliador não soubessem qual era o grupo camomila ou calêndula.

Ao ingressar na pesquisa, os participantes receberam um código de identificação de acordo com o grupo que foi selecionado (T1-Camomila e T2-Calêndula). Somente a farmacêutica responsável e o coordenador principal do estudo tinham esse conhecimento, que foi divulgado aos demais membros da equipe do estudo somente após a avaliação final do último participante.

Todos os pacientes atendidos nos dois serviços de radioterapia (HC-UFTM e HHA) e que atendiam aos

critérios de inclusão e nenhum de exclusão, no período retrospectivo de um ano, foram considerados para potencial tamanho amostral. Estimou-se que, para o período do estudo, baseado no histórico dos serviços, cerca de 50 participantes poderiam ser avaliados. Esse número não foi atingido em razão da necessidade de encerramento da coleta de dados de acordo com o cronograma de pesquisa que fazia parte de uma dissertação de Mestrado.

A produção dos tópicos foi realizada em uma farmácia devidamente inscrita no Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) e por uma farmacêutica com devido registro no Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais (CRF-MG). Os extratos glicólicos da camomila e da calêndula foram obtidos de indústrias farmacêuticas devidamente inscritas no CNPJ. O custo de produção dos tópicos foi financiado por recursos próprios do pesquisador.

Não foram consideradas essências para mascarar o cheiro dos cremes, uma vez que poderiam causar alergias e desconfortos como náuseas e vômitos aos participantes. A partir de uma manipulação-piloto, não foi constatada diferença perceptível entre eles quanto ao cheiro. A estabilidade dos cremes produzidos foi de 120 dias após a data de fabricação.

Nesse sentido, os cremes produzidos continham os seguintes componentes:

- creme de camomila = 10%; creme siliconado pH = 5,5; e qsp = 100 gramas;
- creme de calêndula = 10%; creme siliconado pH = 5,5; e qsp = 100 gramas.

Na primeira sessão de radioterapia, a cada cinco sessões e 30 dias após o término da radioterapia, foram levantados e registrados pelo pesquisador-avaliador os dados sobre a história de saúde-doença, características socioeconômicas, demográficas, clínicas, nutricionais, exame clínico da pele e reações adversas decorrentes da radioterapia.

Os participantes da pesquisa receberam, sem custo financeiro, o creme de camomila ou o creme de calêndula por meio do pesquisador. Foram orientados a aplicar uma camada fina do produto por via tópica, na região de tratamento, três vezes ao dia, com as mãos previamente limpas, do primeiro ao último dia das sessões de radioterapia e continuarem com as aplicações por 30 dias após o término da radioterapia.

O desenvolvimento de radiodermatites foi avaliado conforme o grau de toxicidade, de acordo com os critérios do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC)¹⁴, que variam segundo a escala a seguir: 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.

Participantes que desenvolveram alguma graduação de radiodermatite e que necessitaram de tratamento local permaneceram em uso dos produtos (camomila ou calêndula) em regiões de pele íntegra, e foi incluído outro tópico, indicado pelos radio-oncologistas, somente nos locais de descamação seca ou úmida.

Para avaliação da intensidade e o grau da dor relatada pelos participantes na região de tratamento, foi utilizada a escala visual analógica (EVA), que varia de 0 a 10, sendo 0 a ausência total de dor e 10 o nível de dor máxima suportável pelo paciente¹⁵.

Os participantes foram orientados, além do uso do produto tópico (creme de camomila ou calêndula) a não usar loções, cremes, talcos ou álcool na pele do campo de tratamento; utilizar somente o que foi recomendado pelo médico radio-oncologista ou pela equipe de enfermagem. No momento do banho, recomendou-se lavar a pele com água morna e sabonete e secar sem fricção. Foram orientados também a não esfregar, coçar, arranhar ou escovar, bem como barbear a pele irradiada.

O uso de esparadrapo ou curativo adesivo sobre a área da pele demarcada não era recomendado, exceto quando o participante apresentava alguma ulceração na pele que exigisse cobertura secundária. Extremos de calor e frio (bolsa de água quente ou gelo) e exposição solar sobre a área da pele irradiada deveriam ser evitados.

Os dados coletados foram submetidos a uma análise descritiva a partir de frequências absolutas e percentuais. A comparação entre os grupos foi realizada a partir do teste qui-quadrado (*Pearson* e/ou *Yates*) para as variáveis categóricas e do teste *t-student* para as variáveis numéricas.

O nível das lesões de acordo com a avaliação RTOG, desfecho principal do estudo, foi analisado entre os grupos e entre as oito avaliações durante a radioterapia e a avaliação 30 dias após o final do tratamento, a partir de uma análise de variância para medidas repetidas e do teste de Tukey para comparações dois a dois^{16,17}. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 20.0.0, adotando um nível de significância de 5% ($p=0,05$).

RESULTADOS

Foram incluídos no ensaio clínico 36 participantes distribuídos aleatoriamente, 20 no grupo camomila e 16 no grupo calêndula. Em virtude das perdas e das exclusões durante o estudo, o nível das lesões de acordo com a avaliação RTOG foi analisado na amostra final de 23 participantes, 12 do grupo camomila e 11 do

grupo calêndula, conforme demonstrado no fluxograma CONSORT na Figura 1.

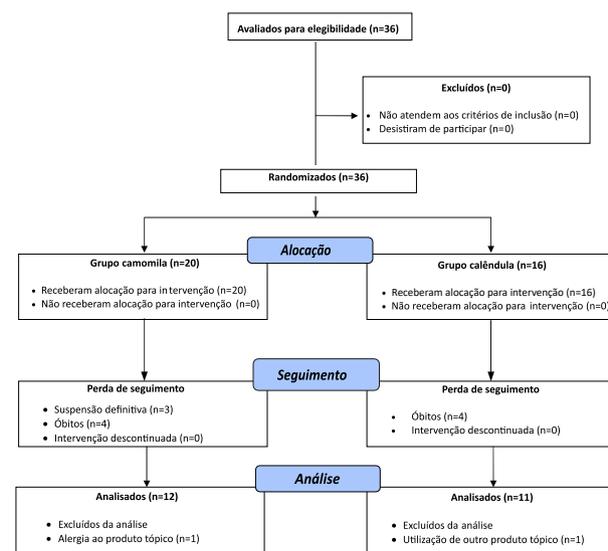


Figura 1. Fluxograma CONSORT de seleção e recrutamento dos participantes

As características sociodemográficas, epidemiológicas e clínicas dos participantes apresentaram-se estatisticamente semelhantes entre os grupos (camomila e calêndula), demonstrando que estes são comparáveis.

Quanto às características sociodemográficas e epidemiológicas, observou-se que 25 foram atendidos no HHA (69,4%), 25 eram do sexo masculino (69,4%), 21 possuíam pele cor parda (58,3%), 23 tinham o ensino fundamental incompleto (63,9%), 26 possuíam renda familiar entre um e dois salários-mínimos (72,2%); 23 eram aposentados (59,0%); 17 eram casados (47,2%); 14 tinham idade entre 60 e 69 anos (38,9%); 10 apresentavam IMC entre 18,5 a 24,9 kg/m² (34,5%); 23 pararam de fumar (63,9%); 30 foram tabagistas por mais de 20 anos (88,2%); 25 deixaram de fazer uso de bebida alcoólica (69,4%); 28 ingeriram bebida alcoólica por mais de 20 anos (87,5%).

Em relação às características clínicas, 12 tinham câncer de laringe (32,4%); 19 encontravam-se em estadiamento IV (52,8%); 29 realizaram radioterapia concomitante com quimioterapia (80,6%).

O grau de radiodermatites agudas de acordo com a escala da RTOG aferido a cada avaliação, para os participantes em seguimento, em ambos os grupos durante a radioterapia, está resumido na Tabela 1. Observa-se o menor grau de lesão, nos dois grupos, referente a eritema leve, epilação e/ou descamação seca (RTOG=1) em todas as avaliações, enquanto o maior grau de lesão referente à descamação úmida confluyente e/ou edema importante (RTOG=3) foi observado no grupo camomila na quinta

Tabela 1. Resumo descritivo da graduação da toxicidade (RTOG) da pele dos participantes em seguimento em cada avaliação

Avaliação	RTOG									
	N	Camomila				Calêndula				
		Mínimo	Média	Máximo	DP	N	Mínimo	Média	Máximo	DP
I	20	1,0	1,0	1,0	0,0	16	1,0	1,0	1,0	0,0
II	19	1,0	1,0	1,0	0,0	15	1,0	1,1	2,0	0,3
III	17	1,0	1,0	1,0	0,0	15	1,0	1,1	2,0	0,4
IV	16	1,0	1,3	2,0	0,5	14	1,0	1,3	2,0	0,5
V	15	1,0	1,9	3,0	0,5	14	1,0	1,4	2,0	0,5
VI	14	1,0	2,1	3,0	0,6	12	1,0	2,2	3,0	0,6
VII	11	1,0	1,8	2,0	0,4	11	1,0	2,2	3,0	0,6
VIII	10	1,0	1,4	2,0	0,5	9	1,0	1,7	3,0	0,7
30 dias*	12	1,0	1,1	2,0	0,3	11	1,0	1,1	2,0	0,3

Legendas: RTOG = *Radiation Therapy Oncology Group*; DP = Desvio-padrão.

(*) 30 dias após o término da radioterapia.

avaliação, permanecendo até a sexta, e, no grupo calêndula, pela primeira vez na sexta avaliação, permanecendo até a oitava (Tabela 1).

Na comparação do grau de radiodermatite entre os grupos (camomila e calêndula) em função das avaliações, consideraram-se somente os participantes que realizaram todas as avaliações da pele, da primeira até 30 dias após o término da radioterapia, totalizando 12 participantes no grupo camomila e 11 no grupo calêndula. Nesta análise, percebe-se que, em ambos os grupos, os participantes apresentaram algum grau de radiodermatite ($1 \leq \text{RTOG} \leq 3$). O grau médio do RTOG apresentou pico na sexta avaliação, mostrando-se significativamente igual entre os grupos em todas as avaliações ($p > 0,05$),

da primeira até 30 dias após o término da radioterapia (Tabela 2).

Houve participantes que apresentaram algum grau de radiodermatite com indicação de uso de outro produto tópico para tratamento. Nesses casos, foram aplicados somente na área de lesão ou descamação, mantendo o uso do creme de camomila ou calêndula no restante da pele íntegra. No grupo camomila, os participantes iniciaram o uso de outro produto tópico a partir da quinta avaliação (2; 14,3%), enquanto no grupo calêndula iniciaram a partir da segunda avaliação (1; 6,7%). A maior ocorrência de participantes que utilizaram outro produto tópico no grupo camomila foi na sexta avaliação (3; 23,1%) e, no calêndula, na sétima avaliação (6; 50,0%).

Tabela 2. Resumo descritivo e comparativo da graduação da toxicidade (RTOG) da pele dos participantes em cada avaliação (n=23)

Avaliação	RTOG					
	Grupo camomila (n=12)		Grupo calêndula (n=11)		p-valor*	
	Média	DP	Média	DP		
I	-	-	-	-	-	
II	1,00	0,00	1,12	0,35	1,000	
III	1,00	0,00	1,12	0,35	1,000	
IV	1,40	0,51	1,25	0,46	0,999	
V	1,80	0,42	1,62	0,51	0,999	
VI	2,10	0,73	2,37	0,51	0,998	
VII	1,80	0,42	2,12	0,64	0,991	
VIII	1,40	0,51	1,62	0,74	0,999	
30 dias**	1,10	0,31	1,00	0,00	1,000	

Legendas: RTOG = *Radiation Therapy Oncology Group*; DP = Desvio-padrão.

(*) Anova-F com medidas repetidas seguida de teste Tukey.

(**) 30 dias após o término da radioterapia.

Como desfecho secundário, foi avaliada a dor na região de tratamento a partir da EVA para os participantes em seguimento em cada uma das avaliações. Houve uma variação de zero (ausência de dor) a dez (intensidade máxima de dor) em ambos os grupos. Considerando somente os participantes que realizaram todas as aferições de dor ao longo das avaliações em cada grupo, totalizando 12 participantes no grupo camomila e 11 no grupo calêndula, não evidenciando diferenças significativas nos níveis médios do escore de dor entre os grupos em todas as avaliações ($p>0,05$).

No grupo camomila, o grau médio da dor teve seu pico na terceira e oitava avaliações (4,6; 4,3; respectivamente) e no grupo calêndula na quarta e oitava avaliações (4,5; 4,5; respectivamente), conforme mostra a Tabela 3.

DISCUSSÃO

Em estudo exploratório realizado no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), 99,6% dos pacientes apresentaram algum grau de radiodermatite: 64,7% desenvolveram o grau 1; 23,4%, o grau 2; e 11,4%, o grau 3. Apenas um (0,6%) paciente não apresentou radiodermatite durante a radioterapia¹².

Destaca-se que, em pacientes com CCP, é comum o desenvolvimento de radiodermatite, podendo ocorrer em aproximadamente 80-90% dessa população, pelo fato de a pele dessa região ser mais sensível, ter presença de pregas que proporcionam umidade e fricção sucessivas, ocasionando sua maior fragilidade³.

Os pacientes com CCP podem ficar expostos a uma condição extremamente agressiva, debilitante, associada

a dores, perda de peso e podem ter sua imagem corporal alterada, mesmo que por um período de tempo, sendo a radiodermatite¹⁸ um dos motivos dessa condição. Esta pode ser minimizada por meio de orientações sobre os cuidados com a pele, acompanhamento semanal da área irradiada dos pacientes, solução tópica a ser utilizada durante a radioterapia, intervindo precocemente em qualquer tipo de lesão que venha a desenvolver¹¹.

Tanto a camomila quanto a calêndula são duas plantas de usos medicinais que se mostram eficientes não somente em lesões de pele, como também em outras doenças, sendo utilizadas por diversas indicações¹⁹⁻²³.

No presente estudo, em ambos os grupos (camomila e calêndula), observou-se, em todas as avaliações, exceto na primeira, que houve, no primeiro dia de tratamento radioterápico, algum grau de radiodermatite, desde um eritema leve, epilação e/ou descamação seca (RTOG=1) até descamação úmida confluyente e/ou edema importante (RTOG=3), sendo esse grau máximo observado no grupo camomila na quinta avaliação, permanecendo até a sexta, e no grupo calêndula foi identificado pela primeira vez na sexta, permanecendo até a oitava avaliação. Não houve diferença significativa do grau de radiodermatite entre os grupos, porém o maior escore médio de radiodermatite (RTOG), em ambos os grupos, foi na sexta avaliação, com 2,10 (EP=0,21) no grupo camomila (10% de creme de camomila; creme siliconado PH=5,5 e qsp=100 gramas) e 2,37 (EP=0,23) no grupo calêndula (10% de creme de calêndula; creme siliconado PH=5,5 e qsp=100 gramas). No grupo camomila, os participantes iniciaram uso de outra cobertura para tratamento de lesões a partir da quinta avaliação; já no grupo calêndula, iniciaram a partir

Tabela 3. Resumo descritivo e comparativo de queixa de dor na região de tratamento (EVA), dos participantes em seguimento, de acordo com o grupo e avaliação (n=23)

Avaliação	DOR				p-valor*
	Camomila (n=12)		Calêndula (n=11)		
	Média	EP	Média	EP	
I	3,20	0,99	3,75	1,10	-
II	3,20	0,89	3,37	1,00	1,000
III	4,60	0,95	3,75	1,06	1,000
IV	4,20	0,89	4,50	0,99	1,000
V	2,80	0,94	4,00	1,05	1,000
VI	2,20	0,97	4,00	1,08	1,000
VII	2,80	1,13	3,62	1,26	1,000
VIII	4,30	1,04	4,50	1,17	1,000
30 dias**	2,70	1,07	3,00	1,20	1,000

Legenda: EVA = Escala visual analógica; EP = Erro padrão.

(*) Anova-F com medidas repetidas seguida de teste Tukey.

(**) 30 dias após o término da radioterapia.

da segunda avaliação. Ressalta-se que nenhum participante desenvolveu ulceração, hemorragia e/ou necrose, o maior grau de radiodermatite (RTOG=4).

Em ensaio clínico randomizado¹, constatou-se que o gel de camomila contendo 8,35% foi seguro quando comparado às concentrações de 2,5% e 5,0%, para prevenção de radiodermatite em pacientes que receberam radioterapia para CCP, e concentrações maiores de camomila explicaram atraso no desenvolvimento do eritema. Além disso, comparando o grupo de pacientes que utilizaram camomila com o grupo dos que utilizaram ureia, percebeu-se, nos dois, que o início do desenvolvimento de radiodermatite (RTOG=1) se deu no final da primeira semana da radioterapia, e todos apresentaram o grau 1 no final do estudo, não sendo observadas radiodermatites de graus 3 e 4 entre os participantes¹.

Em ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com 51 pacientes com CCP em tratamento radioterápico⁹, a calêndula apresentou melhor resposta terapêutica do que os ácidos graxos essenciais na prevenção e tratamento da radiodermatite. Na prevenção e no tratamento das radiodermatites, a calêndula tem sido amplamente aplicada e recomendada¹¹. Os seus extratos alcóolicos e oleosos apresentam propriedades anti-inflamatórias e ação antibacteriana, angiogênica e fibroblástica, sendo utilizados também no tratamento de vários outros tipos de lesões de pele, como em hematomas, queimaduras, úlceras de perna, assim como na inflamação das membranas mucosas da boca, garganta e vagina²¹.

Em uma revisão sistemática⁴, que comparou efeitos dos tópicos farmacológicos com os não farmacológicos na radiodermatite, verificou-se que não ocorreram diferenças entre eles. Como tópicos farmacológicos, foram utilizados trolamina, *Aloe vera*, alantoína, líquido de Lianbai, sucralfato, Na-sucrose octasulfato, azeite, ácido hialurônico e dexpanthenol. Já os controles tópicos não farmacológicos incluíram cuidados usuais e rotinas da instituição, creme aquoso, sabonete neutro, gel térmico de água e placebo. Mesmo com a variedade de intervenções avaliadas, os resultados encontrados não sugeriram evidências que indicassem benefícios no uso de qualquer uma das intervenções preventivas para a radiodermatite aguda.

Contudo, apesar de algumas coberturas terem sido estudadas e evidenciadas^{24,25}, ainda não há, na literatura científica, um consenso ou padrão universal de cuidados para a prevenção ou tratamento da radiodermatite durante a radioterapia; diversas coberturas têm sido utilizadas em estudos clínicos a fim de identificarem possíveis tópicos para auxiliarem na prática clínica.

Quando ocorre o desenvolvimento de descamação seca ou úmida, as principais medidas visam a manter a pele seca e limpa, protegida de infecção e abordar o controle da

dor. Alguns dos curativos mais utilizados com frequência incluem curativos de hidrocoloide ou hidrogel e pomadas à base de prata, que fornecem proteção de barreira, um efeito calmante e refrescante que melhora o desconforto²⁶.

Assim, o tratamento de cada grau de radiodermatite requer uma avaliação criteriosa tanto da equipe de enfermagem quanto do médico radio-oncologista, visando ao controle da dor da área irradiada, à prevenção de infecção e evitando futuras interrupções do tratamento e prejuízos ao paciente¹².

As toxicidades cutâneas, quando se tornam graves, podem ser motivo de interrupção do tratamento radioterápico. Quando ocorre uma semana ou mais de interrupção, o prognóstico do paciente pode ficar prejudicado, como também o controle local e a sobrevivência. Portanto, faz-se necessário tentar adiar as radiodermatites a partir do grau 2, para evitar as interrupções da radioterapia relacionada às toxicidades²⁷.

É comum a queixa de dor na região do tratamento em algum momento durante o tratamento de radioterapia²⁸.

A dor impacta negativamente na qualidade de vida do paciente oncológico, principalmente daqueles com progressão da doença. A dor oncológica pode trazer, além de manifestações físicas, efeitos psicossociais negativos²⁹. Cerca de 70% dos pacientes com câncer relatam dor, e pacientes com CCP podem apresentar maior prevalência de dor³⁰. Nesse sentido, a avaliação individualizada abrangendo anamnese e exame físico é importante para a indicação efetiva do melhor tratamento, proporcionando alívio e conforto ao paciente oncológico²⁹.

No atual estudo, foi observada, no que diz respeito à EVA, uma variação de zero (ausência de dor) a dez (intensidade máxima de dor) em ambos os grupos (camomila e calêndula). No grupo camomila, o grau médio da dor teve seu pico na terceira e oitava avaliações (4,6; 4,3, respectivamente) e, no grupo calêndula, na quarta e oitava avaliações (4,5; 4,5, respectivamente), sem diferença significativa entre eles ($p > 0,05$). É importante ressaltar que a dor relatada foi específica da região de tratamento radioterápico, independentemente do tópico utilizado, contudo, pode dever-se também ao contexto da doença, uma vez que a radioterapia é um tratamento realizado na região anatômica do tumor.

O número de participantes no estudo foi limitado pela série histórica de atendimento nas duas instituições envolvidas, em que foram considerados todos os que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão e que aceitaram voluntariamente participar. Houve perdas de seguimento e óbitos inerentes ao risco de perdas de um tratamento oncológico. Não foi realizada a avaliação de outras queixas autorreferidas pelos participantes, assim como também não foram avaliadas alterações de

autoimagem. Os custos da produção dos tópicos, bem como a limitação de tempo para continuidade do estudo em face da estrutura de atendimentos dos serviços, foram alguns dos pontos que limitaram aumentar o tamanho da amostra, diversificar os tipos de soluções e testar diferentes concentrações.

Um aspecto positivo deste estudo trata-se da abordagem metodológica rigorosa a partir do ensaio clínico randomizado e duplo-cego, evitando qualquer interferência consciente ou não nos resultados do ensaio que possa ocorrer.

A condução de estudo multicêntrico, envolvendo vários serviços de outros Estados e Regiões do país, assim como a captação de recursos financeiros suficientes, pode ser uma alternativa para continuidade dos estudos com vistas a avaliar o desempenho de produtos tópicos na prevenção de radiodermatites. Essa alternativa pode ser aplicada não somente em pacientes com CCP, mas também em outros sítios de tratamento, abrangendo vários tópicos de diferentes custos, visto que, até o momento, não há um protocolo padrão validado, deixando a decisão baseada nas experiências da equipe de radio-oncologia.

CONCLUSÃO

A radiodermatite é um efeito colateral da radioterapia. Foi observada em todos os participantes, de ambos os grupos (camomila e calêndula), durante o tratamento radioterápico, a presença de algum grau de radiodermatite, desde o mais leve como eritema leve, epilação e/ou descamação seca (RTOG=1) até a descamação úmida confluyente e/ou edema importante (RTOG=3). Tanto no grupo camomila quanto no calêndula, a pele dos participantes não permaneceu íntegra, no entanto, os tópicos utilizados foram capazes de evitar ulceração, hemorragia e/ou necrose (RTOG=4).

Apesar de a ocorrência do grau mais elevado de radiodermatite (RTOG=3) no grupo calêndula ser evidenciada na sexta avaliação, e o mesmo grau (RTOG=3) no grupo camomila ser notado na quinta avaliação, foi constatada semelhança estatística na efetividade do uso dos dois tópicos.

Outros estudos primários, envolvendo variações de cobertura, participantes de outras Regiões do país, bem como captação de recursos financeiros suficientes, são alguns dos aspectos necessários para investigar a efetividade de coberturas tópicas na prevenção de radiodermatites em pacientes submetidos à radioterapia.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e

interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira EB, Ciol MA, Meneses AG, et al. Chamomile gel versus urea cream to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: results from a preliminary clinical trial. *Integr Cancer Ther.* 2020;19:1534735420962174. doi: <https://doi.org/10.1177/1534735420962174>
2. Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: a review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):558-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.047>
3. Häfner MF, Fetzner L, Hassel JC, et al. Prophylaxis of acute radiation dermatitis with an innovative FDA-approved two-step skin care system in a patient with head and neck cancer undergoing a platin-based radiochemotherapy: a case report and review of the literature. *Dermatology.* 2013;227(2):171-4. doi: <https://doi.org/10.1159/000353974>
4. Ferreira EB, Vasques CI, Gadia R, et al. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2017;25(3):1001-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3521-7>
5. Seité S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017;9:551-7. doi: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S149752>
6. Singh M, Alavi A, Wong R, et al. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(3):277-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0186-4>
7. Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017;9:313-23. doi: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S109763>
8. Bolton L. Acute radiation therapy-related dermatitis. *Wounds.* 2020;32(2):66-8. Cited in: PubMed; PMID 32155122.
9. Schneider F, Danski MTR, Vayego SA. Usage of calendula officinalis in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled

- clinical trial. *Rev Esc Enferm USP*. 2015;49(2):221-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S0080-623420150000200006>
10. Miraj S, Alesaeidi S. A systematic review study of therapeutic effects of *Matricaria recuita chamomile* (chamomile). *Electron Physician*. 2016;8(9):3024-31. doi: <https://doi.org/10.19082/3024>
 11. Simões FV, Santos VO, Silva RN, et al. Effectiveness of skin protectors and calendula officinalis for prevention and treatment of radiodermatitis: an integrative review. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(Suppl 5):e20190815. doi: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0815>
 12. Cardozo AS, Simões FV, Santos VO, et al. Severe radiodermatitis and risk factors associated in head and neck cancer patients. *Texto Contexto Enferm*. 2020;29:e20180343. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2018-0343>
 13. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2013 jun 13; Seção 1:59.
 14. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-6. doi: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
 15. Oliveira DSS, Roque VA, Maia LFS. A dor do paciente oncológico: as principais escalas de mensuração. *Recien*. 2019;9(26):40-59. doi: <https://doi.org/10.24276/rrecien2358-3088.2019.9.26.40-59>
 16. Iniesta IF. ANOVA con medidas repetidas [trabajar en Internet]. Espanha: Universidad de Valladolid, Facultad de Ciencias; 2019 [acceso 2021 abr 29]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/232122837.pdf>
 17. Giolo SR. Introdução à análise de dados categóricos com aplicações. São Paulo: Blucher; 2017.
 18. Pirola WE, Paiva BS, Barroso EM, et al. Translation and cultural adaptation of the Shame and Stigma Scale (SSS) into Portuguese (Brazil) to evaluate patients with head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(6):697-704. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.10.005>
 19. Bosak Z, Irvani M, Moghimipour E, et al. Evaluation of the influence of chamomile vaginal gel on dyspareunia and sexual satisfaction in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed*. 2020;10(5):481-91. Cited in: PubMed; PMID 32995326.
 20. Aradmehr M, Azhari S, Ahmadi S, et al. The effect of chamomile cream on episiotomy pain in primiparous women: a randomized clinical trial. *J Caring Sci*. 2017;6(1):19-28. doi: <https://doi.org/10.15171/jcs.2017.003>
 21. Chanaj-Kaczmarek J, Paczkowska M, Osmalek T, et al. Hydrogel delivery system containing calendulae flos lyophilized extract with chitosan as a supporting strategy for wound healing applications. *Pharmaceutics*. 2020;12(7):634. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070634>
 22. Cruceriu D, Balacescu O, Rakosy E. Calendula officinalis: potential roles in cancer treatment and palliative care. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(4):1068-78. doi: <https://doi.org/10.1177/1534735418803766>
 23. Kodiyan J, Amber KT. A review of the use of topical calendula in the prevention and treatment of radiotherapy-induced skin reactions. *Antioxidants (Basel)*. 2015;4(2):293-303. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox4020293>
 24. Chan RJ, Blades R, Jones L, et al. A single-blind, randomised controlled trial of StrataXRT® - A silicone-based film-forming gel dressing for prophylaxis and management of radiation dermatitis in patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2019;139:72-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.07.014>
 25. Rao S, Hegde SK, Baliga-Rao MP, et al. An aloe vera-based cosmeceutical cream delays and mitigates ionizing radiation-induced dermatitis in head and neck cancer patients undergoing curative radiotherapy: a clinical study. *Medicines (Basel)*. 2017;4(3):44. doi: <https://doi.org/10.3390/medicines4030044>
 26. Leventhal J, Young MR. Radiation dermatitis: recognition, prevention, and management. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(12):885-7,894-9. Cited in: PubMed; PMID 29297172.
 27. Rades D, Narvaez CA, Doemer C, et al. Radiotherapy-related skin toxicity (RAREST-02): a randomized trial testing the effect of a mobile application reminding head-and-neck cancer patients to perform skin care (reminder app) on radiation dermatitis. *Trials*. 2020;21(1):424. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04307-0>
 28. Liao Y, Feng G, Dai T, et al. Randomized, self-controlled, prospective assessment of the efficacy of mometasone furoate local application in reducing acute radiation dermatitis in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(52):e18230. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018230>
 29. Gress KL, Charipova K, Kaye AD, et al. An overview of current recommendations and options for the management of cancer pain: a comprehensive review. *Oncol Ther*. 2020;8(2):251-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s40487-020-00128-y>

30. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(6):1070-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>

Recebido em 6/5/2021
Aprovado em 1/6/2021