

# Radiodermatites: Análise dos Fatores Preditivos em Pacientes com Câncer de Mama

<http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n1.275>

*Radiodermatitis: Analysis of Predictive Factors in Breast Cancer Patients*

Radiodermatitis: Análise de Factores Predictivos en Pacientes con Cáncer de Mama

Cássia Cardoso Costa<sup>1</sup>; Jorge Soares Lyra<sup>2</sup>; Ricardo Akiyoshi Nakamura<sup>3</sup>; Carine Medeiros de Sousa<sup>4</sup>

## Resumo

**Introdução:** A radioterapia é uma das modalidades terapêuticas de escolha para os tratamentos adjuvante e neoadjuvante, em pacientes com câncer de mama. Tal modalidade provoca reação de pele dolorosa conhecida como radiodermatite. **Objetivo:** Avaliar os fatores associados com o aparecimento de radiodermite após radioterapia e a sua associação com o maior grau de toxicidade nesses pacientes. **Método:** Estudo retrospectivo, com 117 pacientes com de câncer de mama submetidos à radioterapia conformacional 3D, entre 2016 a 2018, em doses variáveis. Dados pessoais foram coletados a partir de prontuário, e o grau de radiodermite estabelecido segundo os critérios do grupo de oncologia radioterápica. O total de 15 potenciais preditivos foram elencados e analisados por estatísticas univariada e multivariada. **Resultados:** A população do estudo apresentou uma média de 50 anos, 47% relataram alguma comorbidade, 59,83% realizaram cirurgia radical e 81,19% desenvolveram radiodermite. Observou-se, em análise multivariada, associação do desenvolvimento de radiodermite com maiores doses da radiação ( $p=0,011$ ) e com uso de bólus diário ( $p=0,009$ ). **Conclusão:** As principais variáveis que culminaram em maiores graus de radiodermite foram a dose da radiação e o uso de bólus diário. Categorizando os fatores preditivos, identificam-se o paciente com maior risco de lesões graves e a possibilidade da criação de protocolos mais eficazes na prevenção das radiodermatites. **Palavras-chave:** Radiodermatite; Neoplasias da Mama; Toxicidade Aguda; Radioterapia

## Abstract

**Introduction:** Radiotherapy is one of the therapeutic modalities chosen for adjuvant and neoadjuvant treatment in patients with breast cancer. This modality causes a painful skin reaction known as radiodermatitis. **Objective:** To evaluate the factors related with the appearance of radiodermatitis after radiotherapy and their relationship with the highest degree of toxicity in patients with breast cancer. **Method:** Retrospective study, with 117 patients with breast cancer submitted to 3D conformational radiotherapy between 2016 and 2018, at variable doses. Personal data were collected from medical records, and the degree of radiodermatitis established according to the criteria of the Radiation Oncology Group. The total of 15 predictive factors in potential were listed and later analyzed by univariate and multivariate statistics. **Results:** The study population presented an average of 50 years, 47% reported some comorbidities, 59.83% underwent radical surgery and 81.19% developed radiodermatitis. In a multivariate analysis, there was an association between development of radiodermatitis and higher doses of radiation ( $p=0.011$ ) and daily bolus use ( $p=0.009$ ). **Conclusion:** The main elements that culminated in higher degrees of radiodermatitis were the dose of radiation and the use of daily bolus. By categorizing the predictive factors, we can identify the patient with the highest risk of severe skin lesions and enables the creation of more effective protocols for the prevention of radiodermatitis.

**Key words:** Radiodermatitis; Breast Neoplasms; Acute Toxicity; Radiotherapy.

## Resumen

**Introducción:** La radioterapia es una modalidad terapéutica para tratamiento adyuvante y neoadyuvante, en pacientes con cáncer de mama. Tal modalidad provoca reacción de piel dolorosa conocida como radiodermatitis. **Objetivo:** Evaluar factores conexos con la aparición de radiodermatitis tras la radioterapia y su asociación con el mayor grado de toxicidad. **Método:** Estudio retrospectivo, con 117 pacientes con cáncer de mama sometidos a la Radioterapia Conformacional 3D entre 2016 a 2018. Los datos personales fueron recolectados a partir de prontuario, así como el grado de radiodermatitis establecido según los criterios del grupo de oncología radioterápica. El total de 15 potencial predictivos fueron enumerados y posteriormente analizados por estadística univariada y multivariada. **Resultados:** La población del estudio presentó un promedio de 50 años, el 47% informó de algunas comorbilidades, el 59,83% se sometió a cirugía radical y el 81,19% desarrolló radiodermatitis. En un análisis multivariado, hubo una asociación entre el desarrollo de radiodermatitis y dosis más altas de radiación ( $p=0.011$ ) y el uso diario de bolos ( $p=0.009$ ). **Conclusión:** Las principales variables que culminaron en mayores grados de radiodermatitis fueron la dosis de radiación y el uso de bolos diarios. Al categorizar los factores predictivos, podemos identificar al paciente con el mayor riesgo de lesiones cutáneas graves y permitir la creación de protocolos más efectivos para la prevención de la radiodermatitis.

**Palabras clave:** Radiodermatitis; Neoplasias de la Mama; Toxicidad Aguda; Radioterapia.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Imperatriz (MA), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-9030-0351>

<sup>2</sup> UFMA, Imperatriz (MA), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-7400-829X>

<sup>3</sup> UFMA, Imperatriz (MA), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-5088-9045>

<sup>4</sup> UFMA, Imperatriz (MA), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-9142-6423>

**Endereço para correspondência:** Cássia Cardoso Costa. Rua XV de novembro, 20, apto. 302 bloco A - Imperatriz (MA), Brasil. CEP 65900-040. E-mail: [cassia.c.costa@hotmail.com](mailto:cassia.c.costa@hotmail.com)



## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais frequente no mundo e a mais comum entre as mulheres. A estimativa mundial aponta uma incidência de 1,7 milhões e, no Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), no biênio 2018-2019, ocorrerão cerca de 600 mil casos novos de câncer, sendo 60 mil primários de mama<sup>1</sup>.

Entre as opções terapêuticas para o tratamento do câncer de mama, a radioterapia pode ser utilizada com finalidade pós-operatória/pós-quimioterápica (adjuvante) para destruir células remanescentes e reduzir recidiva local/regional, ou de forma pré-operatória (neoadjuvante) antecedendo à principal modalidade de tratamento, para reduzir tumor e facilitar o procedimento operatório<sup>2</sup>.

Tal modalidade terapêutica provoca, frequentemente, toxicidade cutânea mais conhecida como radiodermatite. Essas dermatites são lesões definidas como um conjunto de reações cutâneas decorrentes da destruição de células basais da epiderme, provocadas por exposição à radiação ionizante necessária para eficácia da radioterapia<sup>3</sup>. A radiodermatite aguda inicia-se por volta da terceira semana de tratamento, podendo ocorrer tardiamente após 90 dias do início do tratamento e, apesar dos esforços para minimizar a dose total de radiação, cerca de 80-90% dos pacientes em tratamento radioterápico irão desenvolvê-las em algum grau, porém avalia-se que somente 10-15% em graus mais avançados (descamação úmida e ulceração)<sup>4,5</sup>.

Vale ressaltar que as reações de toxicidade na pele são dolorosas, ocorrem tipicamente em regiões de dobra como axilas, abaixo das mamas, e cursam com eritema, hiperpigmentação, descamação seca e úmida, sendo a última caracterizada por exposição da derme, com exsudato, ulceração e até mesmo necrose<sup>6</sup>. A cicatrização é prejudicada, ainda mais, pela inibição do tecido normal de granulação, fibrogênese e angiogênese. O linfedema é outra complicação associada à radioterapia, presente em 25% dos pacientes, que causa dor, tensão e aumento do volume no membro superior acometido. Portanto, são feridas complexas, associadas à redução da qualidade de vida dos pacientes em radioterapia, podendo levar a infecções sistêmicas e cicatrizes permanentes<sup>3,7,8</sup>.

No intuito de avaliar a intensidade e facilitar o estabelecimento de protocolos de prevenção e tratamento das radiodermatites, o grupo de radioterapia e oncologia – *radiation therapy oncology group* (RTOG) desenvolveu o critério de score para morbidade aguda por radiação – *acute radiation morbidity scoring criteria* – e classificar os efeitos da radioterapia, o qual identifica graus 0 (sem reação); 1 (eritema leve, descamação seca, epilação, sudorese diminuída); 2 (eritema moderado, brilhante, dermatite exsudativa em placas e edema moderado); 3 (dermatite exsudativa além das pregas cutâneas, edema

intenso); e 4 (ulceração, hemorragia, necrose). O score do RTOG é empregado extensivamente há mais de 25 anos e é aceito e reconhecido pelas comunidades médicas, sendo o mais utilizado<sup>3</sup>.

Diversos estudos randomizados evidenciaram variáveis associadas com o risco e a severidade das radiodermatites, atribuindo-os a aspectos relacionados à radiação, como a dose total, esquema de fracionamento, energia de radiação (tipo de equipamento), uso de bólus (material maleável que aumenta a dose na superfície de entrada do campo), homogeneidade da dose, volume irradiado e radiosensibilidade do tecido envolvido<sup>5</sup>.

Acredita-se, ainda, que aspectos inerentes ao paciente como idade, tabagismo, etilismo, estado nutricional, doenças crônicas preexistentes, e tratamento antineoplásico concomitante podem interferir nas reações de pele, por causa da alteração do processo de cicatrização. O tamanho da mama, o estadiamento do câncer, de acordo com a Classificação de Tumores Malignos (TNM), e as áreas adjacentes irradiadas (axila e pregas cutâneas) são componentes importantes para a maior reação da pele, pois interferem na quantidade de dose que deve ser empregada. A mama grande, em teoria, recebe maior dose na pele para garantir penetração nos tecidos e estruturas mais profundas<sup>6</sup>.

Quanto ao manejo da radiodermite, ainda existem controvérsias no que diz respeito à finalidade de prevenção da reação de pele, alívio dos sintomas ou tratamento em diversos produtos estudados. Há recomendações sobre uso de chá de camomila, loção à base de ácidos graxos essenciais ou ácidos graxos insaturados, placa de hidrocoide, *Aloe vera* e a *Calendula officinalis* (fitoterápicos). A tecnologia de luz como a biofotomodulação tem se tornado um método seguro e eficaz por aumentar a cicatrização de feridas, regeneração de tecidos, alívio da dor e da inflamação. Contudo, não existe consenso para o melhor tratamento ou forma de prevenção, nem mesmo um protocolo padronizado para as instituições, encontrando-se poucos modelos e sem comprovação de sua eficácia na literatura<sup>5</sup>.

O controle dessa afecção continua a ser um esforço multidisciplinar de extrema importância que se concentra na identificação de pacientes de maior risco, classificação da radiodermite, técnicas de preservação da pele e controle de feridas estabelecidas que, quando mal geridas, podem resultar em suspensão temporária da radioterapia e risco de prejuízo no sucesso terapêutico, o que implica também em impacto econômico e na sobrevida. Há uma necessidade em difundir esse tema em âmbito nacional, visto que a maioria dos estudos nessa área é internacional, e possui conclusões divergentes, análises subjetivas até mesmo em dados objetivos (como o tamanho da mama), e também porque o conhecimento dessa ocorrência pode determinar em políticas e protocolos à prática clínica e controle dessa radiotoxicidade<sup>9</sup>.

Nessa perspectiva, o presente estudo avalia, de forma objetiva, as variáveis possivelmente associadas com o aparecimento e com a gravidade das lesões dermatológicas agudas pós-radioterapia nos pacientes com câncer de mama localizados em serviço especializado em Oncologia, a fim de incentivar a elaboração de estudos que validem a comprovação dos benefícios das medidas preventivas e terapêuticas existentes, bem como a criação de novas ações de prevenção e um protocolo profilático padronizado para os centros de radioterapia, colaborando para um tratamento oncológico mais satisfatório.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo observacional analítico de caráter retrospectivo com abordagem quantitativa, no qual foram incluídos um total de 117 pacientes diagnosticados com câncer de mama, que fizeram tratamento radioterápico em serviço de referência em oncologia com atendimento público e privado. No processo, foram incluídos todos os pacientes com tratamento radioterápico para câncer de mama, no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2018, em qualquer estágio clínico e que tiveram relatório de alta comprovando finalização da radioterapia. Foram excluídos do estudo os pacientes que tinham o tratamento incompleto ou que fizeram apenas radioterapia paliativa (alguns casos de metástase e/ou radioterapia anti-hemorrágica), pois a dose da radiação é muito inferior à radioterapia terapêutica. Partiu-se de uma população de 787 casos de câncer registrados no período supracitado; em seguida, foram selecionados 130 casos referentes ao CID 10 C50 (câncer de mama), e excluídos 13 prontuários conforme os critérios citados, totalizando 117 pacientes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, sob o número de parecer 2474576.

Os prontuários continham a identificação do paciente, questionário de hábitos de vida e tratamentos prévios, laudo médico com estadiamento do câncer, ficha da radioterapia, relatórios semanais e de alta do tratamento. Os fatores avaliados foram escolhidos após reunião com médicos do estabelecimento, baseando-se na experiência do serviço, somado ao que se tem na literatura, demonstrando relação com alterações da integridade da pele e no processo de cicatrização, e que poderiam interferir no grau de toxicidade, sendo esses fatores relacionados ao paciente (idade, hábitos de vida, comorbidades, tamanho da mama e estadiamento do câncer) e ao tratamento oncológico (quimioterapia, hormonioterapia, e radioterapia prévia, história de cirurgia prévia, tipo de cirurgia, dose da radiação, fracionamento da dose, dose *boost*, uso de bólus e tamanho do bólus).

O estadiamento da doença foi analisado e categorizado conforme o Sistema TNM da *American Joint Committee on*

*Cancer*, em sua 7ª edição, pois a admissão dos pacientes e a classificação foram feitas em 2016 e 2017. O grau de radiodermatite foi determinado nos relatórios semanais com base no Critério de Graduação da Toxicidade Aguda segundo RTOG e registrados nos prontuários<sup>10</sup>.

O tamanho da mama foi estimado em todos os pacientes pelo departamento de física médica do estabelecimento utilizando o sistema *Eclipse Planning* (versão 10.0, *Varian Medical Systems*, Palo Alto, CA<sup>®</sup>) pelo programa *External Beam Planning* no qual os contornos são avaliados a partir de uma tomografia computadorizada realizada previamente ao tratamento, como demonstrado na Figura 1, e delimitou-se a distância da entrada e saída do campo (distância laterolateral) tendo como referência o eixo central da mama e régua graduada em centímetros.



**Figura 1.** Captura de tela do método de cálculo do tamanho da mama a partir de tomografia computadorizada no sistema *Eclipse Planning*. A distância de 19,97 cm é o tamanho da mama dessa paciente

A radioterapia conformacional 3D (3D-CRT) foi efetuada por meio do equipamento “acelerador linear Clinac 6EX” do fabricante *Varian Medical Systems Brasil Ltda*<sup>®</sup>, empresa com sede em São Paulo, que fornece feixe de fótons com energia de 6MV. O planejamento de radioterapia feito utilizando o Sistema *Eclipse Planning* (versão 7.1.35, *Varian Medical System*, Palo Alto, CA<sup>®</sup>) que calcula a distribuição da radiação dentro do paciente.

O protocolo de radiação muda de acordo com a área irradiada. Na mama, são feitos 45 a 50 Gy divididos nas 25 frações, com dose *boost* de 10 Gy em cinco frações no leito operatório. Em caso de irradiação de parede torácica, são aplicados 45 a 50 Gy nas 25 frações, com *boost* de 10 Gy em 5 frações na cicatriz (indicado para estágio T3 ou maior, e/ou N+). Quando irradiada a fossa supraclavicular, são feitos 50 Gy em 25 frações no campo anterior direto (indicado em indicado em T4b ou maior, e/ou N+).

O uso de bólus está indicado para pele acometida (T4b) ou margem exígua/positiva em parede torácica. A indicação de dose maior de *boost* depende se há acometimento de pele (T4b) ou margem exígua/positiva em parede torácica.

Os dados obtidos nos prontuários foram tabulados e ordenados em banco de dados elaborado com auxílio do programa Excel 2013 produzido pela Microsoft® e posteriormente processados no *software* Minitab 18® (Minitab Inc, State College, Pensilvânia). As variáveis foram analisadas por meio de estatística univariada e multivariada, com frequências simples (*n*) e relativas (%). E para verificação da associação entre essas variáveis, foi utilizada primeiramente a análise univariada com o teste exato de Fisher, teste t, qui-quadrado; e análise estatística de variância (Anova), para análise multivariada. O nível de significância atribuído nos testes é de 5% ( $p < 0,05$ ), com intervalo de confiança de 95% e erro amostral calculado de 8,4% (chance de a seleção de pacientes não representar a população estudada).

Após a análise univariada, identificaram-se os possíveis preditivos pelo maior nível de significância ( $p < 0,05$ ); em seguida, realizou-se a regressão logística ordinal, que objetiva representar a probabilidade de um evento ocorrer em detrimento de outro. Foram selecionados os fatores que demonstraram significância estatística e que representavam extremos do estudo em questão, sendo eles: o desenvolvimento de radiodermite exsudativa extensa - grau 3 (visto que o grau 4 não foi observado) e a dermatite leve - grau 1. Nesta análise, os resultados com coeficiente negativo indicam maior probabilidade de o paciente desenvolver a radiodermite grau 3 ao invés de uma radiodermite leve.

## RESULTADOS

Na análise dos 117 pacientes, obteve-se uma média de idade de 50 anos  $\pm 21,60$ , sendo que somente 1,7% era de idade inferior a 36 anos, 6% com idade superior a 76 anos, e a grande maioria dos pacientes entre 46 a 55 anos (41%). O tamanho médio das mamas, obtido pelo diâmetro entre a entrada de campo e saída de campo de radioterapia, foi de 23,1 cm  $\pm 2,97$  e apenas um (0,85%) paciente era do sexo masculino (Tabela 1).

Cerca de 47% apresentavam comorbidades, sendo hipertensão a mais comum, representando 26% isoladamente, o restante com antecedente de diabetes, asma, dislipidemia, cardiopatia, glaucoma, intolerância à lactose, rinite, e associações dessas comorbidades. Em geral, os pacientes não tinham hábito tabagista ou etilista (63,25%), somente 19,65% relataram ter praticado os dois hábitos em conjunto em alguma fase da vida (Tabela 1).

A incidência de radiodermite foi de 81,19%, sendo o grau 2 o mais prevalente (57,3%); o grau 4 não foi observado no estudo (Tabela 2).

Sobre os estágios da Classificação TNM do câncer de mama, foi verificado grau referente à metástase (IV) em 11,97% dos pacientes. Houve um leve predomínio dos estágios IIA (23%) e IIIA (23,9%).

Tabela 1. Frequência das variáveis sociodemográficas e clínicas

Variáveis	Pacientes	%	Média $\pm$ DP
<b>Faixa etária</b>			<b>50 <math>\pm</math> 21,60</b>
15 a 25	1	0,85	
26 a 35	1	0,85	
36 a 45	20	17,09	
46 a 55	48	41,03	
56 a 65	26	22,22	
66 a 75	14	11,97	
76 a 85	7	5,98	
<b>Sexo</b>			
Feminino	116	99,15	
Masculino	1	0,85	
<b>Tamanho da mama</b>			<b>23,1 <math>\pm</math> 2,97</b>
De 12,5 cm a 16,5 cm	1	0,85	
De 16,6 cm a 20,5 cm	25	21,37	
De 20,6 cm a 24,5 cm	60	51,28	
De 24,6 cm a 30,5 cm	30	25,64	
Mais de 30,6 cm	1	0,85	
<b>Prótese mamária</b>			
Sim	9	7,69	
Não	108	92,31	
<b>Comorbidades</b>			
Diabetes	5	4,27	
Diabetes e asma	1	0,85	
Diabetes e dislipidemia	1	0,85	
Diabetes e hipertensão	10	8,54	
Hipertensão	30	25,64	
Hipertensão e asma	1	0,85	
Hipertensão e cardiopatia	1	0,85	
Hipertensão e dislipidemia	2	1,70	
Hipertensão e glaucoma	1	0,85	
Hipertensão, glaucoma e dislipidemia	1	0,85	
Intolerância à lactose	1	0,85	
Rinite	1	0,85	
Nenhuma	62	52,99	
<b>Hábitos de vida</b>			
Tabagista	10	8,55	
Etilista	10	8,55	
Etilista e tabagista	23	19,65	
Nenhum	74	63,25	

**Tabela 2.** Relação do grau de radiodermite apresentados pelos pacientes após radioterapia 3D-CRT

Grau	Pacientes	%
0	22	18,8
1	7	6
2	67	57,3
3	21	17,9

Tratamentos prévios foram realizados por 98,3% dos pacientes. A maioria foi submetida à cirurgia (91,45%), sendo tratamentos combinados: cirurgia e quimioterapia (42,74%); e cirurgia, quimioterapia e hormonioterapia (30,77%). Das modalidades cirúrgicas, 59,83% das cirurgias foram do tipo radical e apenas 31,62% conservadoras (poupadoras de mamilo, de pele, quadrantectomias), apenas nove pacientes fizeram reconstrução com colocação de prótese mamária.

Com relação à quantidade de radiação aplicada, a dose média foi de 43,1 Gy±6,55, sendo esta fracionada em uma média de 20 frações±5,97. A dose *boost* foi indicada para 72,6% dos pacientes, com média de 12,6 Gy±2,5.

As características clínicas dos pacientes e o resultado da análise univariada estão expostos na Tabela 3. A fim de avaliar a associação de múltiplas condições ao desenvolvimento de radiodermites, foi realizada a regressão logística ordinal, na qual se avaliou o risco de desenvolver radiodermite exsudativa extensa - grau 3 (tipo mais grave neste estudo) em comparação ao eritema leve - grau 1. O resultado do coeficiente da variável “dose da radiação” foi de -0,175, com razão de chances OR=0,84 (IC=0,73-0,96%), e do “uso de bólus” foi de -1,121, OR=0,33 (IC=0,12-0,86), confirmando que há uma proporcionalidade direta no aumento da dose de radiação e na gravidade da lesão, bem como no uso de bólus e no desenvolvimento de radiodermite grau 3.

**Tabela 3.** Características clínicas dos pacientes e análise estatística univariada

Variável analisada	N=117		Presença de radiodermite		Valor-P*
	Nº	%	Sim %	Não %	
<b>Existência de comorbidade</b>	55	47	46	50	0,492 (QQ)
<b>Hábitos de vida</b>					0,773(QQ)
Tabagista	10	8,55	50	10	-
Etilista	10	8,55	90	10	-
Etilista e tabagista	23	19,66	91,30	8,69	-
Nenhum	74	63,25	82,43	17,56	-
<b>Classificação de estágio TNM</b>					<0,001(QQ)
Estágio IA	11	9,4	81,81	18,18	-
Estágio IIA	27	23,08	85,18	14,81	-
Estágio IIB	18	15,38	83,33	16,66	-
Estágio IIIA	28	23,93	78,57	21,42	<0,001(QQ)
Estágio IIIB	13	11,11	92,30	7,69	<0,001(QQ)
Estágio IIIC	6	5,13	83,33	16,66	-
Estágio IV	14	11,97	64,28	35,71	-
<b>Existência de tratamento prévio</b>	115	98,3	81,73	18,26	<b>0,034 (TF)</b>
<b>Cirurgia conservadora</b>	37	31,62	78,37	21,62	<b>0,246(QQ)</b>
<b>Cirurgia não conservadora</b>	70	59,83	82,85	17,14	<b>0,020(QQ)</b>
<b>Recebeu dose boost</b>	85	72,6	88,23	11,76	<b>0,001 (QQ)</b>
<b>Uso de bólus (0,5 cm)</b>					<b>0,037(QQ)</b>
Diário	19	16,24	89,47	10,52	<b>0,009(QQ)</b>
Dias alternados	15	12,82	86,66	15,38	-
Não usou	83	70,94	79,51	20,48	-
	<b>Média</b>	<b>DP (±)</b>			
<b>Faixa etária</b>	50	21,60			0,244(TT)
<b>Tamanho das mamas</b>	23,1	2,97			0,269(TT)
<b>Dose (Gy)</b>	43,32	6,55			<b>0,011(Anova)</b>
<b>Dose boost (Gy)</b>	12,6	2,50			<b>0,001(QQ)</b>
<b>Quantidade de frações</b>	20	5,97			<b>0,050(TT)</b>

**Legenda:** DP: desvio-padrão; TT: teste T; Anova: análise de variância; QQ: qui-quadrado; TF: teste exato de Fisher; \*O valor-P<0,05 é considerado significante e está demonstrado em negrito.

## DISCUSSÃO

Os aspectos que se mostraram relacionados ao aparecimento de radiodermite ou ao aumento do grau de toxicidade foram: maior dose da radiação, maior fracionamento da dose, uso de bólus, uso diário de bólus, tratamento prévio, estadiamento do câncer, cirurgia não conservadora e aplicação de dose de *boost*. Porém, ao fazer a regressão logística ordinal, apenas as variáveis “dose da radiação” e “uso de bólus” se aplicaram ao modelo estatístico como fatores predisponentes de radiodermite exsudativa extensa (grau 3), demonstrando uma maior probabilidade de desenvolver lesões mais graves após doses maiores e o uso do bólus.

No presente estudo conduzido com 117 pacientes, pode-se apontar que 58% dos pacientes estão na faixa etária entre 36 e 55 anos, sendo 99,15% dos pacientes do sexo feminino e um (n=1) do sexo masculino, confirmando a baixa incidência do câncer de mama entre os homens, conforme descrito pelo INCA<sup>1</sup>. Quanto aos diferentes graus de reação de pele, os resultados revelam baixa incidência de reação grau 3 (18,8%), em comparação às de graus 1 e 2 (73,3%), dados que se assemelham à literatura, que aponta 10-15% dos pacientes evoluindo para esse grau<sup>11</sup>.

Tendo em consideração os fatores relacionados ao paciente, o tamanho da mama não se mostrou um fator preditivo, porém, diferentemente de outros estudos que definiram essa medida com base no tamanho do sutiã ou com auxílio de régua, esta análise teve o tamanho da mama calculado de forma mais precisa pelo departamento de física médica do estabelecimento por meio do programa *External Beam Planning*, delimitando a sua extensão e graduando em centímetros os pontos de entrada e saída do campo na tomografia computadorizada, realizada antes do início da radioterapia, demonstrando que essas pesquisas, possivelmente, tiveram um viés<sup>6,12</sup>.

Os hábitos de vida também não foram constatados como preditores, provavelmente por conta do pequeno número de indivíduos que se declararam fumantes e etilistas, dado que diverge de diversos estudos observados<sup>13-16</sup>.

O estadiamento do câncer de mama teve influência sob o modelo estatístico. Concluiu-se que os pacientes nos estágios IIIA e IIIB estão mais propensos a apresentarem grau 3, provavelmente em razão da necessidade de tratamento mais agressivo para estágios mais avançados. Destaca-se ainda que, nos primeiros estágios de câncer, é mais comum os pacientes apresentarem graus 1 ou 2.

Com relação aos fatores ligados ao tratamento radioterápico, o hipofracionamento das doses foi demonstrado, por De Langhe et al.<sup>12</sup>, como um fator

para desenvolver menos dermatite quando comparados aos pacientes que fazem fracionamento padrão. Em um estudo de Ko et al. (apud Bontempo)<sup>11</sup>, verificou-se que esse método está sendo empregado em muitos centros de tratamento após dose com total de 4 mil Gy em 16 frações, com a finalidade de conveniência para os pacientes, bem como redução de lista de espera e custos. No estudo prospectivo dos mesmos autores, com 133 pacientes com câncer de mama, para avaliar a toxicidade ao tratamento com hipofracionamento, verificou-se que 14% não desenvolveram radiodermite, 75% das pacientes apresentaram eritema leve e apenas 10% eritema moderado a vigoroso. O presente estudo seguiu a mesma linha de raciocínio, demonstrando que o hipofracionamento está ligado a menores graus; e o maior número de frações a maiores graus de dermatite.

A dose da radiação mostrou-se um importante fator desencadeante não só do aparecimento, mas da maior gravidade das reações de pele. As doses mais altas de radioterapia causam maior dano e a pele tenta compensar aumentando a taxa de mitose basal de forma anormal, causando espessamento da pele e descamação seca. Uma dose ainda mais alta torna a camada basal incapaz de se recuperar e o exsudato é liberado, caracterizando a descamação úmida<sup>8</sup>.

Em divergência com Pignol et al.<sup>6</sup>, a dose *boost* foi apontada como um fator relacionado com o aparecimento de radiodermite, pois aumenta ainda mais a dose a ser recebida pelo paciente. Da mesma forma, o uso de bólus diariamente, em detrimento do não uso ou do uso em dias alternados, foi demonstrado como um fator bastante preditivo, fato citado em outros estudos e de simples entendimento, visto que é um material utilizado para aumentar a dose na superfície de entrada de um campo ou para compensar uma falta de tecido<sup>15,16</sup>.

O tratamento prévio com cirurgia conservadora se mostrou um fator protetor para as radiodermite, enquanto as não conservadoras (radical e simples), mais associadas aos graus 2 ou 3, relação mostrada em estudos anteriores como o de Tomo Suga et al. (apud De Langhe)<sup>12</sup>. Essa correlação pode não ter sido constatada na análise multivariada em virtude do grande número de cirurgias radicais realizadas na região, tornando a quantidade de cirurgias conservadoras no estudo pequena.

É importante ressaltar a presença de possíveis vieses no estudo, tais como o tamanho da amostra e a inexistência de cálculo do tamanho amostral (visto que foram coletados dados de todos os pacientes elegíveis no período) e a sua interferência nos cálculos estatísticos; a entrevista sobre hábitos de vida, em que muitos podem ter considerado apenas os hábitos recentes e omitido tabagismo ou etilismo de longa data; o grande número de

cirurgias radicais realizadas na região; amostra de pacientes muito heterogêneos; tipos de radioterapia diferentes (adjuvante e neoadjuvante); e o próprio modelo de estudo retrospectivo.

## CONCLUSÃO

Os principais fatores envolvidos com o aparecimento de radiodermatites e que se aplicaram bem aos dois modelos estatísticos foram a dose da radiação e o uso de bólus. Nesta casuística, o tamanho da mama não se mostrou um fator preditivo das lesões de pele em radioterapia, entretanto, essa forma de avaliação foi mais precisa do que a observada em outros estudos, não se baseando em aspectos subjetivos. Ainda é possível observar variações substanciais na frequência de reações cutâneas entre pacientes, porém alguns aspectos podem ser vinculados ao maior aparecimento e ao aumento da gravidade dessas lesões, tornando possível a criação e aplicação de métodos profiláticos ou protocolos de prevenção para os serviços de radioterapia.

## CONTRIBUIÇÕES

Cássia Cardoso Costa, Jorge Soares Lyra, Ricardo Akiyoshi Nakamura e Carine Medeiros de Sousa participaram da concepção do projeto de pesquisa e do seu planejamento, na obtenção dos dados provenientes dos prontuários médicos, assim como na interpretação e análise estatística, redação, revisão crítica e aprovação da versão final deste artigo.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

## REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2017. [acesso 2019 Fev 20]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
- Silveira CF, Regino PA, Soares MBO, Mendes LC, Elias TC, Silva SR. Quality of life and radiation toxicity in patients with gynecological and breast cancer. *Esc Anna Nery*. 2016;20(4):e20160089. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/1414-8145.20160089>.
- Ferreira EB. Intervenções tópicas para prevenção da radiodermite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática e metanálise [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2015. 158p.
- Schneider F, Pedrolo E, Lind J, Schwanke AA, Danski MTR. Prevenção e tratamento de radiodermatite: uma revisão integrativa. *Cogitare Enferm*. 2013;18(3):579-86. doi: <https://dx.doi.org/10.5380/ce.v18i3.33575>.
- Seité S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer*. 2017;9:551-557. doi: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S149752>.
- Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W. A multicenter randomized trial of breast intensity- modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2085-92. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2488>.
- Pérez Pérez JÁ, Salem Z C, Henning L E, Uherek P F, Schultz O C. Linfedema de miembro superior secundario al tratamiento de cáncer de mama. *Cuad Cir*. 2001;15(1):107-115. doi: <https://doi.org/10.4206/cuad.cir.2001.v15n1-18>.
- Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. 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>.
- Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2014;14:53. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-53>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C).
- Bontempo PSM. Ocorrência de radiodermatite em pacientes com câncer em um hospital de ensino de Brasília [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2017. 79 p.
- De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, Remouchamps V, van Greveling A, Gilsoul M, et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer*. 2014;14:711. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-711>.
- Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):634-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.047>.
- Yoshikawa N, Inomata T, Shimbo T, Takahashi M, Uesugi Y, Juri H, et al. Appropriate evaluation of and risk factors

for radiation dermatitis in breast cancer patients receiving hypofractionated whole-breast irradiation after breast-conserving surgery. *Breast Cancer*. 2014;21(2):170-176. doi: <https://doi.org/10.1007/s12282-012-0366-x>.

15. Kraus-Tiefenbacher U, Sfantizky A, Welzel G, Simeonova A, Sperk E, Siebenlist K, et al. Factors of influence on acute skin toxicity of breast cancer patients treated with standard three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) after breast conserving surgery (BCS). *Radiat Oncol*. 2012;7:217. doi: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-217>.
16. PIGNOL J, Vu T, Mitera G, Bosnic S, Verkooijen H, Truong P, et al. Prospective evaluation of severe skin toxicity and pain during postmastectomy radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2015;91:157-164. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.022>

Recebido em 12/2/2019  
Aprovado em 5/4/2019