

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

ELAINE BARROS FERREIRA

INTERVENÇÕES TÓPICAS PARA PREVENÇÃO DA RADIODERMATITE AGUDA EM
PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE

BRASÍLIA
2015

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ELAINE BARROS FERREIRA

INTERVENÇÕES TÓPICAS PARA PREVENÇÃO DA RADIODERMATITE AGUDA EM
PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.
Área de Concentração: Políticas, Práticas e Cuidado em Saúde e Enfermagem.
Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e Enfermagem.

Orientadora: Prof^a Dr^a Paula Elaine Diniz dos Reis

BRASÍLIA
2015

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F383i Ferreira, Elaine Barros
Intervenções tópicas para prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática e metanálise / Elaine Barros Ferreira; orientador Paula Elaine Diniz dos Reis. -- Brasília, 2015.
156p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Enfermagem) -- Universidade de Brasília, 2015.

1. Radiodermatite. 2. Neoplasias de cabeça e pescoço. 3. Higiene da pele. 4. Radioterapia. I. Reis, Paula Elaine Diniz dos, orient. II. Título.

ELAINE BARROS FERREIRA

INTERVENÇÕES TÓPICAS PARA PREVENÇÃO DA RADIODERMATITE AGUDA EM
PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em
Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação
em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Paula Elaine Diniz dos Reis – Presidente da Banca
Universidade de Brasília

Professora Doutora Eliete Neves da Silva Guerra – Membro Efetivo, Externo ao Programa
Universidade de Brasília

Professora Doutora Christiane Inocência Vasques – Membro Efetivo
Universidade de Brasília

Dedico este trabalho a Deus que provê todas as graças e bênçãos em minha vida.

Aos meus pais, fonte inesgotável de amor e dedicação às filhas.

Ao amado e saudoso Padrinho, Raimundo Barros (in memoriam), que sempre trouxe alegria e carinho para todos que tivessem o prazer de estar ao seu lado. Sei que conto com sua torcida independente de onde esteja.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir que eu pudesse alcançar mais um objetivo traçado.

Aos meus amados pais, Vanilde e Batista, por compreenderem todas as minhas escolhas e projetos, oferecendo incentivo e apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

À minha querida irmã, Esla, pelo exemplo de dedicação a ser seguido. Seu esforço e sucesso conquistado por mérito próprio me inspiram diariamente a ser uma pessoa melhor.

À Prof^a. Dr^a. Paula Elaine Diniz dos Reis, pela orientação em todas as fases da minha trajetória profissional, por ser responsável direta pelo meu interesse e formação na área de oncologia e pesquisa, pelos valiosos ensinamentos, pela confiança em mim depositada, a
minha eterna gratidão.

À Prof^a. Dr^a. Christiane Inocência Vasques, por contribuir ativamente na concepção do trabalho e por sempre estar disposta a compartilhar seu vasto conhecimento.

À Prof^a. Dr^a. Eliete Neves da Silva Guerra por permitir que eu integrasse o Grupo de Pesquisa sob sua coordenação, que tanto enriqueceu meus conhecimentos para produção desta revisão, e por contribuir no desenvolvimento da metanálise, etapa fundamental para o resultado final do trabalho desenvolvido.

À Prof^a. Dr^a. Graziela de Luca Canto e ao Prof. Dr. Luis André Mendonça Mezzomo pelas valiosas contribuições no desenvolvimento deste estudo.

A todos os integrantes do Grupo de Pesquisa Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa Aplicada à Prática Clínica em Oncologia, por todo conhecimento produzido e pelos laços de amizade e apoio que foram estabelecidos.

Às colegas de mestrado, Jade, Nayara e Flávia, que tornaram a caminhada mais agradável e prazerosa ao longo desses dois anos.

À equipe multidisciplinar do Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), agradeço imensamente pela forma como sempre fui acolhida por todos, em especial à equipe de enfermagem da radioterapia que colaborou ativamente em todo o período do mestrado, enfermeiras Priscila, Nayara e Anna Karolina e residentes Raphaela, Carlos e Flávia.

À chefe de enfermagem do CACON, Carolina Custódio, por abrir as portas do Centro de Oncologia para ensino e pesquisa e por estar sempre disposta a compartilhar seu amplo conhecimento prático e teórico.

À amiga Camila Simões, pela amizade sincera e presente em todos os momentos desde a graduação.

Ao querido e amado João Victor, pelo companheirismo e carinho, pelo apoio e em especial pela paciência dispensada a mim durante o período de mestrado.

“Pois quando a sabedoria entrar no teu coração, e o conhecimento for agradável à tua alma, o bom senso te guardará e a inteligência te conservará”.

(Provérbios. 2:10 e 11)

RESUMO

Ferreira, Elaine Barros. **Intervenções tópicas para prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática e metanálise.** 2015. 156p. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

A radiodermatite aguda é uma das principais reações adversas da radioterapia, sendo comum em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Sua ocorrência interfere substancialmente na qualidade de vida do indivíduo e na efetividade da radioterapia, considerando as possíveis interrupções no tratamento e as alterações da dose terapêutica, ambas decorrentes da gravidade da reação. Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar evidências disponíveis na literatura sobre quais são os efeitos do uso de intervenções tópicas farmacológicas em comparação com intervenções tópicas não-farmacológicas na prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. Foi realizada busca nas seguintes bases eletrônicas de dados: CINAHL, Cochrane Library CENTRAL, LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science. Para busca na literatura cinzenta, utilizou-se Google Acadêmico e ProQuest *Dissertations and Theses database*. A amostra final foi composta por 12 estudos, que foram submetidos a análises qualitativas e quantitativas. Quatro artigos abordaram o uso de emulsão trolamina e dois o uso de *Aloe vera*. Os demais estudos avaliaram alantoína (n=1), sucralfato (n=1), ácido hialurônico (n=1), líquido *Lianbai* (n=1), Na-sucrose octasulfato (Na SOS) (n=1) e dexpanthenol (n=1). A metanálise foi realizada combinando três estudos que avaliaram o efeito da trolamina e dois estudos que avaliaram o efeito da *Aloe vera*. O resultado da metanálise não demonstrou benefícios, da trolamina (odds ratio [OR] 1.23, intervalo de confiança [IC] 95%, 0.74–2.03, $I^2 = 59\%$) e da *Aloe vera* (OR 0.68, 0.30–1.54, 95% IC, $I^2 = 0\%$), na prevenção da radiodermatite aguda comparado ao grupo controle. Os resultados sugerem a necessidade de mais estudos clínicos controlados randomizados, que avaliem a efetividade de produtos tópicos para prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, considerando que não há evidências a favor de determinado produto que possam apoiar a elaboração de diretrizes clínicas.

Descritores: Radiodermatite; Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Higiene da Pele; Radioterapia.

ABSTRACT

Ferreira, Elaine Barros. **Topical interventions to prevent acute radiodermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis.** 2015. 156p. Master's Dissertation - Department of Nursing, School of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, 2015.

Acute radiodermatitis is a major side effects of radiotherapy, is common in patients with head and neck cancer. Its occurrence interferes substantially in the individual's quality of life and effectiveness of radiotherapy, considering possible interruptions in treatment and changes in the therapeutic dose, both resulting from the severity of the reaction. This systematic review aimed to evaluate the evidence available in the literature on what are the effects of using topical pharmacological interventions compared to non-pharmacological topical interventions in preventing acute radiodermatitis in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. A search was performed in the following electronic databases: CINAHL, Cochrane Library CENTRAL, LILACS, PubMed, Scopus and Web of Science. To search the gray literature it was used Google Scholar and ProQuest Dissertations and Theses database. The final sample consisted of 12 studies, which were subjected to qualitative and quantitative analyzes. Four articles addressed the use of trolamine emulsion and two the use of *Aloe vera*. Other studies have evaluated allantoin (n = 1), sucralfate (n = 1), hyaluronic acid (n = 1), *Lianbai* liquid (n = 1), Na-sucrose octasulfato (Na SOS) (n = 1) and dexpanthenol (n = 1). The meta-analysis was performed by combining three studies that evaluated the effect of trolamine and two studies that evaluated the effect of *Aloe vera*. The result of the meta-analysis did not demonstrate benefits of trolamine (odds ratio [OR] 1.23, confidence interval [CI] 95%, 0.74–2.03, $I^2 = 59\%$) and *Aloe vera* (OR 0.68, 0.30–1.54, 95 % CI, $I^2 = 0\%$) in preventing acute radiodermatitis compared to the control group. The results suggest the need for more randomized controlled trials, to evaluate the effectiveness of topical products for preventing acute radiodermatitis in patients with head and neck cancer, considering that there is no evidence in favor of a product that can support the development of guidelines clinics.

Descriptors: Radiodermatitis; Head and Neck Neoplasms; Skin Care, Radiotherapy.

RESUMÉN

Ferreira, Elaine Barros. **Intervenciones tópicas para prevenir radiodermatitis aguda en cáncer de cabeza y cuello: una revisión sistemática y metanálisis.** 2015. 156p. Disertación de Maestría – Departamento de Enfermería de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Brasilia. Brasília, 2015.

Radiodermatitis aguda es uno de los principales efectos secundarios de la radioterapia, es común en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Su aparición interfiere sustancialmente en la calidad de vida del individuo y la eficacia de la radioterapia, teniendo en cuenta las posibles interrupciones en el tratamiento y los cambios en la dosis terapéutica, tanto como resultado de la gravedad de la reacción. Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible en la literatura sobre cuáles son los efectos del uso de las intervenciones farmacológicas tópicas en comparación con las intervenciones tópicas no farmacológicas en la prevención de radiodermatitis aguda en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia. Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos electrónicas: CINAHL, Cochrane Library CENTRAL, LILACS, PubMed, Scopus y Web of Science. Para buscar en la literatura gris, utilizamos Google Scholar y ProQuest *Dissertations and Theses database*. La muestra final estuvo compuesta por 12 estudios, que fueron sometidos a análisis cualitativos y cuantitativos. Cuatro artículos abordan el uso de emulsión trolamina y dos el uso de *Aloe vera*. Otros estudios han evaluado la alantoína (n = 1), sucralfato (n = 1), ácido hialurónico (n = 1), líquido *Lianbai* (n = 1), Na-octasulfato de sacarosa (Na SOS) (n = 1) y dexpanthenol (n = 1). El metanálisis se realizó mediante la combinación de tres estudios que evaluaron el efecto de trolamina y dos estudios que evaluaron el efecto de *Aloe vera*. El resultado del metanálisis no demostró beneficios de trolamina (odds ratio [OR] 1,23, intervalo de confianza [IC] 95%, 0,74–2,03; $I^2 = 59\%$) y *Aloe vera* (OR 0.68, 0.30–1.54, 95 CI%, $I^2 = 0\%$) en la prevención de radiodermatitis aguda en comparación con el grupo control. Los resultados sugieren la necesidad de más ensayos aleatorios controlados, para evaluar la eficacia de los productos tópicos para la prevención de la radiodermatitis aguda en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, teniendo en cuenta que no hay evidencia a favor de un producto que puede apoyar el desarrollo de las directrices clínicas.

Descriptor: Radiodermatitis; Neoplasias de Cabeza y Cuello; Cuidados de la Piel; Radioterapia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Sítios anatômicos e subsítios da cabeça e do pescoço.....	24
Figura 2 –	Esquema representativo da radiosensibilidade para cada fase do ciclo celular. Brasília, Brasil, 2015.....	27
Figura 3 –	Estrutura da pele.....	30
Figura 4 –	Estruturas de apoio presentes na derme.....	30
Figura 5 –	Alterações cutâneas durante a radioterapia.....	32
Figura 6 –	Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática e critérios de seleção. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	70
Figura 7 –	Gráfico representativo do fator de impacto dos periódicos que publicaram os estudos selecionados. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	72
Figura 8 –	Gráfico representativo do tempo em meses para realização dos estudos incluídos na amostra. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	73
Figura 9 –	Descrição das doses de radiação ionizante aplicadas aos pacientes para cada estudo. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	75
Figura 10 –	Gráfico da avaliação dos autores sobre cada item do risco de viés para os estudos incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	82
Figura 11 –	Síntese da avaliação dos autores sobre cada item do risco de viés para os estudos incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	84
Figura 12 –	Gráfico de floresta para avaliação das intervenções na prevenção da radiodermatite aguda. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Alterações agudas da pele conforme dose de radiação recebida.....	33
Tabela 2 –	Critérios de graduação da toxicidade aguda segundo RTOG.....	37
Tabela 3 –	Versão modificada dos critérios de graduação da toxicidade aguda segundo RTOG.....	37
Tabela 4 –	Critérios de graduação da toxicidade tardia segundo RTOG/EORTC....	37
Tabela 5 –	Critérios de graduação da toxicidade cutânea segundo critérios do CTCAE.....	38
Tabela 6 –	Critérios de graduação da toxicidade cutânea segundo critérios da WHO – <i>Grading system for acute and subacute toxicity</i>	38
Tabela 7 –	Critérios de graduação da toxicidade cutânea segundo critérios da <i>Oncology Nursing Society</i>	39
Tabela 8 –	Escala para avaliação da radiodermatite - Douglas & Fowler.....	39
Tabela 9 –	Escala para avaliação da gravidade da radiodermatite (<i>Radiation Dermatitis Severity Scales</i>).....	40
Tabela 10 –	Skindex-16.....	41
Tabela 11 –	Critérios de graduação da toxicidade cutânea segundo escala RISRAS..	42
Tabela 12 –	Estratégia de busca final realizada na base CINAHL. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	57
Tabela 13 –	Estratégia de busca final realizada na base Cochrane CENTRAL. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	58
Tabela 14 –	Estratégia de busca final realizada na base de dados LILACS. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	59
Tabela 15 –	Estratégia de busca final realizada na base PubMed. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	59
Tabela 16 –	Estratégia de busca final realizada na base de dados Scopus. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	61
Tabela 17 –	Estratégia de busca final realizada na base WEB OF SCIENCE. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	62
Tabela 18 –	Estratégia de busca final realizada no GOOGLE Acadêmico. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	63

Tabela 19 – Estratégia de busca final realizada no ProQuest <i>Dissertations and Theses database</i> . Brasília, DF, Brasil, 2015.....	63
Tabela 20 – Estudos excluídos. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	70
Tabela 21 – Distribuição dos estudos selecionados segundo autor, ano, objetivo, população (amostra total e amostra por área irradiada), idade, intervenções aplicadas para grupo experimental/controlado e método do estudo. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	77
Tabela 22 – Distribuição dos estudos selecionados segundo autor, ano, método estatístico, escala de avaliação da radiodermatite, principais resultados e conclusão. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	100
Tabela 23 – Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	110

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Descrição da estratégia PICOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	49
Quadro 2 –	Crítérios de inclusão e exclusão segundo estratégia PICOS. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	50
Quadro 3 –	Distribuição dos estudos selecionados segundo autor, ano, título, idioma e país. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	74
Quadro 4 –	Caracterização e risco de viés do estudo Abbas, Bensadoun (2012). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	85
Quadro 5 –	Caracterização e risco de viés do estudo Chan et al (2014b). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	86
Quadro 6 –	Caracterização e risco de viés do estudo Elliott et al (2006). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	87
Quadro 7 –	Caracterização e risco de viés do estudo Evensen et al (2001). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	88
Quadro 8 –	Caracterização e risco de viés do estudo Haddad et al (2013). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	89
Quadro 9 –	Caracterização e risco de viés do estudo Liguori et al (1997). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	90
Quadro 10 –	Caracterização e risco de viés do estudo Løkkevik et al (1996). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	91
Quadro 11 –	Caracterização e risco de viés do estudo Ma et al (2007). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	92
Quadro 12 –	Caracterização e risco de viés do estudo Olsen et al (2001). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	93
Quadro 13 –	Caracterização e risco de viés do estudo Ren et al (2005). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	94
Quadro 14 –	Caracterização e risco de viés do estudo Ribet et al (2008). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	95
Quadro 15 –	Caracterização e risco de viés do estudo Wells et al (2004). Brasília, DF, Brasil, 2015.....	96

Quadro 16 – Avaliação da qualidade metodológica do estudo conforme Escala de JADAD. Brasília, DF, Brasil, 2015.....	98
---	----

LISTA DE SIGLAS

2D-RT	Radioterapia Bidimensional
3D-CRT	Radioterapia Tridimensional Conformada
CACON	Centro de Alta de Complexidade em Oncologia
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
CINAHL	<i>Cumulattive Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTX	Cetuximab
ECCR	Ensaio Clínico Controlado Randomizado
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HNSCC	<i>Head and Neck Squamous Cell Carcinoma</i>
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IC	Intervalo de Confiança
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IMRT	<i>Intensity-Modulated Radiotherapy Treatment</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
QT	Quimioterapia
RISRAS	<i>Radiation-induced Skin Reaction Assessment Scale</i>
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

Gy	Gray
©	<i>Copyright</i>
®	Marca registrada
cm	Centímetro
mL	Mililitro

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	20
2	INTRODUÇÃO	23
2.1	CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	23
2.1.1	Epidemiologia	23
2.1.2	Aspectos conceituais	23
2.2	RADIOTERAPIA	26
2.2.1	Princípios da radioterapia.....	26
2.2.2	Radiossensibilidade celular	27
2.2.3	Avanços tecnológicos e toxicidades decorrentes da radioterapia	28
2.3	RADIODERMATITE.....	29
2.3.1	Dados epidemiológicos e fisiopatologia da radiodermatite	29
2.3.2	Características da radiodermatite	31
2.3.3	Ferramentas de avaliação para radiodermatite	35
2.3.4	Medidas para prevenção da radiodermatite aguda	43
3	OBJETIVO.....	46
3.1	OBJETIVO GERAL	46
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
4	MATERIAIS E MÉTODO.....	48
4.1	TERMINOLOGIA	48
4.2	PROTOCOLO E REGISTRO	48
4.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	49
4.4	FONTES DE INFORMAÇÃO	51
4.4.1	CINAHL.....	51
4.4.2	Cochrane CENTRAL.....	51
4.4.3	LILACS.....	52
4.4.4	PubMed	52
4.4.5	Scopus	53
4.4.6	Web of Science	53

4.4.7	Literatura cinzenta.....	53
4.5	BUSCA	54
4.6	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	64
4.7	PROCESSO DE COLETA DE DADOS	64
4.8	ITENS DE DADOS	65
4.9	RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO	65
4.9.1	Risco de viés	65
4.9.2	JADAD.....	65
4.10	MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO	66
4.11	SÍNTESE DOS RESULTADOS	66
4.12	RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS	67
4.13	CONFIABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS	68
5	RESULTADOS	70
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	70
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	72
5.3	RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS	82
5.4	RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS.....	99
5.5	SÍNTESE DE RESULTADOS	104
5.6	RISCO DE VIÉS ATRAVÉS DOS ESTUDOS	108
5.7	CONFIABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS.....	109
6	DISCUSSÃO.....	112
6.1	SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS.....	112
6.2	LIMITAÇÕES	121
7	CONCLUSÃO	123
8	REFERÊNCIAS	125
9	APÊNDICE	135
10	ANEXOS.....	155

Apresentação

1 APRESENTAÇÃO

Este texto discorre acerca da trajetória profissional e pessoal da autora, relacionando suas experiências e escolhas à produção deste trabalho que busca contribuir com a prática clínica da enfermagem nos cuidados voltados aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) submetidos à radioterapia (RT). O breve relato visa incitar profissionais da saúde, em especial enfermeiros, a desenvolver pesquisas que possam contribuir com a produção de conhecimento e estimular o consumo das evidências disponíveis na literatura, essencial para o desempenho de uma assistência de enfermagem qualificada.

A autora ingressou no curso de graduação em Enfermagem na Universidade de Brasília (UnB) no ano de 2007.

O interesse pela oncologia surgiu durante a graduação, por volta do quarto semestre, quando estabeleceu o primeiro contato com pacientes com câncer enquanto acadêmica de enfermagem, precisamente no decorrer do estágio curricular. Ao longo desse período, a autora pôde conhecer e prestar os cuidados a esses pacientes, prática que se repetiu ao longo dos semestres seguintes, em diferentes setores, como clínica médica, clínica cirúrgica, unidade de terapia intensiva, atenção básica, dentre outros.

Despertado o interesse pela área, a autora buscou pelo aprimoramento do seu conhecimento, ainda escasso no que se referia à oncologia. Em contato com a Professora Doutora Paula Elaine Diniz dos Reis, especialista em enfermagem oncológica, a autora ingressou em 2010 no Programa de Iniciação Científica, atual ProIC, atividade que possibilitou maior proximidade não só com a oncologia, mas também com o universo da pesquisa ainda pouco trabalhado durante a graduação. Durante o desenvolvimento da iniciação científica, a autora se inseriu no Projeto de Extensão de Ação Contínua (PEAC) – Ambulatório de Consulta de Enfermagem em Radioterapia, desenvolvido no Ambulatório de Radioterapia do Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Universitário de Brasília (CACON/HUB), onde teve a oportunidade de estreitar o convívio com os pacientes com câncer e adquirir conhecimentos da prática clínica em oncologia concretizando seu interesse na área. Concomitante aos projetos citados, participou da Liga de Combate ao Câncer (LCC/UnB), Programa de Extensão que trouxe novos conhecimentos, informações e o desenvolvimento de características indispensáveis aos profissionais da saúde, tais como trabalho em equipe e compreensão da importância de uma atuação multidisciplinar.

Em âmbito familiar a autora adquiriu novos olhares aos pacientes com câncer ao ver diferentes familiares conviverem com a doença e o tratamento. As percepções que se têm por ser familiar de paciente com câncer permitem entender ainda mais sobre os obstáculos que o paciente precisa transpor no que diz respeito ao impacto da doença e do tratamento em sua vida, sabendo que as mudanças e vivências durante esse processo não são apenas do paciente, mas também da família, cuidadores e demais envolvidos.

Quando recém-formada, a autora ingressou no cargo de enfermeira assistencial do setor de quimioterapia (QT) do Hospital Sírio Libanês – Unidade Brasília. Foi nesse período que a autora aprofundou seus conhecimentos científicos sobre oncologia, em especial sobre QT, e teve a oportunidade de conviver diariamente com pacientes com câncer durante a assistência de enfermagem, bem como com profissionais experientes que puderam compartilhar seu saber a cada novo dia de trabalho. As particularidades da assistência direcionada ao paciente com câncer refletiram no amadurecimento da autora, permitindo a construção de conhecimentos e habilidades.

Entendendo a importância do aperfeiçoamento constante do profissional de enfermagem somado ao interesse pela docência e pesquisa na área de enfermagem oncológica, a autora optou por aprimorar sua formação. Para tanto, resgatou a lembrança da atuação do enfermeiro no ambulatório de RT do CACON/HUB, ainda do período em que atuou no serviço enquanto graduanda imersa em projetos de extensão. As consultas de enfermagem realizadas pelas enfermeiras do setor denotavam sua autonomia e a possibilidade de intervir precocemente em diversas complicações decorrentes da RT que afetavam diretamente a qualidade de vida dos pacientes e o andamento do tratamento, dentre elas a radiodermatite, tema do projeto apresentado para seleção de mestrado.

O ingresso ao mestrado acadêmico, em 2013, traduz a expectativa da autora em contribuir com conhecimentos relacionados à oncologia, com destaque para RT, e identificar as evidências para desenvolver uma assistência de enfermagem qualificada voltada aos pacientes com câncer.

Introdução

2 INTRODUÇÃO¹

2.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

2.1.1 Epidemiologia

O processo de urbanização, de industrialização e dos avanços da ciência e da tecnologia são exemplos de fatores que têm influenciado mudanças no perfil demográfico do Brasil, que se somam aos novos estilos de vida e à maior exposição aos fatores de risco próprios do contexto atual (BRASIL, 2014a).

As doenças crônico-degenerativas ganham papel de destaque com as alterações no perfil demográfico, ao se considerar o “envelhecimento” da população, ficando evidente a importante alteração no perfil de morbimortalidade e redução da ocorrência das doenças infectocontagiosas (BRASIL, 2014a).

Os dados corroboram as expectativas globais, considerando as transições demográficas e epidemiológicas, de um aumento no desenvolvimento de câncer nas próximas décadas, sendo esperado para 2025 mais de 20 milhões de casos novos de câncer por ano (FERLAY et al, 2015).

No Brasil, a estimativa para o biênio 2014/2015 sinaliza a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, compreendendo os casos de pele não melanoma. Desconsiderando os casos de câncer de pele não melanoma, estimam-se 395 mil casos novos, 204 mil para o sexo masculino e 190 mil para sexo feminino. Entre os casos mais incidentes de câncer em homens, figura o câncer da cavidade oral, importante entre os tipos de CCP (BRASIL, 2014a), sendo esse último, responsável por cerca de 5% de todas as neoplasias (CARR, 2011; IWAMOTO, HAAS, GOSSELIN, 2012).

2.1.2 Aspectos conceituais

O CCP recebe essa nomenclatura por representar um grupo de regiões anatômico-topográficas (Figura 1), referente aos tumores malignos do trato aerodigestivo superior

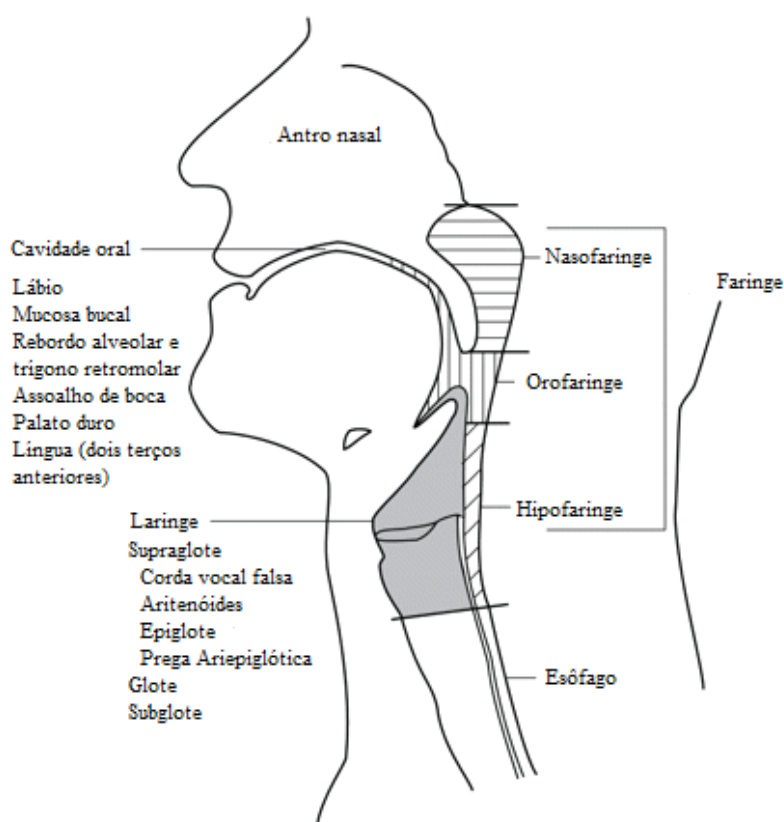
¹Este documento segue as normas aprovadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). NBR 14724. 2011.

(CASATI et al, 2012), com localização, geralmente, na orofaringe, cavidade oral, hipofaringe ou laringe (GALBIATTI et al, 2013).

Um dos principais subgrupos que compõe os tipos de CCP é representado pelo câncer da cavidade oral, que se desenvolve nas mucosas da boca englobando lábios, língua, base da língua, assoalho bucal e palato e, ainda, na faringe que compreende a orofaringe, a hipofaringe e a nasofaringe, cada uma com suas respectivas subdivisões (CASTRO JUNIOR, SNITCOVSKY, PASINI, 2013).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (BRASIL, 2014a), o câncer de laringe é considerado o mais comum entre os tipos de CCP. Sua incidência é maior em homens, com idade superior a 40 anos (BRASIL, 2014a; IWAMOTO, HAAS, GOSSELIN, 2012). Apresenta melhor prognóstico quando diagnosticado em estágios iniciais, apresentando, nesses casos, alto percentual de cura (80 - 100%) (BRASIL, 2014a). No ano de 2012, foi responsável por 83.000 mortes (73.000 ocorreram em homens), representando 1% de todas as mortes por câncer (FERLAY et al, 2015).

Figura 1 – Sítios anatômicos e subsítios da cabeça e do pescoço.



Fonte: PFISTER et al, 2011. p.628². Tradução.

²PFISTER, D.G. et al. Head and Neck Cancers: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, v. 9, n. 6, p. 596-650, june 2011.

O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo histológico predominante entre as neoplasias de cabeça e pescoço, abrangendo mais de 90% desses tumores (CASATI et al, 2012; GALBIATTI et al, 2013; PFISTER et al, 2011), dado corroborado nos casos de câncer de laringe, no qual quase 95% são do tipo histológico carcinoma de células escamosas³ (BRASIL, 2014a). O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) se desenvolve a partir do revestimento do trato aerodigestivo superior (IWAMOTO, HAAS, GOSSELIN, 2012).

Trata-se de doença multifatorial, decorrente da interação de fatores ambientais e genéticos (GALBIATTI et al, 2013). O consumo de tabaco e álcool são importantes fatores de risco para seu desenvolvimento (CASATI et al, 2012; GALBIATTI et al, 2013), tendo em vista que o abuso de tais substâncias é fator etiológico comum aos pacientes com câncer da cavidade oral, orofaringe e hipofaringe (PFISTER et al, 2011). O tabagismo se destaca como principal fator de risco, podendo ser potencializado quando associado ao consumo de álcool (BRASIL, 2014a, GALBIATTI et al, 2013).

Outro importante agente a ser considerado é o papilomavírus humano (HPV) (GALBIATTI et al, 2013; PFISTER et al, 2011), sendo fator de risco em 25% dos casos de CCP, desempenhando importante papel carcinogênico no que concerne ao desenvolvimento da doença (GALBIATTI et al, 2013), estando, geralmente, associado ao câncer de orofaringe (CASTRO JUNIOR, SNITCOVSKY, PASINI, 2013). Ademais, fatores como histórico familiar, padrões alimentares, situação socioeconômica desfavorável, exposição a produtos químicos, entre outros, podem influenciar no desenvolvimento da doença (BRASIL, 2014a).

O estadiamento no momento do diagnóstico prevê taxas de sobrevida e orienta as condutas que devem ser adotadas para os pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço (PFISTER et al, 2011), sendo o sistema de classificação tumor-nódulo-metástase (TNM) o melhor indicador de prognóstico para pacientes com HNSCC (CLARKE et al, 2011).

Durante muitos anos, o tratamento padrão para o CCP tem consistido em uma combinação de modalidades terapêuticas, a saber: cirurgia, RT e QT (CARR, 2011). As duas primeiras tem sido as escolhas mais frequentes dentre as opções de tratamento, apresentando em estágios iniciais da doença taxas de cura semelhantes, diferindo nas reações adversas desencadeadas por cada um deles (NUTTING, 2011).

³Os termos carcinoma espinocelular, carcinoma epidermóide e carcinoma de células escamosas são sinônimos, representando o tipo histológico da neoplasia abordada.

A escolha do tratamento, seja ele isolado ou combinado, depende da ressecabilidade e localização do tumor e da viabilidade de intervenções terapêuticas que visem à preservação de órgãos (GALBIATTI et al, 2013). Segundo Nutting (2011), fatores individuais e a preferência do paciente também devem ser levados em consideração.

2.2 RADIOTERAPIA

2.2.1 Princípios da radioterapia

A RT desempenha papel importante no tratamento de pacientes diagnosticados com câncer e pode ser implementada de forma combinada à outras modalidades terapêuticas, tais como cirurgia e terapias antineoplásicas, ou ainda de forma isolada, sendo em alguns casos a escolha de tratamento primário (GOSSELIN, 2011).

Mais de 60% dos pacientes com câncer serão submetidos à radioterapia em algum momento ao longo do curso da doença (MATSUBARA, DENARDI, 2008), seja com objetivo de cura, remissão, profilaxia ou palição (GOSSELIN, 2011).

Dentre as opções para o tratamento do HNSCC a RT é o componente central não cirúrgico. O tratamento desta região anatômica contempla o uso precoce de RT e continua sendo uma das áreas mais críticas em que a radiação externa é utilizada (TISHLER, SHER, 2011).

A terapêutica subdivide-se em duas diferentes modalidades: teleterapia e braquiterapia. A primeira, conhecida como RT externa (*tele*, do latim “a uma distância”), prevê uma distância física entre o paciente e a fonte de radiação (acelerador linear ou aparelhos de Cobalto). A segunda, determina o contato direto com os tecidos a serem irradiados (*brachys*, do grego “em contato”) por meio de fontes de radiação (MARTA et al, 2011).

A RT consiste na aplicação de radiação ionizante destinada ao tratamento de doenças benignas e malignas. Para o tratamento do câncer baseia-se na capacidade da radiação de interagir com os átomos e as moléculas das células tumorais para produzir efeitos biológicos nocivos específicos (GOSSELIN, 2011). Sua ação busca cessar a proliferação celular (morte reprodutiva), agindo sobre o ácido desoxirribonucleico (DNA) e/ou ocasionando sua morte programada, induzindo a morte celular de forma direta por apoptose (BONASSA, GATO, 2012; MATSUBARA, DENARDI, 2008).

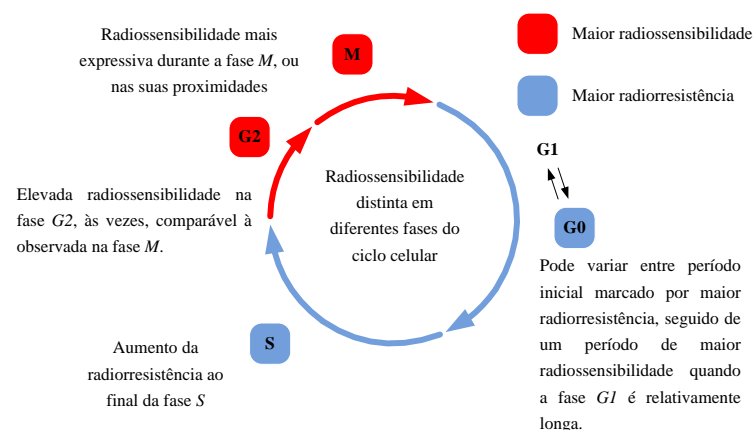
Dessa forma, a RT pode ter efeito direto sobre os componentes celulares, como DNA, proteínas e lipídios, provocando alterações em suas estruturas, o que corresponde a cerca de 30% do seu efeito, ou ainda, agir de forma indireta, mediante a formação de radicais livres a partir das moléculas de água presentes nos tecidos do corpo (EDISON, JOHNS, 2013; MARTA et al, 2011). O principal radical livre oxidante é a hidroxila, resultante da modificação estrutural da molécula de água causada pela radiação ionizante (radiólise da água), que ao reagir com moléculas orgânicas origina os radicais livres. A presença do oxigênio induz à produção de radicais livres peroxidantes que não se recombina para a molécula original, aumentando a concentração de radicais livres e, conseqüentemente, o potencial lesivo da RT (MARTA et al, 2011).

2.2.2 Radiossensibilidade celular

Quanto à radiossensibilidade, as células indiferenciadas são normalmente mais radiossensíveis do que as diferenciadas. O grau de diferenciação também está relacionado à divisão celular, sendo as células diferenciadas radorresistentes por não passarem por mitose, ao contrário das indiferenciadas que se dividem e produzem novas células para sua população. A radiossensibilidade das células é diretamente proporcional à sua atividade reprodutiva e inversamente proporcional ao grau de diferenciação (GOSELIN, 2011).

No que concerne as fases do ciclo celular, as fases G2 e M apresentam maior radiossensibilidade, correspondendo a efeitos máximos imediatamente antes e durante a divisão celular (GOSELIN, 2011). Segundo Matsubara e Denardi (2008), as fases do ciclo celular diferem entre si quanto à radiossensibilidade, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2 – Esquema representativo da radiossensibilidade para cada fase do ciclo celular. Brasília, Brasil, 2015.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

2.2.3 Avanços tecnológicos e toxicidades decorrentes da radioterapia

O desenvolvimento tecnológico da RT permite avanços contínuos na área, favorecendo o surgimento de novos equipamentos e o aprimoramento na qualidade do tratamento oferecido (BONASSA, GATO, 2012), a exemplo dos avanços ocorridos, tem-se a transição da radioterapia bidimensional (2D-RT) para radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT), e na sequência a *Intensity-modulated Radiotherapy Treatment* (IMRT), que constitui uma evolução do 3D-CRT (KOULOULIAS et al, 2013). Ademais, o planejamento do tratamento, realizado em avançados softwares, determina com precisão parâmetros importantes ao tratamento, tal como direção e forma do feixe de radiação (NUTTING, 2011).

Embora as técnicas e equipamentos possam variar, os princípios fundamentais de radiobiologia e radiação física formam a base sobre a qual o tratamento é projetado para cada paciente. Entender esses princípios permite ao enfermeiro apoiar e cuidar do paciente submetido à RT, considerando suas necessidades emocionais e físicas que resultam da doença e da terapêutica estabelecida (GOSELIN, 2011).

A dose de radiação administrada a um determinado volume tumoral, é precisamente mensurada visando a menor lesão possível ao tecido saudável adjacente, resultando na erradicação do tumor, manutenção da qualidade de vida e aumento da sobrevida (GOSELIN, 2011). No entanto, ainda que se almeje atingir o tecido patológico preservando o tecido normal circundante (BONASSA, GATO, 2012), e esse tenha maior eficiência de reparo do que a célula maligna, não é possível proteger completamente as células normais das lesões resultantes da radiação (MATSUBARA, DENARDI, 2008).

Segundo Gosselin (2011), se o tumor é diagnosticado em um estágio inicial, a terapêutica pode assumir papel curativo, o que implica em longos períodos de tratamento intenso e aumento de dose de radiação culminando em toxicidades mais graves. A natureza e a gravidade dos efeitos provenientes da RT e do tempo em que eles aparecem dependem ainda da quantidade e do tipo de radiação absorvida (IWAMOTO, HAAS, GOSELIN, 2012).

Os efeitos secundários provenientes da RT são classificados como agudos ou tardios. Os efeitos agudos ocorrem de forma precoce durante as primeiras semanas após o início da RT e são característicos de tecidos que apresentam elevada proliferação celular, sendo mais susceptíveis à apoptose, a exemplo das reações agudas da pele (MARTA et al, 2011).

2.3 RADIODERMATITE

2.3.1 Dados epidemiológicos e fisiopatologia da radiodermatite

Dentre os efeitos secundários da radiação, destacam-se as reações cutâneas, desenvolvidas por cerca de 95% dos pacientes submetidos à RT (RYAN, 2012).

A radiodermatite ocorre frequentemente em pacientes submetidos à RT para CCP (FRANCO et al, 2014), acometendo cerca de 80-90% desses pacientes (HÄFNER et al, 2013), nos quais, a toxicidade pode variar de leve a moderada, podendo chegar a grave em 25% dos casos (CABEZÓN-GUTIÉRREZ, KHOSRAVI-SHAHI, ESCOBAR-ÁLVAREZ, 2012).

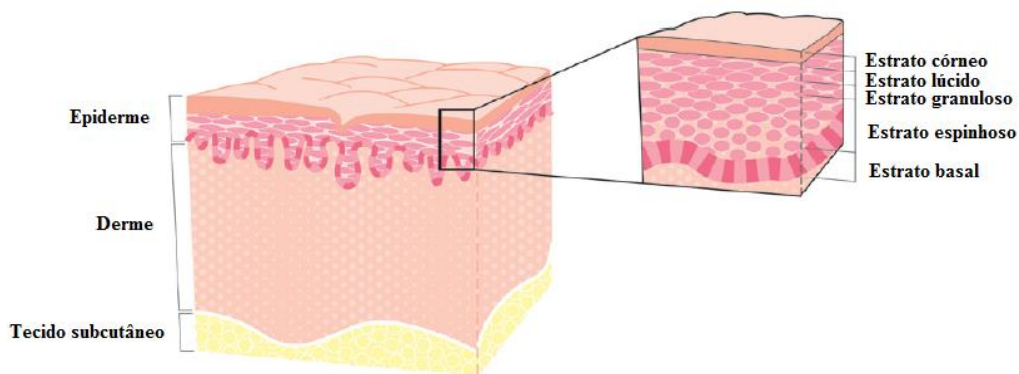
Alterações cutâneas induzidas por radiação foram identificadas logo após a descoberta dos raios X e os relatos científicos sobre sua ocorrência datam de 1902. A pele sofre profundas alterações quando exposta à radiação, ainda que não seja o alvo principal do tratamento (HYMES, STROM, FIFE, 2006).

Diversos termos têm sido utilizados para descrever alterações da pele causadas por RT, incluindo dermatite por radiação, reações de pele por radiação e radiodermatite (MCQUESTION, 2011). Neste trabalho, optou-se por utilizar o termo radiodermatite para uniformização da linguagem.

Por apresentar padrão celular altamente proliferativo e ser suficientemente oxigenado, o tecido cutâneo apresenta elevada radiosensibilidade (EDISON, JOHNS, 2013; RYAN, 2012).

A epiderme e a derme são estruturas importantes na composição da pele (Figura 3). A epiderme apresenta renovação celular constante por meio de uma produção equilibrada de novas células da camada basal, que contém células germinativas ou células estaminais que se dividem e se diferenciam em células epiteliais maduras. As células recém-diferenciadas da camada basal substituem as células que são removidas da camada córnea. Esse processo normal envolve a proliferação, a diferenciação e maturação das células da pele para substituir completamente a camada epidérmica aproximadamente a cada quatro semanas (McQUESTION, 2011).

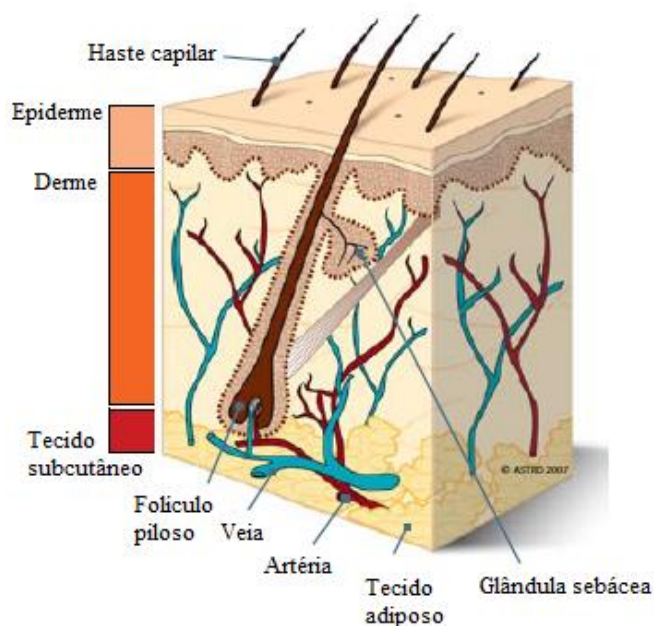
Figura 3 – Estrutura da pele.



Fonte: PRINCESS, 2011⁴. Tradução.

A derme, subjacente à epiderme, contém as estruturas de apoio, incluindo vasos sanguíneos, nervos, glândulas e folículos pilosos (McQUESTION, 2011), conforme ilustrado na Figura 4.

Figura 4 – Estruturas de apoio presentes na derme.



Fonte: ASTRO, 2007⁵

⁴Princess Royal Radiotherapy Review Team. *Managing Radiotherapy Induced Skin Reactions*. A Toolkit for Healthcare Professionals. St James Institute of Oncology. 2011. Disponível em: <<http://www.ycn.nhs.uk/html/downloads/ltht-managingradiotherapyinducedskinreactions-oct2011.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2015.

⁵ASTRO. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Targeting Cancer Care. Radiation Therapy for Skin Cancer. Facts to Help Patients Make an Informed Decision. 2007. Disponível em: <http://radonc.ucla.edu/workfiles/skin07.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2015.

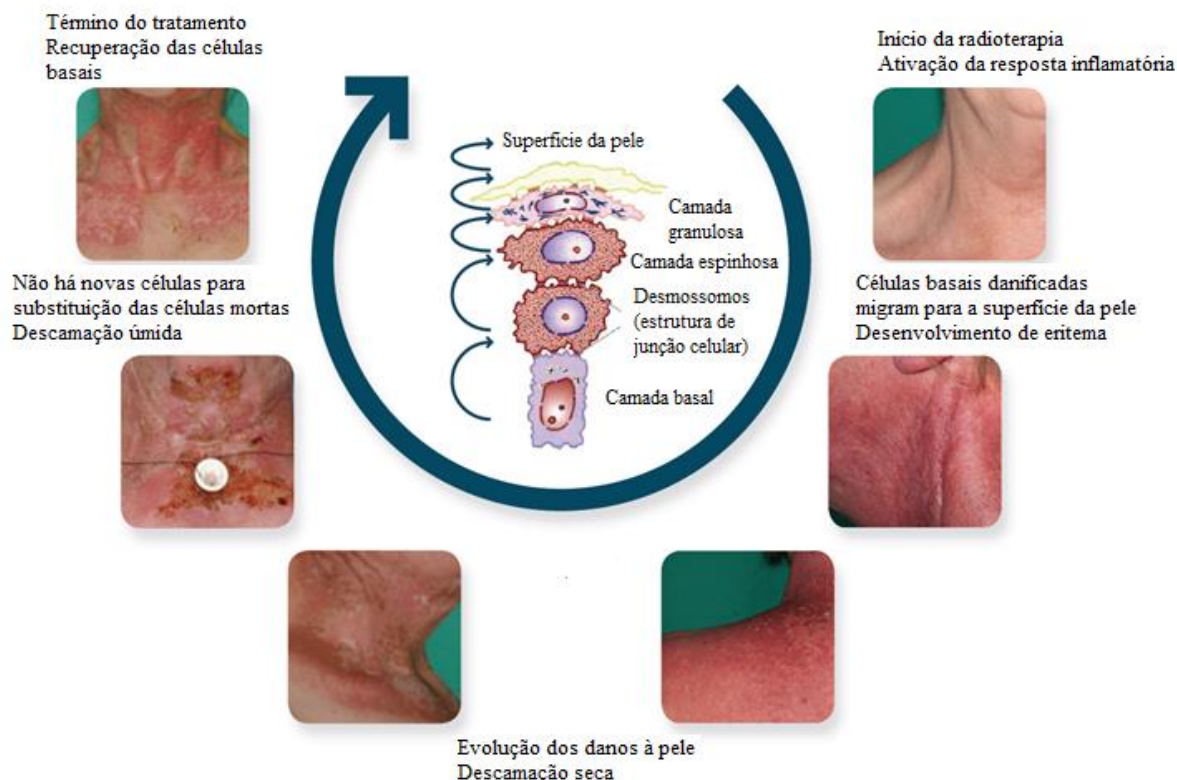
A RT não só interfere com o processo normal de maturação, reprodução e repovoamento das células epidérmicas e da matriz do cabelo germinativo, mas também tem como alvo fibroblastos e a vascularização cutânea (HYMES, STROM, FIFE, 2006). A destruição continuada de células basais ocorre a partir do início da RT (McQUESTION, 2011). A lesão induzida pela radiação ionizante é considerada uma ferida complexa, em que a lesão do tecido estrutural ocorre instantaneamente, mediado por uma explosão de radicais livres que resultam em lesões no DNA e alterações de proteínas, lipídios e hidratos de carbono. Cada exposição adicional ou fração contribui para o recrutamento de células inflamatórias e para a progressão da lesão tecidual. A cicatrização é prejudicada ainda mais pela inibição do tecido normal de granulação, fibrogênese e angiogênese. Portanto, a lesão aguda é uma consequência da redução e diminuição de células-tronco, alterações funcionais das células endoteliais, inflamação, apoptose das células da epiderme e necrose (HYMES, STROM, FIFE, 2006).

Segundo Turesson et al (1996), o número de células basais da epiderme diminui durante a RT fracionada, devido ao aumento da interrupção do ciclo celular e da mitose reduzida. A redução das células basais provoca uma redução da espessura da epiderme e uma reação inflamatória. A variação na reação parece ser uma predisposição genética, devido à capacidade individual de reparo do DNA, radiosensibilidade genética, e/ou a geração de trombina intravascular. Testes genéticos específicos poderiam, portanto, ser utilizados para prever os pacientes com maior probabilidade de desenvolver reação grave (IWAKAWA, 2006; HARRIS et al, 2012).

2.3.2 Características da radiodermatite

A radiodermatite aguda pode variar entre eritema leve e intenso, descamação seca, descamação úmida e, raramente, necrose (Figura 5) (FRANCO et al, 2014; O'DONOVAN et al, 2015). Dependendo da dose de radiação recebida, pode-se observar, edema progressivo, hipercromia e ulceração. A radiodermatite crônica pode ocorrer após a radiodermatite aguda ou em profissionais que trabalham com radiação e ficam sujeitos a doses crônicas e contínuas, sem reação aguda prévia, caracterizando-se por isquemia, alterações pigmentares, espessamento, telangiectasia, ulceração e fibrose (BRASIL, 2008).

Figura 5 – Alterações cutâneas durante a radioterapia.



Fonte: PRINCESS, 2011⁶. Tradução.

O eritema tem início, normalmente, a partir da segunda semana de tratamento (McQUESTION, 2011; O'DONOVAN et al, 2015; RYAN, 2012), como um resultado da dilatação capilar na derme acompanhada por edema devido a um aumento da vascularização e obstrução (McQUESTION, 2011), caracterizado ainda pela liberação de citocinas inflamatórias (BONASSA, GATO, 2012).

As alterações na pigmentação são causadas pela migração de melanina nas camadas mais superficiais da epiderme. Ocorre após 2 a 4 semanas de tratamento (McQUESTION, 2011).

A destruição dos folículos pilosos presentes na derme ocasiona a epilação (BONASSA, GATO, 2012). A perda total de cabelo pode ocorrer em doses superiores a 55 Gy, com crescimento ocorrendo em aproximadamente 2 meses após a última dose de radiação (McQUESTION, 2011).

A pele seca resulta da inibição da atividade mitótica das glândulas sebáceas (BONASSA, GATO, 2012), que podem ser permanentemente destruídas após cerca de 30 Gy

⁶Princess Royal Radiotherapy Review Team. *Managing Radiotherapy Induced Skin Reactions. A Toolkit for Healthcare Professionals*. St James Institute of Oncology. 2011. Disponível em: <<http://www.ycn.nhs.uk/html/downloads/ltht-managingradiotherapyinducedskinreactions-oct2011.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2015.

em 15 sessões, o que pode levar à redução da lubrificação da pele causando ressecamento e prurido (McQUESTION, 2011).

A Tabela 1 relaciona os efeitos cutâneos com a dose de radiação recebida e o período para sua ocorrência.

Tabela 1 – Alterações agudas da pele conforme dose de radiação recebida.

Efeito cutâneo agudo	Dose (Gy)	Início
Eritema transitório inicial	2	Horas
Eritema fraco, epilação	6-10	7-10 dias
Eritema definitivo; hiperpigmentação	12-20	2-3 semanas
Descamação seca	20-25	3-4 semanas
Descamação úmida	30-40	≥ 4 semanas
Ulceração	> 40	≥ 6 semanas

Fonte: RYAN, 2012. Tradução.

As reações cutâneas evoluem ao longo do tempo e, geralmente, o pico máximo pode se dar na última semana de tratamento ou em 1 ou 2 semanas após o término do tratamento. (McQUESTION, 2011; O'DONOVAN et al, 2015; RYAN, 2012).

A radiodermatite, comumente, apresenta regressão entre 4 a 5 semanas após o término do tratamento (McQUESTION, 2011; O'DONOVAN et al, 2015; RYAN, 2012). O processo de cicatrização pode apresentar alterações em situações de radiação pós-operatória ou em incisões cirúrgicas que estão no campo dos tecidos irradiados (McQUESTION, 2011).

A radiodermatite é considerada inevitável principalmente em áreas como mama, cabeça e pescoço e períneo, por serem em sua maioria regiões de dobra que favorecem a umidade e fricção local (BONASSA, GATO, 2012; BRASIL, 2008). As reações de pele, eritema e descamação, também podem acometer as áreas do couro cabeludo, principalmente as regiões da nuca e periauricular (BONASSA, GATO, 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; SALVO et al, 2010), particularmente em pacientes com CCP (O'DONOVAN et al, 2015).

A radiodermatite interfere também na qualidade de vida dos pacientes submetidos à RT (GONZÁLEZ-SANCHÍS et al, 2014; O'DONOVAN et al, 2015). Ademais, os impactos causados pelo desenvolvimento da radiodermatite vão além dos sinais e sintomas clínicos, gerando ainda um estigma social e pessoal ao paciente que apresenta alteração da imagem corporal em área de grande exposição (GONZÁLEZ-SANCHÍS et al, 2014).

Determinados fatores, denominados extrínsecos e intrínsecos, podem ajudar a prever a possibilidade de desenvolvimento da radiodermatite. Os fatores extrínsecos são relacionados com o tratamento, ou seja, dose, volume, fracionamento, tratamento adjuvante, tratamento em área de dobra da pele, uso de material em bolus, tipo de imobilização e técnica de tratamento (HARRIS et al, 2012).

Os fatores intrínsecos estão relacionados ao indivíduo, por exemplo, maior tamanho da área irradiada, maior índice de massa corporal (IMC), condições pré-existentes como, por exemplo, psoríase (HARRIS et al, 2012), radiosensibilidade celular intrínseca, rotina do indivíduo normal com a pele, tratamento antineoplásico concomitante, imunoterapia ou terapias específicas, medicamentos, condições médicas associadas ou co-morbidades, como diabetes ou insuficiência renal, idade, estado nutricional comprometido, exposição solar crônica, tabagismo e condições ambientais (McQUESTION, 2011).

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).

A associação entre RT e QT resulta em melhores taxas na conservação de órgãos. A administração concomitante de cetuximab (CTX), um anticorpo monoclonal receptor do fator de crescimento epidérmico, com a RT, tem resultado em melhores índices de sobrevida global e controle loco-regional da doença (NUTTING, 2011). No entanto, o aumento do uso de regimes de QT e de escalonamento de dose de radiação demonstram que a radiodermatite continua a ser um problema clínico significativo, principalmente no que se refere aos pacientes com CCP, área em que a pele é parte do volume de destino, e taxas de descamação úmida de 45% são comuns (O'DONOVAN, 2015).

Giro et al (2009) apresentaram dados quanto à avaliação da radiodermatite grau 3 e grau 4 em pacientes com CCP submetidos à RT associada ao CTX. De acordo com os autores,

49% dos pacientes tratados com CTX concomitante à RT apresentaram radiodermatite grau 3 ou 4.

Em estudo que associa 2D-RT e CTX, foram encontradas taxas de radiodermatite grau 3 significativamente superiores quando comparado com um grupo em uso de cisplatina (CDDP) (WALSH et al, 2011).

Dessa forma, pacientes com indicação para terapêuticas associadas devem ser minuciosamente avaliados e monitorados, considerando a propensão para o desenvolvimento de toxicidade cutânea grave, especialmente, quando se associa ao CTX (GIRO et al, 2009; WALSH et al, 2011).

2.3.3 Ferramentas de avaliação para radiodermatite

As escalas de graduação são ferramentas importantes para correta avaliação do desenvolvimento e da progressão da radiodermatite. Seu uso favorece a avaliação das toxicidades e otimiza os registros realizados, o que torna possível o acompanhamento e a comparação de condutas clínicas e resultados alcançados (BONASSA, GATO, 2012).

A necessidade da aplicação de escalas para avaliação da radiodermatite acompanha o progressivo desenvolvimento no campo da RT, marcado por inovadoras técnicas de tratamento, tanto no que condiz ao maquinário utilizado quanto à conduta terapêutica, como técnicas de hipofracionamento e tratamentos combinados, o que reforça a importância de se mensurar com precisão e de forma objetiva a toxicidade decorrente do tratamento. Ademais, o uso de métodos que viabilizem a mensuração das toxicidades em estágio inicial, possibilita a tomada de decisão e o estabelecimento de conduta precoce e adequada no que concerne ao manejo das reações cutâneas (GONZÁLEZ-SANCHÍS et al, 2014).

Em 1985, os critérios para toxicidade aguda foram desenvolvidos de forma complementar aos critérios de toxicidade tardia (RTOG/EORTC *Late Radiation Morbidity Scoring Schema*) previamente desenvolvidos, sendo apresentados como Critério de Score para Morbidade Aguda por Radiação (*Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria*). Os critérios possibilitam a classificação dos efeitos da RT (agudos ou tardios), dentre os quais figuram as reações de pele. Em ambos os casos, 0 está relacionado à ausência de efeitos ocasionados pela radiação e 5 está relacionado ao efeito que conduz à morte. A severidade das reações é graduada de 1 a 4 (COX; STETZ; PAJAK, 1995).

Uma desvantagem identificada nos critérios RTOG refere-se à graduação 2, que é definida pelo eritema brilhante e descamação úmida irregular, porém a classificação agrupa

duas alterações que não podem ser consideradas iguais em termos de gravidade. Dessa forma, opta-se em alguns estudos por utilizar uma modificação da graduação RTOG, na qual é realizada uma subdivisão da graduação, separando as alterações em eritema brilhante como grau 2 e descamação úmida irregular como grau 2,5, identificando de forma mais precisa as alterações e sua evolução. A escala original apresentada conforme critérios RTOG para avaliação da toxicidade aguda, bem como sua versão modificada e para toxicidade tardia são apresentadas nas Tabelas 2, 3 e 4, respectivamente (HUANG et al, 2015).

Outra escala implementada para avaliação da radiodermatite é denominada *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE⁷). Sua utilização está bem documentada e os critérios têm sido amplamente utilizados para avaliação e registro realizado pelo profissional da saúde (ATHERTON et al, 2012). Trata-se de um compilado de itens que constituem material para avaliação dos eventos adversos (EA) desenvolvidos por pacientes com câncer. Desenvolvido em 1984, seu conteúdo passou por diversas atualizações, uma delas em 2003 (TROTTI et al, 2003), quando foi revisto e expandido, e em 2009 para nova revisão, disponibilizando a versão 4.0 (BRUNER et al, 2011). Atualmente está disponível na versão 4.03, de junho de 2010 (CTCAE, 2010).

Cada item CTCAE contém um termo que representa um EA específico, graduado segundo sua gravidade entre 1 e 5 (CTCAE, 2010). A categoria radiodermatite faz parte do subgrupo *Injury, poisoning and procedural complications*, e apresenta a graduação, conforme Tabela 5.

⁷ Versão atualizada do *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC).

Tabela 2 – 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, 2015a. Tradução.

Tabela 3 – Versão modificada dos critérios de graduação da toxicidade aguda segundo RTOG.

Grau	0	1	2	2,5	3	4
Características da pele	Sem alteração	Eritema folicular, leve ou opaco/ epilação/ descamação seca/ redução da transpiração	Eritema brando ou brilhante	Descamação úmida desigual/ edema moderado	Confluyente, descamação úmida além das dobras na pele, edema profundo	Ulceração, hemorragia, necrose

Fonte: HUANG et al, 2015. Tradução.

Tabela 4 – Critérios de graduação da toxicidade tardia segundo RTOG/EORTC.

Grau	0	1	2	3	4
Características da pele	Sem alteração	Atrofia leve; alteração da pigmentação; perda capilar parcial	Atrofia desigual; telangiectasia moderada; perda capilar total	Atrofia acentuada; telangiectasia grosseira	Ulceração

Fonte: RTOG, 2015b. Tradução.

Tabela 5 – Critérios de graduação da toxicidade cutânea segundo critérios do CTCAE.

Evento	1	2	3	4	5
Radiodermatite¹	Eritema leve ou descamação seca	Eritema moderado a vigoroso; descamação úmida desigual, confinado na maior parte às dobras cutâneas; edema moderado	Descamação úmida em outras áreas além das pregas cutâneas; sangramento induzido por trauma menor ou abrasão	Consequências potencialmente fatais; necrose da pele e ulceração da derme de espessura total; sangramento espontâneo do local envolvido; indicação de enxerto da pele	Morte

Fonte: CTCAE, 2010. Tradução

¹Definição da reação inflamatória cutânea que ocorre como resultado da exposição biologicamente eficaz de radiação ionizante.

Segundo Salvo et al (2010), para avaliação objetiva da radiodermatite, os critérios estabelecidos segundo RTOG e CTCAE foram as ferramentas mais utilizadas entre os estudos incluídos pela referida revisão (25/39, 65%). Tais critérios apresentam forte correlação entre si, no entanto, é possível encontrar diferenças entre as escalas quando comparadas aos critérios da *World Health Organisation* (WHO) (Tabela 6) (HUANG et al, 2015).

O sistema de classificação para a toxicidade aguda e subaguda apresentado pela WHO, foi desenvolvido inicialmente para avaliação de toxicidades em pacientes submetidos à QT, mas também vem sendo utilizado para avaliação de toxicidades em pacientes submetidos à RT (SHARP et al, 2011).

Tabela 6 – Critérios de graduação da toxicidade cutânea segundo critérios da WHO - *Grading system for acute and subacute toxicity*.

Grau	0	1	2	3	4
Características da pele	Sem alteração	Eritema	Descamação seca, formação de vesículas, prurido	Descamação úmida, ulceração	Dermatite esfoliativa, necrose, requer intervenção cirúrgica

Fonte: HUANG et al, 2015; SHARP et al, 2011. Tradução.

Outras escalas como a apresentada pela *Oncology Nursing Society* (Tabela 7), Douglas e Fowler (Tabela 8), e *Radiation Dermatitis Severity Scales* (Tabela 9), têm sido

desenvolvidas com o intuito de representar com maior precisão os diferentes graus de radiodermatite e seus respectivos sinais, de forma mais minuciosa e detalhada (RYAN, 2012).

Tabela 7 – Critérios de graduação da toxicidade cutânea segundo critérios da *Oncology Nursing Society*.

Grau	Características da pele
0	Sem alteração
1.0	Eritema leve ou opaco
1.5	Eritema intenso
2.0	Descamação seca com ou sem eritema
2.5	Pequena a moderada quantidade de descamação úmida
3.0	Descamação úmida confluyente
3.5	Ulceração, hemorragia ou necrose

Fonte: RYAN, 2012. Tradução

Tabela 8 – Escala para avaliação da radiodermatite - Douglas & Fowler.

Grau	Características da pele
0	Normal
0.25	50/50, duvidoso se há qualquer alteração do normal
0.5	Vermelhidão muito leve
0.75	Vermelhidão definitivo, mas leve
1	Vermelhidão grave
1.25	Vermelhidão grave; pele com aparência de “folha de papel”
1.5	Ruptura úmida em uma área muito pequena, com aparência escamosa ou com crosta
1.75	Descamação úmida em mais do que uma pequena área
2	Descamação úmida em 25% da área irradiada
2.25	Descamação úmida em 33% da área irradiada
2.5	Descamação úmida em 50% da área irradiada
2.75	Descamação úmida em 66% da área irradiada
3	Descamação úmida na maior parte da área irradiada
3.25	Descamação úmida na maior parte da área irradiada com leve exsudato úmido
3.5	Descamação úmida na maior parte da área irradiada com exsudato; necrose

Fonte: RYAN, 2012. Tradução.

Tabela 9 – Escala para avaliação da gravidade da radiodermatite (*Radiation Dermatitis Severity Scales*).

Grau	Características da pele
0.0	Normal ou nenhum
0.5	Eriteme leve, irregular / folicular; hiperpigmentação leve
1.0	Eritema fraco e difuso; hiperpigmentação difusa; epilação suave
1.5	Eritema definido; extremo escurecimento / hiperpigmentação
2.0	Eritema definitivo / hiperpigmentação com descamação seca; edema leve
2.5	Eritema definitivo / hiperpigmentação / descamação escamosa
3.0	Eritema vermelho escuro com descamação seca difusa; descamação em folhas
3.5	Eritema violáceo com descamação úmida inicial; descamação em folhas; crostas desiguais
4.0	Eritema violáceo com descamação úmida difusa; crostas desiguais; ulceração; necrose

Fonte: RYAN, 2012. Tradução.

A falta de aspectos objetivos nos critérios utilizados pelas ferramentas para avaliação da radiodermatite impedem uma medida quantitativa de um parâmetro clínico ou fisiológico específico. Algumas técnicas vêm sendo descritas para avaliação da radiodermatite visando contemplar esses aspectos objetivos ausentes nos demais instrumentos de graduação, dentre elas estão: *espectrofotometria de reflectância*, calorimetria para mensuração de eritema cutâneo, *dopplerfluxometria laser* (LDF) para mensuração do fluxo sanguíneo cutâneo, dentre outras formas para mensuração da hidratação cutânea (HUANG et al, 2015).

Outra questão limitante das escalas aplicadas para avaliação da radiodermatite é a ausência de uma visão do paciente sobre o processo de desenvolvimento e evolução da reação (HUANG et al, 2015). Sinais e sintomas não especificamente avaliados pelas escalas e, conseqüentemente, pelos profissionais, podem estar presentes nos pacientes e, ainda assim, não serem considerados na avaliação, mesmo que fossem relevantes (ATHERTON et al, 2012). Dessa forma, ferramentas de avaliação que envolvem parâmetros subjetivos e permitem aos pacientes o relato de sintomas são importantes por restringirem a avaliação ao paciente sem interferências do avaliador, seja ele médico, enfermeiro ou outro profissional da saúde, impedindo a interpretação equivocada dos parâmetros avaliados (HUANG et al, 2015).

O sistema de avaliação associado ao CTCAE, *Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE), aborda as reações adversas a partir da perspectiva do paciente no contexto do tratamento do câncer (HAY et al, 2014). Os resultados obtidos por meio de relatos do paciente são informações diretas, que não sofreram alterações ou interpretações equivocadas por terceiros, como no caso do observador, gerando dessa forma, dados reais sobre a avaliação pessoal realizada (NEBEN-WITTICH et al, 2011).

A exemplo do uso do relato do paciente para avaliação das reações adversas, tem-se a escala Skindex-16 que pode ser usada para avaliação da qualidade de vida do paciente relacionada as alterações cutâneas gerais. A escala agrupa sua avaliação em subescalas que se dividem em: sintomas, estado emocional e desempenho físico/funcional e pode ser usado para avaliar as condições da pele que ocorreram na semana anterior. A avaliação é realizada por meio de escala numérica analógica (0 = nunca se incomodou a 6 = sempre incomodou) aplicada a cada um dos 16 itens (ATHERTON et al, 2012, CHREN et al, 2001).

Tabela 10. Skindex-16.

Sintomas	Emocional	Funcional
1. Prurido	5. Persistência ou recorrência da condição cutânea	12. Efeito da condição cutânea na interação com outras pessoas
2. Ardor ou queimação na pele	6. Preocupação sobre a condição cutânea	13. Efeito da condição cutânea no desejo de estar com outras pessoas
3. Pele machucada / ferida	7. Aparência da pele	14. A condição cutânea dificulta a demonstração de afeto
4. Pele irritada	8. Frustração relacionada à condição cutânea	15. A condição cutânea dificulta as atividades de vida diária
	9. Constrangimento relacionado à condição cutânea	16. A condição cutânea dificulta o trabalho
	10. Irritação relacionada à condição cutânea	
	11. Sensação de depressão	

Fonte: ATHERTON et al, 2012; CHREN et al, 2001. Tradução.

Segundo Schnur (2011), a avaliação subjetiva da experiência de radiodermatite vivida pelo paciente é importante por diferentes fatores, dentre eles o fato de que duas pessoas com o mesmo grau de radiodermatite segundo graduação do RTOG podem apresentar diferentes experiências subjetivas entre si. O autor ressalta ainda que ao não questionar o paciente acerca de sintomas como dor, prurido, alterações da imagem corporal, dentre outros, aumenta a probabilidade desses dados serem subnotificados por não haver espaço para o autorrelato do paciente.

Voltado especificamente para avaliação da radiodermatite e pensando em uma ferramenta que contemplasse as percepções dos pacientes, Noble-Adams (1999) desenvolveu um instrumento que abrange aspectos subjetivos e objetivos, chamado *Radiation-Induced Skin Reaction Assessment Scale (RISRAS)* (Tabela 11). A escala conta com um campo para os sintomas relatados pelos pacientes e outro campo destinado à avaliação pelos profissionais da saúde dos sinais apresentados pelo paciente ao longo da RT.

Tabela 11 – Critérios de graduação da toxicidade cutânea segundo escala RISRAS.

RISRAS (Pontuação total entre 0 e 36)					
Componente paciente (Pontuação total entre 0 e 12)					
Sintomas	De modo nenhum	Um pouco	Bastante	Muito	
Você tem alguma sensibilidade, desconforto ou dor na sua pele na área de tratamento?	0	1	2	3	
Sua pele na área de tratamento apresenta coceira?	0	1	2	3	
Você tem uma sensação de queimação da pele na área de tratamento?	0	1	2	3	
Até que ponto suas reações cutâneas e seus sintomas afetam suas atividades do dia-a-dia?	0	1	2	3	
Componente investigador (Pontuação total entre 0 e 24)					
Eritema	0 Pele normal	1.0 Rosa escuro	2.0 Vermelho opaco	3.0 Vermelho brilhante	4.0 Vermelho-púrpura intenso
Descamação seca	0 Pele normal	1.0 (<25 %)	2.0 (25–50 %) ^b	3.0 (50–75 %)	4.0 (>75 %)
Descamação úmida	0 Pele normal	1.5 (<25 %)	3.0 (25–50 %)	4.5 (50–75 %)	6.0 (>75 %)
Necrose	0 Pele normal	2.5 (<25 %)	5.0 (25–50 %)	7.5 (50–75 %)	10.0 (>75 %)

Fonte: NOBLE-ADAMS, 1999. Tradução.

a As pontuações individuais para cada item são somadas para gerar a pontuação total para o pesquisador e pacientes componentes da escala. Adicionando a pontuação do pesquisador e do paciente obtém-se o score total RISRAS.

b Porcentagem da área da superfície da pele afetada.

2.3.4 Medidas para prevenção da radiodermatite aguda

Uma grande variedade de medicamentos tópicos, endovenosos e orais são utilizados na prática clínica para prevenção ou tratamento da radiodermatite (FRANCO et al, 2014; SALVO et al, 2010). No entanto, segundo Harris et al (2012), a qualidade e a quantidade de estudos que avaliam agentes tópicos parecem ser insuficientes para suportar ou refutar qualquer produto específico, indicando ainda que são mínimas as avaliações em curso de produtos para cuidados da pele.

Inúmeros estudos na Nova Zelândia / Austrália (KUMAR et al, 2010), Reino Unido (UK) (HARRIS et al, 2012), Estados Unidos da América (EUA) (SWAMY, ASHAMALLA, GUIRGUIS, 2009), Bélgica (D'HAESE et al, 2005), Europa e EUA (O'DONOVAN et al, 2015) têm destacado a falta de prática clínica baseada em evidências. Os estudos reforçam que apesar dos esforços em se fornecer orientações claras quanto aos cuidados voltados à prevenção e ao tratamento da radiodermatite, a escolha do produto ainda se pauta basicamente no senso comum ou na experiência dos profissionais (O'DONOVAN et al, 2015).

A hidratação da área irradiada é geralmente considerada o método ideal para prevenir e minimizar reações de pele (SALVO et al, 2010). Para tanto, destaca-se o uso de produtos tópicos por apresentarem especial benefício no que se refere aos cuidados com a pele. Tais produtos podem agir mediante a absorção percutânea por meio da barreira epidérmica na pele para os tecidos subjacentes. O estrato córneo da epiderme regula a quantidade e a velocidade de absorção percutânea, sendo extremamente relevante para esse processo a hidratação cutânea, que pode ser melhorada recorrendo ao uso de produtos tópicos (LAWTON, 2013).

Entretanto, os produtos tópicos utilizados para prevenção da radiodermatite variam dentre as diversas prescrições e indicações havendo controvérsias quanto ao seu uso, dificultando a escolha da terapêutica adequada (ANDRADE et al, 2012; KUMAR et al, 2010; PIRES, SEGRETO, SEGRETO, 2008).

Em conclusão, as evidências são insuficientes para apoiar o uso de um determinado agente para prevenção da radiodermatite (O'DONOVAN et al, 2015; SALVO et al, 2010).

Outras revisões sistemáticas têm abordado em seu escopo a prevenção da radiodermatite (BOLDERSTON et al, 2006; CHAN et al, 2014a; KEDGE, 2009; KOUKOURAKIS et al, 2010; MEGHRAJANI et al, 2013; RICHARDSON et al, 2005; SALVO et al, 2010; ZHANG, ZHANG, SHAO, 2013), no entanto nenhuma delas aborda especificamente o uso de intervenções tópicas na prevenção da radiodermatite aguda para pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço. A heterogeneidade dos dados coletados

de forma ampla, incluindo diferentes tipos de intervenções, sejam elas tópicas, orais e endovenosas e diferentes áreas de tratamento, como mama, tórax, períneo, cabeça e pescoço e região anorretal dificulta a avaliação das evidências no que se refere às especificidades de cada área e produto. Ademais, pacientes com CCP figuram entre aqueles com maior probabilidade de desenvolvimento de reações cutâneas, tal como pacientes com câncer de mama, que nesse último caso, já conta com revisão sistemática específica para área irradiada em questão (BUTCHER, WILLIAMSON, 2012).

Chan, Larsen e Chan (2012) realizaram overview acerca das revisões sistemáticas sobre prevenção e tratamento para radiodermatite. Os autores concluíram em seus resultados que há necessidade da produção de revisões de alta qualidade para prevenção e tratamento da radiodermatite, relatando fragilidade metodológica entre os estudos de revisão já publicados, o que prejudica as evidências produzidas por tais estudos.

Cabe ressaltar que os cuidados voltados à prevenção e ao tratamento da radiodermatite fazem parte da prática clínica do enfermeiro que atua em setores de oncologia, sendo relevante que o profissional esteja atualizado e seguro quanto às informações que irá oferecer aos pacientes, favorecendo a relação de confiança entre ambos, o que ajuda na adesão às orientações e na segurança do paciente ao longo do tratamento (LAFFIN, SMYTH, 2011).

Considerando o exposto quanto à especificidade da população estudada, a qual possui alta probabilidade de desenvolver tal reação cutânea ao longo do tratamento, e a ausência de consenso quanto à melhor forma de prevenção para radiodermatite, situação a qual potencializa a vulnerabilidade do paciente e frequentemente interrompe o seguimento do tratamento, foi realizada revisão sistemática da literatura visando identificar as evidências disponíveis que fundamentem o uso de produtos tópicos na prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com CCP submetidos à RT.

Objetivo

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar quais são os efeitos do uso de intervenções tópicas farmacológicas em comparação com intervenções tópicas não-farmacológicas na prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar as intervenções tópicas que vêm sendo estudadas para prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço;

Verificar as especificidades da intervenção empregada, composição, veículo utilizado, forma de aplicação, quantidade, duração e acessibilidade;

Avaliar o efeito das intervenções na prevenção das graduações 1 e 2 de radiodermatite aguda;

Avaliar o risco de viés, a qualidade metodológica e a qualidade das evidências dos estudos incluídos na revisão.

Materiais e Método

4 MATERIAIS E MÉTODO

4.1 TERMINOLOGIA

A prevenção da radiodermatite aguda foi definida como a ocorrência ou ausência da reação (sim ou não) (CHAN et al, 2012) e a prevenção das suas graduações 1 e 2, conforme score RTOG. Intervenções tópicas farmacológicas foram definidas como produtos que contém o princípio ativo em sua formulação (veículo) e intervenções tópicas não farmacológicas se restringem ao veículo (ou base), placebo, cuidado usual e ausência de medicação/intervenção (LAWTON, 2013).

4.2 PROTOCOLO E REGISTRO

Trata-se de revisão sistemática cujo planejamento e execução adotou as etapas propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (MOHER et al, 2009). O Checklist referente ao PRISMA consta no Anexo A.

A declaração PRISMA orienta a redação de revisões sistemáticas e metanálises por meio de um *Checklist* composto por 27 itens (Anexo A) e um fluxograma composto por quatro fases (Figura 6). Trata-se de atualização do antigo *QUOROM Statement (Quality Of Reporting Of Meta-analyses)*, realizada em 2009, sendo renomeado para PRISMA. Seu objetivo é auxiliar os autores a melhorar a comunicação de revisões sistemáticas e metanálises. Comumente aplicado para revisões sistemáticas de estudos randomizados, a ferramenta também pode ser aplicada como base para comunicar revisões sistemáticas que envolvam outros tipos de investigação. A avaliação crítica de revisões sistemáticas publicadas também pode seguir a proposta apresentada pela declaração PRISMA, no entanto, o *checklist* não é um instrumento para avaliação da sua qualidade (MOHER et al, 2009).

O protocolo da revisão sistemática está registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), identificado pelo número de registro CRD42015020823. O protocolo pode ser acessado pelo endereço eletrônico <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/register_new_review.asp?RecordID=20823&UserID=10935> (PROSPERO, 2015).

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A questão norteadora da pesquisa – “Em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia, quais são os efeitos do uso de intervenções tópicas farmacológicas comparado às intervenções tópicas não-farmacológicas na prevenção da radiodermatite aguda?” – foi formulada utilizando a estratégia PICOS (GALVÃO, PEREIRA, 2014) que representa o acrônimo descrito no Quadro 1. Os elementos que compõem a estratégia PICOS são fundamentais para formulação da questão norteadora, definindo precisamente as informações que se pretende buscar para realização da pesquisa (GALVÃO, PEREIRA, 2014).

Quadro 1 – Descrição da estratégia PICOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente/População	Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna de cabeça e pescoço submetidos à RT
I	Intervenção	Intervenções tópicas farmacológicas
C	Comparação	Intervenções tópicas não farmacológicas
O	<i>Outcome</i> (desfecho/resultados)	Prevenção da radiodermatite aguda
S	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	Estudos comparativos, ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR), ensaios clínicos controlados sem randomização, ensaios clínicos autocontrolados

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Dessa forma, foram selecionados apenas os artigos em que o objetivo foi investigar a ação de determinada intervenção de aplicação tópica contendo princípio ativo farmacológico comparado à intervenção tópica sem princípio ativo farmacológico, seja ela veículo ou base do produto, placebo, cuidado usual ou, ainda, nenhum produto na prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com CCP submetidos à RT.

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos considerando a questão norteadora formulada a partir da estratégia PICOS e estão descritos de forma detalhada no Quadro 2.

Quadro 2 – Critérios de inclusão e exclusão segundo estratégia PICOS. Brasília, DF, Brasil, 2015.

PICOS	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
P	(1) Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna de cabeça e pescoço (2) Pacientes submetidos à radioterapia externa (teleterapia)	(1) Radioterapia externa aplicada por meio de Cobalto 60 (Co-60)
I	(1) Grupo intervenção que avalie agentes tópicos que contenham princípio ativo com ação farmacológica.	(1) Intervenções não tópicas (administradas por outras vias, por exemplo, via oral, endovenosa, retal, entre outras)
C	(1) Grupo controle/comparação com intervenções tópicas não farmacológicas, podendo ser o veículo, base, placebo, orientações gerais de cuidados com a pele (cuidado usual) ou nenhuma intervenção	(1) Intervenções não tópicas (administradas por outras vias, por exemplo, via oral, endovenosa, retal, entre outras) (2) Grupo controle/comparação com agentes tópicos que contenham princípio ativo com ação farmacológica
O	(1) Desenvolvimento da radiodermatite aguda (sim ou não) (2) Graduação da radiodermatite aguda (3) Tempo para o desenvolvimento da radiodermatite	(1) Avaliação exclusiva de intervenções para tratamento da radiodermatite
S	(1) Estudos comparativos, ensaios clínicos controlados randomizados, ensaios clínicos controlados sem randomização, ensaios clínicos autocontrolados	(1) Estudos observacionais, descritivos, retrospectivos, revisões, relatos de caso, resumos apresentados em congressos e conferências, protocolos de estudos, cartas ao editor, opiniões pessoais, dissertações, teses, capítulos de livros e manuais institucionais

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Publicações que apresentassem informações insuficientes acerca da população incluída no estudo, intervenção avaliada, controle, desfecho e/ou resultados também foram excluídas.

Foram consideradas publicações em qualquer idioma, sem qualquer limite estabelecido para período de publicação.

4.4 FONTES DE INFORMAÇÃO

Foram desenvolvidas estratégias de busca individuais para cada uma das seguintes bases de dados bibliográficos: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane CENTRAL) disponível pela *The Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *US National Library of Medicine* (PubMed), Scopus e Principal Coleção do Web of Science (Web of Science).

4.4.1 CINAHL

O CINAHL é uma base de dados voltada para área da enfermagem abrangendo vastos registros da literatura da área da saúde. As buscas que podem ser feitas por meio da base de dados CINAHL é útil a enfermeiros, demais profissionais da saúde, pesquisadores, educadores e estudantes. Seu acervo inclui mais de 2,9 milhões de registros que datam desde 1981 (CINAHL, 2015).

Sua interface é de fácil acesso e uso, com recursos de pesquisa que permitem uma busca efetiva acerca do tema de interesse. A pesquisa conta com duas formas de aplicação, básica e avançada, onde se permite a inserção de limites e filtros.

O conteúdo é assinado e disponível por meio do Portal de Periódicos CAPES/MEC (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>) apenas para as instituições participantes que possuam *Internet Protocol* (IP) identificador para acesso.

4.4.2 Cochrane CENTRAL

A CENTRAL é uma base de dados inserida na *Cochrane Library*, coleção que agrupa 6 bases de dados, e apresenta ensaios clínicos randomizados e quase-experimentais. São apresentadas informações bibliográficas, como autor, título, fonte, ano e comumente os resumos dos estudos. Não estão disponíveis os textos na íntegra para acesso pela base (COCHRANE, 2015).

Registros de ensaios clínicos randomizados, independente do idioma ou data de publicação, também são inseridos na base (COCHRANE, 2015)

O acesso à CENTRAL pode ser realizado por meio da plataforma *Cochrane Library* no endereço <http://www.cochranelibrary.com/>.

4.4.3 LILACS

A LILACS é uma base de dados criada em 1982 com o objetivo de reunir as referências bibliográficas publicadas na área de Ciências da Saúde que não estivessem presentes em outras bases, dando visibilidade internacional a estas publicações e viabilizando o acesso ao conteúdo por meio de fotocópias dos artigos (LILACS, 2015).

Seu acesso é aberto e pode ser realizado pelo portal da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) por meio do endereço eletrônico: <http://www.bireme.br/php/index.php> ou ainda por acesso direto pelo site <http://lilacs.bvsalud.org/>.

Os termos utilizados para busca na base de dados LILACS podem ser encontrados por meio de acesso aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nos idiomas português, espanhol e inglês.

4.4.4 PubMed

O PubMed é um recurso de livre acesso desenvolvido pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), integrante da *U.S. National Library of Medicine* (NLM), localizado no *National Institutes of Health* (NIH) que provê amplo acesso à literatura científica. Seu acervo abrange vasto quantitativo de citações literárias biomédicas do MEDLINE, o qual ultrapassa os 24 milhões, citações não indexadas ao MEDLINE, revistas de ciências da vida e livros online (PUBMED, 2015).

As citações do PubMed incluem ainda áreas como biomedicina e saúde, além de ciências químicas, comportamentais e bioengenharia (PUBMED, 2015).

Seu acesso é gratuito e pode ser realizado por meio da plataforma disponível no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

4.4.5 Scopus

Trata-se de base de dados de resumos e citações da literatura científica e de fontes de informação. O acervo da base ultrapassa 21 mil periódicos, de 5 mil editores internacionais, 24 milhões de patentes, além de outros documentos (SCOPUS, 2015).

Assim como outras bases, o conteúdo é assinado e disponível por meio do Portal de Periódicos CAPES/MEC (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>) apenas para as instituições participantes que possuam IP identificador para acesso. O acesso à base pode ser realizado também pelo endereço <http://www.scopus.com>.

4.4.6 Web of Science

O acesso à Principal Coleção da Web of Science pode ser feito por meio do Portal de Periódicos CAPES/MEC que possui assinatura junto à Thomson Reuters Scientific, viabilizando o acesso a referências e resumos em todas as áreas do conhecimento. Seu acervo conta com mais de 9000 periódicos indexados (WEB OF SCIENCE, 2015).

A busca ao conteúdo da Principal Coleção do Web of Science, oferece a possibilidade de consulta a 5 coleções: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED); Social Sciences Citation Index (SSCI); Arts & Humanities Citation Index (A&HCI); Conference Proceedings Citation Index- Science (CPCI-S); Conference Proceedings Citation Index - Social Science & Humanities (CPCI-SSH), com disponibilidade de acesso desde 1945, 1956, 1975, 1991, 1991 até o presente, respectivamente (WEB OF SCIENCE, 2015).

A consulta à Principal Coleção da Web of Science oferece ainda ferramentas para realização de análises bibliométricas, permitindo, por exemplo, a avaliação do número de citações para cada referência.

4.4.7 Literatura cinzenta

Adicionalmente, foi realizada busca na literatura cinzenta, etapa recomendada na execução das revisões sistemáticas (PEREIRA, GALVÃO, 2014a), utilizando o Google Acadêmico (*Google Scholar*) e o ProQuest *Dissertations and Theses database*.

4.4.7.1 Google Acadêmico

O Google Acadêmico (*Google Scholar*) permite realização de buscas abrangentes na literatura acadêmica. Com interface de livre acesso e fácil manipulação, a plataforma disponibiliza entre seus resultados artigos, dissertações, teses, livros, resumos publicações de editoras acadêmicas, organizações profissionais, bibliotecas de pré-publicações, entre outros. Seus resultados auxiliam ainda na identificação das pesquisas mais relevantes do meio acadêmico (GOOGLE ACADÊMICO, 2015).

Seu acesso pode ser realizado pelo site: <https://scholar.google.com.br/>.

4.4.7.2 ProQuest Dissertations and Theses database

A ProQuest *Dissertations and Theses database* foi fundada em 1938, e apresenta coleção com 5 bases de dados (ProQuest Health and Medical Complete, ProQuest Nursing & Allied Health Source, ProQuest Health Management, ProQuest Psychology Journals e ProQuest Family Health) compondo a ProQuest Hospital Collection (PROQUEST, 2015).

A ProQuest apresenta em seu acervo extensa gama de periódicos da área da saúde, dissertações e recursos baseados em evidências (PROQUEST, 2015).

Seu acesso pode ser realizado pelo site <http://search.proquest.com/>.

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados para identificação de quaisquer referências adicionais que poderiam ter sido perdidas nas bases de dados eletrônicas.

4.5 BUSCA

Foram selecionados os descritores controlados e não controlados adequados para a busca, que resgatassem efetivamente o maior número de referências que abordassem a questão do estudo. Os descritores controlados foram identificados por meio do *Medical Subject Headings* (MESH) (para busca no CINAHL, Cochrane CENTRAL, PubMed, Scopus e Web of Science) e do Descritores em Ciências da Saúde (DECS) (para busca no LILACS). As palavras-chave foram identificadas por meio de busca ativa em artigos, previamente conhecidos, que abordavam o tema de interesse do estudo.

Os termos identificados, fossem eles controlados ou não, foram inseridos na plataforma de busca do PubMed como forma de teste, com o objetivo de selecionar e identificar novos termos até então desconhecidos. Os termos foram inseridos sem uso de aspas nessa etapa inicial, a fim de resgatar todas os termos, suas combinações e sua classificação (*Mesh terms, All fields*) no resultado da busca detalhada. Os termos utilizados para busca e seus resultados detalhados estão apresentados conforme a estratégia PICO, sendo descrito os termos utilizados para definição dos pacientes (Apêndice A), da intervenção (Apêndice B), comparação (Apêndice C) e por fim, do desfecho de interesse (Apêndice D).

Os termos selecionados para composição dos cruzamentos da estratégia de busca estão indicados em negrito.

Nessa primeira etapa, os termos selecionados foram novamente inseridos no campo de busca do PubMed, a fim de identificar os resultados individuais para cada termo. Novamente foram realizadas as buscas de acordo com a estratégia PICO (Apêndices E, F, G, H). Essa etapa auxiliou na identificação de termos que não retornavam resultados, garantindo que a estratégia final, próxima etapa, contemplaria todos os termos necessários para a busca.

Após escolha e conferência de todos os termos identificados para composição da estratégia de busca, foram realizados os cruzamentos para busca em cada base de dados.

Nessa etapa, utilizou-se aspas para todos os descritores, exceto naqueles utilizados no LILACS. Para cada categoria da estratégia PICO foram cruzados descritores específicos entre si utilizando o operador booleano OR. Entre as categorias foram utilizados o operador booleano AND, resultando no seguinte cruzamento P AND I AND C AND O.

A busca no CINAHL (Tabela 12) foi realizada inserindo descritores no plural e singular e o marcador texto completo (TX) para determinar que os descritores seriam buscados ao longo de todo o texto (o limite texto completo, que resulta apenas em artigos disponíveis na íntegra, não foi utilizado).

A estratégia na Cochrane CENTRAL (Tabela 13) não diferiu entre descritores no plural e singular, pois em ambos os casos, os resultados são iguais, dessa forma, o descritor foi inserido no cruzamento apenas uma vez. Por se tratar de uma base que contempla apenas ensaios clínicos, a busca limita, necessariamente, os resultados em *trials*.

Para busca no LILACS foram utilizados os descritores controlados identificados no DECS. Embora um quantitativo maior de descritores controlados estivesse disponível pelo DECS, optou-se por utilizar apenas dois descritores, considerando a restrição de resultados obtidos quando um número maior era inserido no cruzamento para busca, conforme apresentado na Tabela 14. Por ser uma base trilingue, os descritores aplicados,

exclusivamente nessa base, foram utilizados nos três idiomas, a saber, inglês, espanhol e português.

Para o PubMed, os termos no singular foram cruzados com o termo similar no plural por apresentarem resultados diferentes. Os termos identificados como *Mesh terms* foram buscados de duas formas, inicialmente como *Mesh terms* e, após, como *All fields*. Nenhum limite foi aplicado para busca e todos os cruzamentos foram construídos na ferramenta “busca avançada”. A estratégia de busca final realizada para o PubMed está identificada na Tabela 15.

Por fim a busca realizada no Scopus foi restringida a um número menor de descritores, na tentativa de restringir ao tema de interesse da pesquisa. A busca apresentada na Tabela 16 não utilizou nenhum limite.

A estratégia de busca realizada na base Web of Science (Tabela 17) também distinguiu descritores no plural e no singular, por obter resultados diferentes para cada uma das formas. Novamente não foram inseridos limites na busca.

Tabela 12 - Estratégia de busca final realizada na base CINAHL. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Busca	Estratégia de Busca	Resultados
S5	Search (S1 AND S2 AND S3 AND S4)	469
S4	TX "radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radio-dermatitis" OR "skin damage" OR "skin toxicity" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin injuries" OR "radiation reaction" OR "acute skin toxicity" OR "acute skin reaction" OR "acute dermatitis" OR "acute radiodermatitis" OR "acute radiation dermatitis" OR "acute radiation reactions" OR "acute radiation-induced skin reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radiation induced skin injuries" OR "radiation-induced skin reaction" OR "radiation induced dermatitis" OR "radio-induced damage" OR "radiotherapy-induced skin reactions" OR "radiation skin reactions" OR "radiation-induced skin injuries"	4360
S3	TX "standard of care" OR "skin care" OR "soap" OR "soaps" OR "mild soap" OR "pharmaceutical vehicles" OR "sorbolene" OR "placebo" OR "placebos" OR "placebo effect" OR "emollient" OR "emollients" OR "prevention" OR "prophylaxis" OR prophylactic OR washing OR "aqueous cream" OR "based creams" OR "oil-based" OR vehicle OR "usual supportive care" OR "usual care" OR "standard care" OR "standard treatment" OR "non-pharmacological" OR "no medication" OR "no intervention" OR "topical aqueous cream"	530960
S2	TX "administration, topical" OR "ointment" OR "ointments" OR "pastes" OR "unguents" OR "skin cream" OR "skin care" OR "transdermal patch" OR "emulsions" OR "emulsion" OR "powder" OR "powders" OR "pharmaceutical solutions" OR "solutions" OR "prophylaxis" OR "prevention" OR "skin therapy" OR "skin ointment" OR "cream" OR "creme" OR "creams" OR "gel" OR "dressing" OR "dressings" OR "lotion" OR "oil" OR "patch" OR "moisturizer" OR "topical" OR "topical route" OR "topical interventions" OR "topical application" OR "topical ointment" OR "topical agents" OR "topical treatment" OR "topical administration"	560833
S1	TX "head and neck neoplasms" OR "carcinoma, squamous cell" OR "squamous cell carcinoma" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancers" OR "head and neck tumor" OR "head and neck tumors" OR "head and neck tumour" OR "head and neck tumours" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "head and neck region" OR "head and neck squamous cell carcinoma"	14732

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 13 - Estratégia de busca final realizada na base Cochrane CENTRAL. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Busca	Estratégia de Busca	Resultados
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	65
#4	"radiodermatitis" OR "dermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radio-dermatitis" OR "skin damage" OR "skin toxicity" OR "skin reaction" OR "skin injuries" OR "radiation reaction" OR "radio-epithelitis" OR "acute skin toxicity" OR "acute skin reaction" OR "acute dermatitis" OR "acute radiodermatitis" OR "acute cutaneous toxicity" OR "acute radiation dermatitis" OR "acute radiation reactions" OR "acute radiation-induced skin reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radiation induced skin injuries" OR "radiation-induced skin reaction" OR "radiation induced dermatitis" OR "radio-induced damage" OR "radiotherapy-induced skin reactions" OR "radiation skin reactions" OR "radiation-induced skin injuries" in Trials (Word variations have been searched)	5459
#3	"standard of care" OR "skin care" OR "soap" OR "mild soap" OR "pharmaceutical vehicles" OR "sorbolene" OR "placebo" OR "placebo effect" OR "emollient" OR "prevention" OR "prophylaxis" OR "prophylactic" OR "washing" OR "aqueous cream" OR "based creams" OR "oil-based" OR "vehicle" OR "usual supportive care" OR "usual care" OR "standard care" OR "standard treatment" OR "non-pharmacological" OR "no medication" OR "no intervention" OR "topical aqueous cream" in Trials (Word variations have been searched)	253090
#2	"administration, topical" OR "ointment" OR "pastes" OR "unguents" OR "skin cream" OR "skin care" OR "transdermal patch" OR "emulsion" OR "powder" OR "pharmaceutical solutions" OR "solutions" OR "prophylaxis" OR "prevention" OR "prevention and control" OR "skin therapy" OR "skin ointment" OR "cream" OR "creme" OR "gel" OR "dressing" OR "dressings" OR "lotion" OR "oil" OR "patch" OR "moisturizer" OR "topical" OR "topical route" OR "topical interventions" OR "topical application" OR "topical ointment" OR "topical agents" OR "topical treatment" OR "topical administration" in Trials (Word variations have been searched)	151857
#1	"head and neck neoplasms" OR "carcinoma, squamous cell" OR "squamous cell carcinoma" OR "head and neck cancer" OR "head and neck tumor" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck" OR "head and neck region" OR "head and neck squamous cell carcinoma" in Trials (Word variations have been searched)	8122

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 14 - Estratégia de busca final realizada na base de dados LILACS. Brasília, DF, Brasil, 2015.

PICO	Descritores DECS	Resultado
P	Head and Neck Neoplasms OR Neoplasias de Cabeza y Cuello OR Neoplasias de Cabeça e Pescoço	
I		
C	-	2
O	Radiodermatitis OR Radiodermatite	
(tw:(Head and Neck Neoplasms OR Neoplasias de Cabeza y Cuello OR Neoplasias de Cabeça e Pescoço)) AND (tw:(Radiodermatitis OR Radiodermatite))		

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 15 - Estratégia de busca final realizada na base PubMed. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Busca	Estratégia de Busca	Resultados
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	185
#4	"radiodermatitis"[MeSH Terms] OR "dermatitis"[MeSH Terms] OR "radiodermatitis" OR "dermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radioepidermitis" OR "radio-dermatitis" OR "skin damage" OR "skin toxicity" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin injuries" OR "radiation reaction" OR "radio-epithelitis" OR "acute skin toxicity" OR "acute skin reaction" OR "acute dermatitis" OR "acute radiodermatitis" OR "acute cutaneous toxicity" OR "acute radiation dermatitis" OR "acute radiation reactions" OR "acute radiation-induced skin reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radiation induced skin injuries" OR "radiation-induced skin reaction" OR "radiation induced dermatitis" OR "radio-induced damage" OR "radiotherapy-induced skin reactions" OR "radiation skin reactions" OR "radiation-induced skin injuries"	108595
#3	"standard of care"[MeSH Terms] OR "skin care"[MeSH Terms] OR "soaps"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical vehicles"[MeSH Terms] OR "placebos"[MeSH Terms] OR "placebo effect"[MeSH Terms] OR "emollients"[MeSH Terms] OR "standard of care" OR "skin care" OR "soap" OR "soaps" OR "mild soap" OR "pharmaceutical vehicles" OR "sorbolene" OR "placebo" OR "placebos" OR "placebo effect" OR "emollient" OR "emollients" OR "prevention" OR "prophylaxis" OR "prophylactic" OR "washing" OR "aqueous cream" OR "based creams" OR "oil-based" OR "vehicle" OR "usual supportive care" OR "usual care" OR "standard care" OR "standard treatment" OR "non-pharmacological" OR "no medication" OR "no intervention" OR "topical aqueous cream"	1697107

Continua...

...Continuação

#2	<p>"administration, topical"[MeSH Terms] OR "ointments"[MeSH Terms] OR "skin cream"[MeSH Terms] OR "skin care"[MeSH Terms] OR "transdermal patch"[MeSH Terms] OR "emulsions"[MeSH Terms] OR "powders"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical solutions"[MeSH Terms] OR "solutions"[MeSH Terms] OR "administration, topical" OR "ointment" OR "ointments" OR "pastes" OR "unguents" OR "skin cream" OR "skin care" OR "transdermal patch" OR "emulsions" OR "emulsion" OR "powder" OR "powders" OR "pharmaceutical solutions" OR "solutions" OR "prophylaxis" OR "prevention" OR "prevention and control" OR "skin therapy" OR "skin ointment" OR "cream" OR "creme" OR "creams" OR "gel" OR "dressing" OR "dressings" OR "lotion" OR "oil" OR "patch" OR "moisturizer" OR "topical" OR "topical route" OR "topical interventions" OR "topical application" OR "topical ointment" OR "topical agents" OR "topical treatment" OR "topical administration"</p>	2307421
#1	<p>"head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "head and neck neoplasms" OR "carcinoma, squamous cell" OR "squamous cell carcinoma" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancerology" OR "head and neck cancers" OR "head and neck tumor" OR "head and neck tumoren" OR "head and neck tumors" OR "head and neck tumour" OR "head and neck tumours" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "head and neck" OR "head and neck region" OR "head and neck squamous cell carcinoma"</p>	360967

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 16 - Estratégia de busca final realizada na base de dados Scopus. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Campo de busca	Termos	Resultados
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	339
#4	"radiodermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radioepidermitis" OR "radio-dermatitis" OR "radiation reaction" OR "radio-epithelitis" OR "acute radiodermatitis" OR "acute radiation dermatitis" OR "acute radiation reactions" OR "acute radiation-induced skin reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radiation induced skin injuries" OR "radiation-induced skin reaction" OR "radiation induced dermatitis" OR "radio-induced damage" OR "radiotherapy-induced skin reactions" OR "radiation skin reactions" OR "radiation-induced skin injuries"	9,973
#3	"standard of care" OR "skin care" OR "soaps" OR "pharmaceutical vehicles" OR "placebos" OR "placebo effect" OR "emollients" OR "standard of care" OR "soap" OR "prevention" OR "prophylaxis" OR "washing" OR "usual care" OR "standard care" OR "standard treatment" OR "non-pharmacological" OR "no medication" OR "no intervention"	3,335,952
#2	"administration, topical" OR "skin care" OR "pharmaceutical solutions" OR "prevention" OR "prevention and control" OR "skin therapy" OR "topical interventions" OR "topical application" OR "topical agents" OR "topical treatment" OR "topical administration"	2,545,280
#1	"head and neck neoplasms" OR "carcinoma, squamous cell" OR "squamous cell carcinoma" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancers" OR "head and neck tumor" OR "head and neck tumors" OR "head and neck tumour" OR "head and neck tumours" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "head and neck" OR "head and neck region" OR "head and neck squamous cell carcinoma"	606,146

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 17 - Estratégia de busca final realizada na base WEB OF SCIENCE. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Busca	Estratégia de Busca	Resultados
#5	#4 AND #3 AND #2 AND #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=Todos os anos Tópico: ("radiodermatitis" OR "dermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radioepidermitis" OR "radio-dermatitis" OR "skin damage" OR "skin toxicity" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin injuries" OR "radiation reaction" OR "radio-epithelitis" OR "acute skin toxicity" OR "acute skin reaction" OR "acute dermatitis" OR "acute radiodermatitis" OR "acute cutaneous toxicity" OR "acute radiation dermatitis" OR "acute radiation reactions" OR "acute radiation-induced skin reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radiation induced skin injuries" OR "radiation-induced skin reaction" OR "radiation induced dermatitis" OR "radio-induced damage" OR "radiotherapy-induced skin reactions" OR "radiation skin reactions" OR "radiation-induced skin injuries")	97
#4	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=Todos os anos Tópico: ("standard of care" OR "skin care" OR "soap" OR "soaps" OR "mild soap" OR "pharmaceutical vehicles" OR "sorbolene" OR "placebo" OR "placebos" OR "placebo effect" OR "emollient" OR "emollients" OR "prevention" OR "prophylaxis" OR "prophylactic" OR "washing" OR "aqueous cream" OR "based creams" OR "oil-based" OR "vehicle" OR "usual supportive care" OR "usual care" OR "standard care" OR "standard treatment" OR "non-pharmacological" OR "no medication" OR "no intervention" OR "topical aqueous cream")	63079
#3	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=Todos os anos Tópico: ("administration, topical" OR "ointment" OR "ointments" OR "pastes" OR "unguents" OR "skin cream" OR "skin care" OR "transdermal patch" OR "emulsions" OR "emulsion" OR "powder" OR "powders" OR "pharmaceutical solutions" OR "solutions" OR "prophylaxis" OR "prevention" OR "prevention and control" OR "skin therapy" OR "skin ointment" OR "cream" OR "creme" OR "creams" OR "gel" OR "dressing" OR "dressings" OR "lotion" OR "oil" OR "patch" OR "moisturizer" OR "topical" OR "topical route" OR "topical interventions" OR "topical application" OR "topical ointment" OR "topical agents" OR "topical treatment" OR "topical administration")	960550
#2	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=Todos os anos Tópico: ("head and neck neoplasms" OR "carcinoma, squamous cell" OR "squamous cell carcinoma" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancers" OR "head and neck tumor" OR "head and neck tumors" OR "head and neck tumour" OR "head and neck tumours" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "head and neck" OR "head and neck region" OR "head and neck squamous cell carcinoma")	2601028
#1	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=Todos os anos	111634

Fonte: Elaborado pela própria autora.

As buscas na literatura cinzenta foram realizadas no Google Acadêmico (Tabela 18) e no ProQuest *Dissertations and Theses database* (Tabela 19), utilizando menor número de descritores, priorizando aqueles mais específicos, considerando a proposta da revisão.

Tabela 18 - Estratégia de busca final realizada no GOOGLE Acadêmico. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Campo de busca	Termos	Resultados
Todas as palavras	"radiodermatitis" "radiation-induced dermatitis" "radiation dermatitis"	
Frase exata	"head and neck cancer"	
Sem a palavra	"ultraviolet"	26
Estratégia	"head and neck cancer" "radiodermatitis" "radiation-induced dermatitis" "radiation dermatitis" -ultraviolet	

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 19 - Estratégia de busca final realizada no ProQuest *Dissertations and Theses database*. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Termos	Resultados
"radiodermatitis" "radiation-induced dermatitis" "radiation dermatitis" "head and neck cancer"	1

Fonte: Elaborado pela própria autora.

As buscas nas bases de dados eletrônicas foram realizadas em 25 de março de 2015.

4.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a busca em todas as bases eletrônicas de dados os resultados foram exportados para o EndNote basic (©2015 THOMSON REUTERS), versão online do gerenciador de referências (ENDNOTE, 2015). Após remoção das duplicatas, todos os títulos e resumos foram analisados de forma independente por dois revisores. Nessa etapa todos os artigos que não correspondiam aos critérios de inclusão eram excluídos. Caso houvesse quaisquer divergências entre os autores, quanto a inclusão do artigo, um terceiro revisor era consultado.

Todos os artigos selecionados foram analisados na íntegra por dois revisores, aplicando novamente os critérios de inclusão, tendo em vista que alguns títulos e resumos podem apresentar informações parciais, insuficientes para aplicação dos critérios de inclusão e/ou exclusão. Se necessário, o terceiro revisor era igualmente consultado para avaliação dos pontos em desacordo na seleção dos artigos.

4.7 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Dois revisores extraíram as informações necessárias de cada artigo selecionado, a saber: autor (es), título, ano de publicação, periódico, tamanho da amostra, área irradiada de todos os pacientes incluídos na amostra, objetivo, método, intervenção, comparação, tempo de duração do estudo, desfechos, resultados e conclusão principal dos artigos selecionados, conforme instrumento de coleta de dados elaborado para esse fim (Apêndice I).

Recomenda-se que a coleta de dados seja feita por meio de formulários eletrônicos ou editores de texto, com elaboração livre (PEREIRA, GALVÃO, 2014b). Dessa forma, o instrumento foi elaborado e permitiu a coleta de dados de forma individual por dois revisores, guiando as informações pertinentes que deveriam ser coletadas e permitindo que os dados fossem facilmente categorizados para posterior cruzamento das informações entre os revisores.

Após o término da coleta foi realizado cruzamento entre todas as informações recolhidas. As divergências foram resolvidas por discussão e acordo mútuo entre os dois revisores. Novamente, caso não houvesse consenso entre as informações coletadas pelos dois primeiros revisores, o terceiro revisor era consultado para decisão final.

4.8 ITENS DE DADOS

Os autores coletaram as informações necessárias para o desenvolvimento do estudo, dentre elas, destacam-se a coleta das seguintes variáveis: população do estudo (área irradiada, tamanho da amostra, idade média dos participantes, dose recebida, entre outros), intervenção aplicada (princípio ativo do produto, composição, forma e periodicidade da aplicação), comparação (características do produto - veículo, base, placebo - e se cuidado usual, quais as orientações dispensadas ao paciente), desfecho (desfecho avaliado e escala utilizada para avaliação da radiodermatite) e método. Dessa forma, as variáveis coletadas de cada estudo foram obtidas conforme estratégia PICOS.

Caso algum dado de interesse para o desenvolvimento da revisão não estivesse disponível, eram feitas tentativas de contato, via correio eletrônico, com os autores para recuperar qualquer informação inexistente pertinente.

4.9 RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO

4.9.1 Risco de viés

Para avaliação do risco de viés dos ECCR incluídos na amostra, foi aplicada ferramenta disponibilizada pela Colaboração Cochrane (HIGGINS, GREEN, 2011), que viabiliza a avaliação do risco de viés segundo os critérios: geração da sequência aleatória (viés de seleção), ocultação de alocação (viés de seleção), cegamento de participantes e profissionais (viés de performance), cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção), desfechos incompletos (viés de atrito), relato de desfecho seletivo (viés de relato) e outras fontes de viés (outros viéses) (CARVALHO, SILVA, GRANDE, 2013; HIGGINS, GREEN, 2011), conforme quadro para análise do risco de viés disponível no Apêndice I.

Os critérios foram avaliados e classificados como baixo risco de viés, alto risco de viés e risco de viés incerto.

4.9.2 JADAD

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na amostra foi realizada utilizando a escala de Jadad. A escala aborda três diferentes questões centrais para a avaliação

do delineamento do estudo, sendo avaliado se (1) o estudo é descrito como randomizado, (2) o estudo é descrito como duplo-cego e (3) se as perdas e/ou exclusões dos participantes são descritas no estudo. É atribuído 1 ponto para cada questão com resposta afirmativa, podendo ser acrescido até 2 pontos caso a randomização (1 ponto) e o cegamento (1 ponto) tenham sido realizados de forma adequada. No caso de terem sido realizados de forma inadequada subtrai-se 1 ponto para cada questão executada de forma incorreta, conforme descrição metodológica dos estudos. Os estudos podem alcançar pontuação máxima de cinco pontos quando avaliados pela escala de Jadad (JADAD et al, 1996).

A avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por dois revisores, de forma independentemente. Quaisquer desacordos entre os revisores foram resolvidos por discussão e consenso, ou ainda por intermédio de terceiro revisor, quando necessário.

4.10 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO

Foram consideradas todas as medidas de efeito, para cada desfecho identificado, que fossem apresentadas pelos estudos e de interesse para revisão. Dessa forma, considerando os desfechos de interesse como desenvolvimento da radiodermatite aguda e o desenvolvimento das graduações 1 e 2, foram consideradas as possibilidades de medidas apropriadas para desfechos dicotômicos, a saber: razão de risco ou risco relativo (RR), razão de chance ou *odds ratio* (OR), diferença de risco ou redução de risco relativo (RRR), número necessário para tratar (NNT), e correspondente intervalo de confiança (IC) de 95% (BRASIL, 2014b, HIGGINS, GREEN, 2011).

4.11 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Foi realizada análise dos dados obtidos por meio dos estudos incluídos para a síntese descritiva e realizado agrupamento dos dados para aqueles que eram suficientemente homogêneos no planejamento do estudo, método e desfechos para realização de metanálise.

Os valores de referencia adotados para interpretação da inconsistência dos estudos conforme teste I^2 foram: 0% a 40% (inconsistência que pode não ser importante), 30% a 60% (podem representar heterogeneidade moderada), 50% a 90% (podem representar heterogeneidade substancial), 75% a 100% (heterogeneidade considerável). As avaliações

foram realizadas com base em outros valores para análise, a exemplo do valor P do teste qui-quadrado e da magnitude do efeito, estimados pela metanálise (HIGGINS, GREEN, 2011).

Para essa revisão, são relatados apenas os dados dos estudos que se referem à prevenção da radiodermatite aguda e aos pacientes com CCP, de acordo com as definições estabelecidas ainda na fase de planejamento do estudo.

4.12 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

Para análise do risco de viés entre os estudos considerou-se a heterogeneidade e o viés de publicação, importantes no que diz respeito aos critérios que devem ser avaliados com o objetivo de evitar distorções na análise dos resultados obtidos (PEREIRA, GALVÃO, 2014c).

A presença do viés de publicação pode ser identificada por meio do gráfico de funil e de testes estatísticos. No entanto, recomenda-se a construção do gráfico de funil apenas para metanálises com dez estudos ou mais, evitando que estudos pouco precisos, em geral realizados com pequenas amostras, possam encontrar resultados positivos ou negativos (estatisticamente significativos ou não) por influência do acaso. Por não contemplar a quantidade adequada de estudos para realização do gráfico de funil, optou-se por estimar a presença desse viés em bases de registros de estudos, realizando a busca daqueles que não vieram a ser publicados (PEREIRA, GALVÃO, 2014c), por meio da Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos da OMS - *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP, 2015).

Para que seja possível identificar a presença de heterogeneidade entre os estudos, deve-se trabalhar com técnicas estatísticas a fim de verificar se as diferenças observadas nos resultados podem ser explicadas ou não pelo acaso (PEREIRA, GALVÃO, 2014c).

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada considerando as características clínicas, metodológicas e estatísticas de cada estudo. Para a primeira comparou-se as diferenças entre as características dos participantes dos estudos, os tipos de intervenções e resultados. A segunda comparou as diferenças no delineamento dos estudos e os riscos de viés. Por fim, a heterogeneidade estatística comparou as diferenças nos efeitos das intervenções nos estudos incluídos (BRASIL, 2014b).

4.13 CONFIABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS

A qualidade das evidências foi avaliada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (BALSHEM et al, 2011; SCHÜNEMANN et al, 2013).

Trata-se de um sistema de classificação da qualidade das evidências que pode ser utilizado em revisões sistemáticas e outras formas de síntese de evidências, a exemplo das recomendações de classificação dos cuidados em saúde, desenvolvimento de diretrizes clínicas e políticas de saúde (SCHÜNEMANN et al, 2013).

A aplicação do GRADE visa minimizar as fragilidades e inconsistências provenientes de outras formas de avaliação e classificação da qualidade dos estudos e suas evidências, destacando-se por apresentar um processo minucioso de análise das evidências a partir dos desfechos avaliados (SCHÜNEMANN et al, 2013).

Conforme preconiza a abordagem GRADE, os ECCR iniciam a avaliação com "alta qualidade" por ser o delineamento mais adequado para avaliação de intervenções. Sua qualidade pode ser reduzida com base na avaliação de cinco critérios: limitações do estudo/risco de viés, inconsistência dos resultados, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Após avaliados os itens, a qualidade resultante pode ser classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa (BALSHEM et al, 2011; SCHÜNEMANN et al, 2013).

A avaliação da qualidade das evidências dos estudos avaliados foi realizada de forma pareada, recorrendo a um terceiro revisor em caso de discordância entre os avaliadores.

Resultados

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

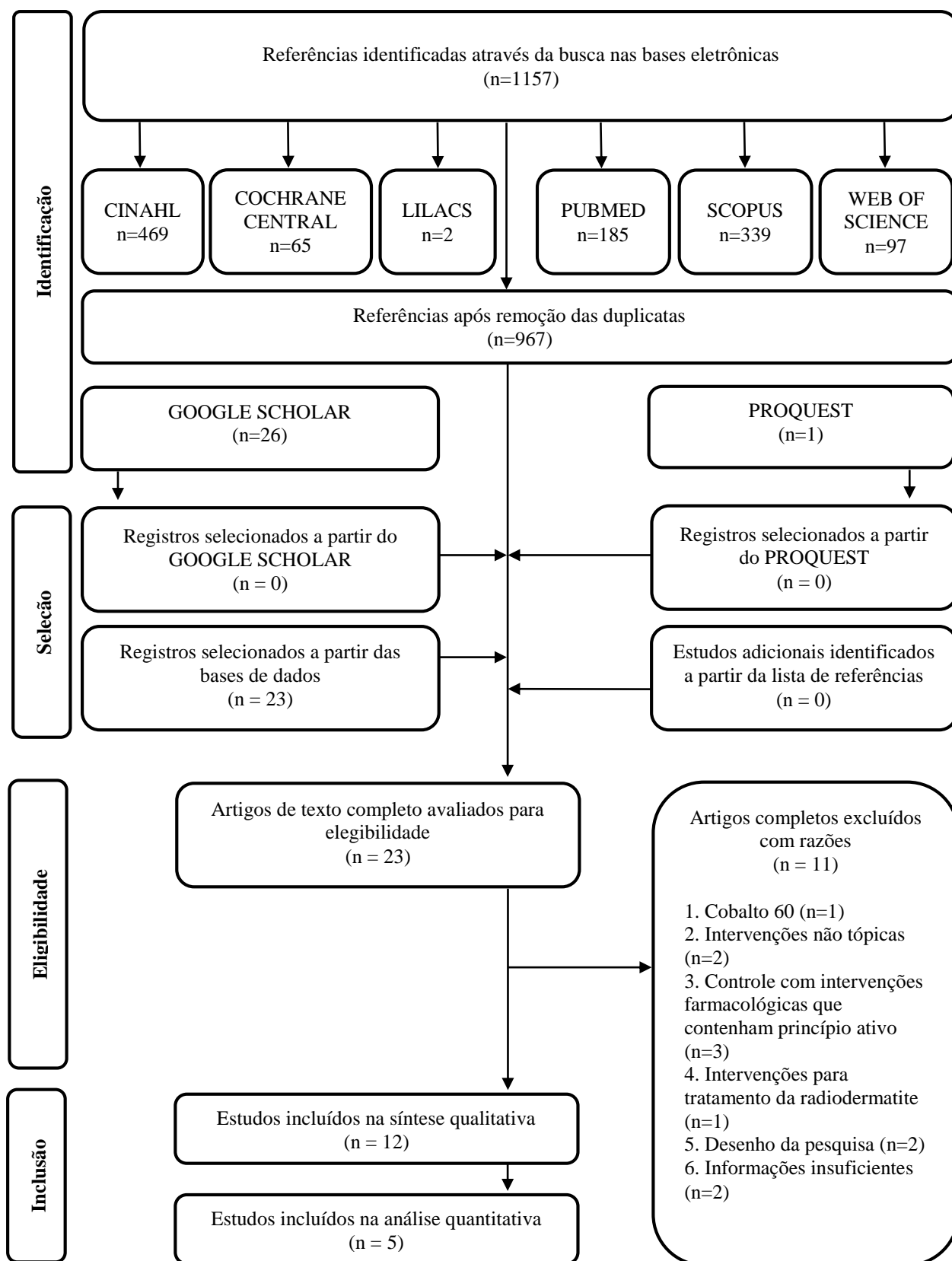
Foram identificadas 1157 referências ao final das buscas nas bases de dados. Após remoção das duplicatas, 967 estudos foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumos. A avaliação realizada resultou na seleção de 23 estudos. Não foram identificados estudos adicionais por meio da busca manual nas listas das referências. Dessa forma, foram selecionados 23 estudos, os quais foram lidos na íntegra para seleção final da amostra. Esse processo levou à exclusão de 11 estudos (Tabela 20) e à seleção final de 12 artigos. O fluxograma detalhado do processo de seleção, inclusão e exclusão dos estudos é apresentado na Figura 6.

Tabela 20 - Estudos excluídos. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Autor, ano	Exclusão	Justificativa
GARIBALDI et al, 2009	3	Alginato vs. Alginato + Ácido hialurônico + Betaglucana
HU et al, 2005	2	Intervenção aplicada por via oral
MATCEYEVSKY et al, 2007	3	Creme Solaris® vs. <i>Aloe vera</i> ou Biafine®
MOMM et al, 2003	5	Estudo retrospectivo
PALATTY et al, 2014	3	Creme contendo óleo de sândalo - Vicco® vs. Óleo Johnsons® baby
SARKISIAN et al, 1978	6	Informações insuficientes
SCHRECK et al, 2002	5	Estudo descritivo
SCOTT, 2014	4	Avalia intervenção para tratamento da radiodermatite
SERIN, 1976	2	Intervenção aplicada por via retal
SPERDUTI et al, 2006	6	Ausência de dados suficientes sobre o produto avaliado
TEPMONGKOL et al, 1981	1	Co-60

Fonte: Elaborado pela própria autora.

1. Radioterapia externa aplicada por meio de Cobalto 60 (Co-60);
2. Intervenções não tóxicas (administradas por outras vias, por exemplo, via oral, endovenosa, retal, entre outras).
3. Grupo controle/comparação com intervenções farmacológicas que contenham princípio ativo.
4. Avaliação de intervenções exclusivamente para tratamento da radiodermatite.
5. Estudos observacionais, descritivos, retrospectivos, revisões, relatos de caso, resumos apresentados em congressos e conferências, protocolos de estudos, cartas ao editor, opiniões pessoais, dissertações, teses, capítulos de livros e manuais institucionais.
6. Informações insuficientes.

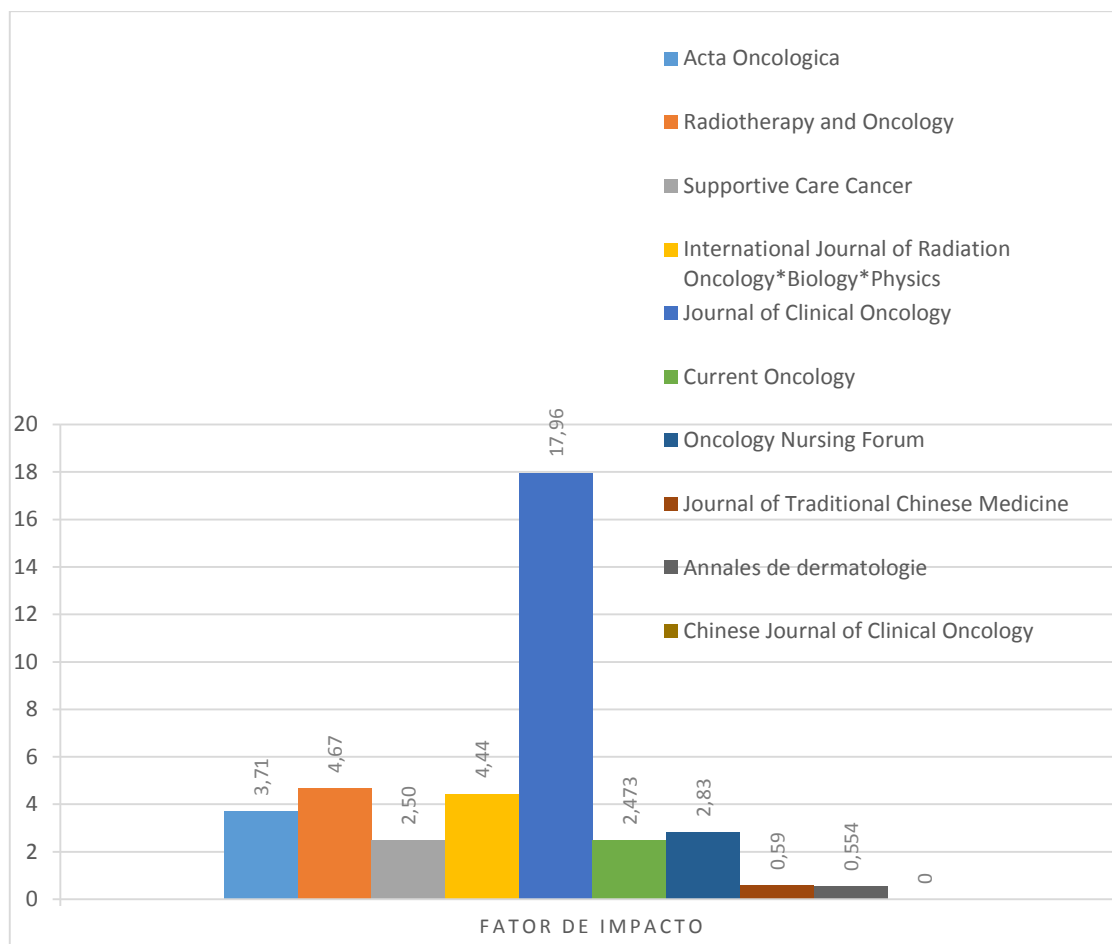
Figura 6 – Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática e critérios de seleção.⁸⁸ Adaptado do PRISMA.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os artigos foram publicados entre 1996 a 2014, sendo que nenhuma publicação, dentre as selecionadas, ocorreu no mesmo ano.

No total os artigos foram publicados em 10 periódicos, sendo eles, *Acta Oncologica* (EVENSEN et al, 2001; LØKKEVIK et al, 1996), *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (RIBET et al, 2008), *Current Oncology* (HADDAD et al, 2013), *Chinese Journal of Clinical Oncology* (REN et al, 2005), *Radiotherapy and Oncology* (LIGUORI et al, 1997; WELLS et al, 2004), *Supportive Care Cancer* (ABBAS, BENSADOUN, 2012), *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* (CHAN et al, 2014b), *Journal of Clinical Oncology* (ELLIOTT et al, 2006), *Oncology Nursing Forum* (OLSEN et al, 2001), *Journal of Traditional Chinese Medicine* (MA et al, 2007). O fator de impacto dos periódicos está descrito na Figura 7.

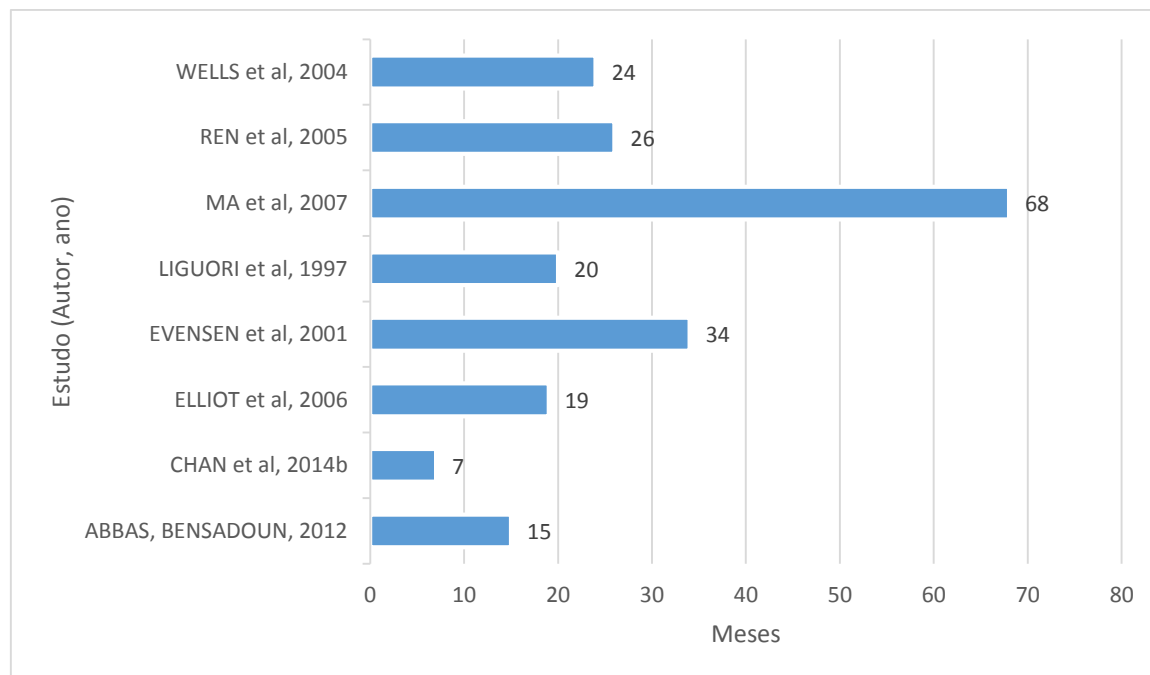
Figura 7 – Gráfico representativo do fator de impacto dos periódicos que publicaram os estudos selecionados. Brasília, DF, Brasil, 2015.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

O tempo de realização dos estudos foi mencionado em 8 deles, sendo a duração média entre eles de 26,6 meses, máxima de 68 meses e mínima de 7 meses, conforme Figura 8.

Figura 8 – Gráfico representativo do tempo em meses para realização dos estudos incluídos na amostra. Brasília, DF, Brasil, 2015.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quanto ao local, os estudos foram realizados em sua maioria em centros de RT, sendo esse dado descrito por 8 deles, a saber: *Radiotherapy Department of the South Egypt Cancer Institute, Assiut, Egito* (ABBAS, BENSADOUN, 2012), *Royal Brisbane and Women's Hospital, Austrália* (CHAN et al, 2014b), *Radiotherapy Centre of Oncology Department of the Second Hospital Affiliated to Xian Jiaotong University; Tumour Radiotherapy Department of the First Affiliated to Xian Jiaotong University, Xian, China* (HONGBING et al, 2007), *ambulatório de RT em Centro Oncológico afiliado a centro médico de ensino* (OLSEN et al, 2001) e *Western General Hospital, Edinburgh, and Ninewells Hospital, Dundee, Escócia* (WELLS et al, 2004). Elliott et al (2006) refere a realização do estudo multicêntrico em 51 instituições RTOG na América do Norte, Liguori et al (1997) em 2 instituições e Ribet et al (2008) em Centros franceses de RT. Os demais artigos não fazem referência ao local de realização do estudo (EVENSEN et al, 2001; HADDAD et al, 2013; LØKKEVIK et al, 1996; ZHEPING et al, 2005).

No Quadro 3 são apresentados os artigos incluídos na revisão.

Quadro 3. Distribuição dos estudos selecionados segundo autor, ano, título, idioma de publicação e país de origem. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Autor, ano	Título	Idioma	País
ABBAS, BENSADOUN, 2012	Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck	Inglês	Egito
CHAN et al, 2014b	Natural oil-based emulsion containing allantoin versus aqueous cream for managing radiation-induced skin reactions in patients with cancer: a phase 3, double-blind, randomized, controlled trial	Inglês	Austrália
ELLIOTT et al, 2006	Phase III Trial of an emulsion containing trolamine for the prevention of radiation dermatitis in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 99-13	Inglês	Canadá ^a
EVENSEN et al, 2001	Effects of Na-sucrose octasulfate on skin and mucosa reactions during radiotherapy of head and neck cancers: A randomized prospective study	Inglês	Noruega ^b
HADDAD et al, 2013	<i>Aloe vera</i> for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial.	Inglês	Irã
LIGUORI et al, 1997	Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy	Inglês	Suíça
LØKKEVIK et al, 1996	Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy - a randomized controlled trial	Inglês	Noruega ^b
MA et al, 2007	Clinical effects of <i>Lianbai</i> liquid in prevention and treatment of dermal injury caused by radiotherapy	Inglês	China
OLSEN et al, 2001	The effect of <i>Aloe vera</i> gel / mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy	Inglês	EUA ^b
REN et al, 2005	Clinical observation of trolamine cream in the prevention and treatment of acute radioactive dermatitis in patients with nasopharyngeal carcinoma	Chinês	China
RIBET et al, 2008	Interest of a sterilised anti-burning gel in radiation dermatitis: results of a comparative study	Francês	França
WELLS et al, 2004	Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial	Inglês	Escócia

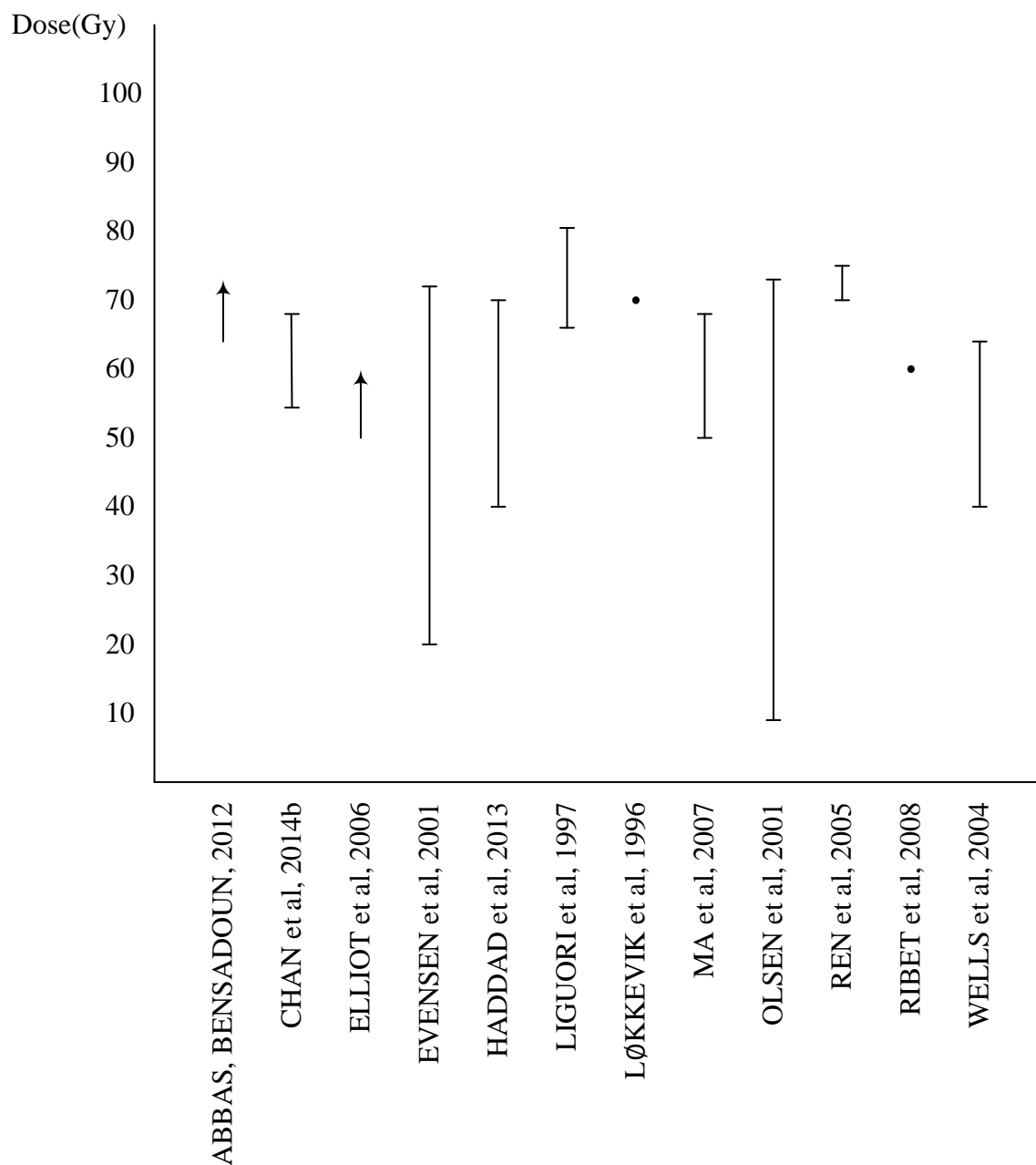
Fonte: Elaborado pela própria autora.

^aPor se tratar de estudo multicêntrico realizado em diferentes instituições localizadas na América do Norte adotou-se o país do autor correspondente, responsável pelo estudo.

^bOs dados referentes à instituição/país são oferecidos após descrição dos autores. Não fica claro no texto se o local de realização do estudo coincide com o informado inicialmente.

No que se refere a dose de radiação recebida pelos participantes dos estudos, quatro estudos referiram doses mínimas < 50Gy, sendo que destes, dois apresentaram médias das doses, a saber: 59,7 Gy (EVENSEN et al, 2001) e 54 Gy (HADDAD et al, 2013). As doses de radiação ionizante aplicadas aos pacientes estão descritas na Figura 9.

Figura 9 – Descrição das doses de radiação ionizante aplicadas aos pacientes para cada estudo. Brasília, DF, Brasil, 2015.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Legenda: ↑ = dose maior ou igual; I = intervalo de dose; · = dose total

Seis estudos incluíram pacientes que realizavam QT concomitante à RT (ABBAS, BENSADOUN, 2012; CHAN et al, 2014b; ELLIOTT et al, 2006; HADDAD et al, 2013; OLSEN et al 2001, WELLS et al, 2004). Um dos estudos especifica o protocolo quimioterápico, referindo que todos os pacientes receberam cisplatina 40 mg/m² semanal (ABBAS, BENSADOUN, 2012). Løkkevik et al (1996) detalha que apenas os pacientes com câncer de mama incluídos na amostra do estudo receberam QT concomitante à RT, sendo que os pacientes com CCP foram submetidos à RT de forma isolada. Ribet et al (2007), não incluiu pacientes submetidos à QT, sendo esse um dos seus critérios de exclusão. Os demais estudos não fazem referência no texto sobre o uso de quimiorradioterapia (EVENSEN et al, 2001; LIGUORI et al, 1997; MA et al, 2007; REN et al, 2005).

Dois estudos incluíram três grupos de avaliação: prevenção, terapêutico e controle (ELLIOTT et al, 2006; REN et al, 2005). Os dados coletados foram restritos aos grupos prevenção e controle por contemplarem as informações de interesse para esta revisão.

Quanto ao delineamento dos estudos, 25% eram ensaios clínicos autocontrolados, nos quais os pacientes eram seus próprios controles. Os demais eram todos ECCR's, sendo dois deles multicêntricos (ELLIOTT et al, 2006; RIBET et al, 2008).

No que se refere às intervenções avaliadas, 33% (n=4) dos estudos avaliaram produtos contendo trolamina como princípio ativo para prevenção da radiodermatite e 16% (n=2) avaliaram *Aloe vera*. Os demais estudos avaliaram alantoína (n=1), líquido *Lianbai* (n=1), sucralfato (n=1), Na-sucrose octasulfato (n=1), ácido hialurônico (n=1) e dexpantenol (n=1). Os estudos analisaram como forma de controle o uso de nenhuma intervenção (n=3), cuidado usual / rotina da instituição (n=3), creme aquoso (n=2), placebo (n=2), sabão neutro (n=1) e gel de água termal (1).

Dentre os estudos selecionados, 66% incluíram nas amostras grupos heterogêneos de pacientes no que se refere à área irradiada, contemplando, além dos pacientes com CCP, pacientes com câncer de mama, pulmão, pelve e anorretal. Por informarem adequadamente a proporção de pacientes com CCP na amostra total dos estudos, os dados foram incluídos na revisão, conforme apresentado na Tabela 21.

Tabela 21 – Distribuição dos estudos selecionados segundo autor, ano, objetivo, população (amostra total e amostra por área irradiada), idade, intervenções aplicadas para grupo experimental/controle e método do estudo. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Autor, ano	Objetivo	População		Intervenção (n)	Controle (n)	Desfecho primário avaliado	Método
		n total / n por área irradiada	Idade média, intervalo				
ABBAS, BENSADOUN, 2012	Testar trolamina comparado ao cuidado usual para pacientes com CCP submetidos à RT concomitante à QT.	30 CCP	54,5	Emulsão trolamina (15)	Cuidado usual (15)	Comparar nos dois grupos a incidência de reação leve (graus 1 e 2) e grau superior de radiodermatite.	ECCR
CHAN et al, 2014b	Investigar o efeito da emulsão contendo alantoína comparado ao creme aquoso para prevenção da radiodermatite.	174 Mama/axila (89) Pulmão (20) CCP (65)	Creme 1: 60.03 Creme 2: 60.74	Creme 1 (NOCA) (33/89 ^a)	Creme 2 (Creme aquoso) (32/85 ^a)	Severidade da radiodermatite segundo CTCAE v.4.0	ECCR
ELLIOTT et al, 2006	Comparar emulsão trolamina com preferência institucional na redução da incidência de radiodermatite.	331 ^b CCP	59.0	Emulsão trolamina (inicial = 166 final = 163)	Preferência institucional (inicial = 165 final = 159)	Comparar a incidência de radiodermatite grau 2 ou superior entre os grupos.	ECCR

Continua...

...Continuação

Autor, ano	Objetivo	População n total / n por área irradiada	Idade média, intervalo	Intervenção (n)	Controle (n)	Desfecho primário avaliado	Método
EVENSEN et al, 2001	Avaliar o efeito protetor do gel Na-SOS sobre as lesões da radiodermatite no CCP.	60 CCP	60 (21-81)	Gel Na SOS (60)	Placebo (Veículo controle) (60)	Graduação do eritema e descamação	EC AC
HADDAD et al, 2013	Avaliar loção de <i>Aloe vera</i> para prevenção de radiodermatite.	60 CCP (13) Mama (23) Pelve (19) Outros (5)	52 (21-78)	<i>Aloe vera</i> (13/60 ^a)	Nenhuma medicação (13/60 ^a)	Incidência da graduação de radiodermatite	EC AC
LIGUORI et al, 1997	Avaliar se o uso do creme com ácido hialurônico retarda os primeiros sinais de radiodermatite aguda e/ou reduz a sua gravidade.	134 CCP (90) Mama (30) Pelve (14)	Ialugen [®] 59.9 (33-89) Placebo 55.7 (24-82)	Creme de ácido hialurônico 0.2% (Ialugen [®]) (42/70 ^a)	Creme placebo (48/64 ^a)	Incidência de radiodermatite entre os grupos avaliados	ECCR

Continua...

...Continuação

Autor, ano	Objetivo	População		Intervenção (n)	Controle (n)	Desfecho primário avaliado	Método
		n total / n por área irradiada	Idade média, intervalo				
LØKKEVIK et al, 1996	Comparar o efeito do creme à base de dexpanthenol com nenhuma pomada tópica em pacientes com câncer de mama e CCP submetidos à RT.	79 Mama (63) CCP (laringe) (16)	69 (51-85) ^c	Creme dexpanthenol (Bepantol 'Roche') (16/79 ^a)	Nenhuma pomada tópica (16/79 ^a)	Alteração na graduação da radiodermatite entre os lados avaliados	EC AC
MA et al, 2007	Avaliar o efeito do líquido <i>Lianbai</i> na prevenção e tratamento da radiodermatite.	126 Tórax (71) CCP (24) Axila (13) Outros (18)	GP 43 (24-75) GC 39 (18-71)	Líquido <i>Lianbai</i> (14/75 ^a)	Cuidado usual (10/51 ^a)	Incidência da radiodermatite grau 1, 2 e 3.	ECCR
OLSEN et al, 2001	Determinar se o uso de sabão neutro e gel de <i>Aloe vera</i> comparado ao uso do sabão neutro isolado reduz a incidência de radiodermatite.	73 CCP (30) Peito/tórax (40) Abdome/pelve (1) Extremidades (2)	56 (18-84)	Gel de <i>Aloe vera</i> + sabão neutro (13/33 ^a)	Sabão neutro (17/40 ^a)	Alterações da pele (prurido, textura, bronzeamento, eritema e tempo para o dano na pele).	ECCR

Continua...

...Continuação

Autor, ano	Objetivo	População n total / n por área irradiada	Idade média, intervalo	Intervenção (n)	Controle (n)	Desfecho primário avaliado	Método
REN et al, 2005	Avaliar o efeito do creme trolamina na prevenção e tratamento da radiodermatite em pacientes com câncer de nasofaringe.	74 ^d CCP	43	Emulsão trolamina (37)	Nenhum produto (37)	Incidência de radiodermatite entre os grupos	ECCR
RIBET et al, 2008	Avaliar a eficácia e tolerância do gel de água termal Avène (gel ATSW) em comparação com o creme trolamina, na prevenção da radiodermatite, entre adultos com câncer de mama ou CCP, que necessitam de RT.	69 Mama (61) CCP (8)	57,9	Creme trolamina ^e (3/34 ^a)	Gel de água termal antieimaduras (5/35 ^a)	Tempo para o início dos primeiros sinais de radiodermatite	ECCR

Continua...

...Continuação

Autor, ano	Objetivo	População n total / n por área irradiada	Idade média, intervalo	Intervenção (n)	Controle (n)	Desfecho primário avaliado	Método
WELLS et al, 2004	Avaliar o efeito do creme aquoso, creme sucralfato e nenhum creme, no desenvolvimento da radiodermatite e no desconforto associado com reações de pele.	357 CCP (103) Mama (226) Anorretal (28)	-	Creme de Sucralfato (34/120 ^a)	Creme Aquoso (34/117 ^a) Nenhum creme (35/120 ^a)	Graduação da radiodermatite	ECCR

Abreviaturas: CCP, câncer de cabeça e pescoço; CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EC AC, ensaio clínico autocontrolado; ECCR, ensaio clínico controlado randomizado; GC, grupo controle; GP, grupo prevenção; n, amostra; Na SOS, *sodium sucrose octasulfate*; NOCA = *natural oil-based emulsion containing allantoin*; RT, radioterapia; QT, quimioterapia.

^a Proporção de pacientes com CCP e amostra total de pacientes incluídos em cada grupo do estudo.

^b Soma dos participantes do estudo alocados no grupo prevenção e controle. Os pacientes do grupo terapêutico (175) foram excluídos por não serem de interesse ao estudo em questão.

^c Os dados são específicos para os pacientes de cabeça e pescoço, ainda que a amostra seja composta por outras áreas que receberam radiação ionizante.

^d Soma dos participantes do estudo alocados no grupo prevenção e controle. Os pacientes do grupo terapêutico (51) foram excluídos por não serem de interesse ao estudo em questão.

^e Os grupos prevenção e controle foram invertidos para atender aos objetivos da revisão.

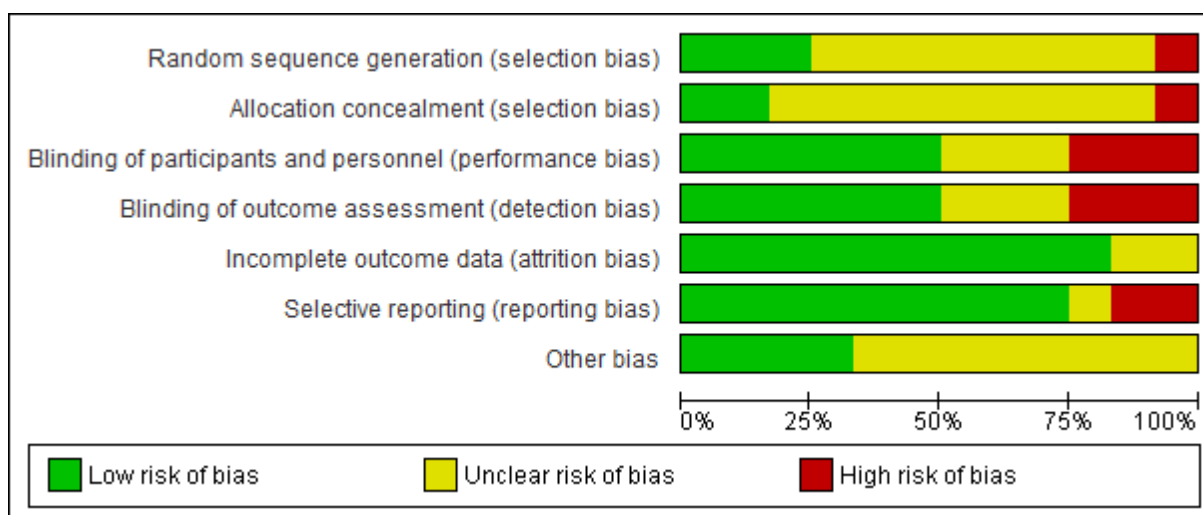
5.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

Os estudos incluídos na amostra foram avaliados quanto ao risco de viés e quanto à qualidade metodológica, por meio da avaliação de risco de viés da Colaboração Cochrane e da Escala de Jadad, respectivamente.

O risco de viés foi avaliado em todos os estudos de forma individual. Para sua avaliação considerou-se como incerto aqueles critérios que não fossem claramente relatados no estudo, apresentando informações incompletas ou ausentes, o que ocorreu em 66% dos estudos avaliados quanto ao domínio geração da sequência aleatória e em 75% dos estudos avaliados para o domínio ocultação da alocação (Figura 10).

Quanto ao risco de viés para o cegamento dos participantes, nos casos em que houve o entendimento de que o cegamento seria inviável por comparar intervenções distintas e não camufláveis e/ou por entender que sua ausência não alteraria o grau da radiodermatite, julgou-se como baixo o risco de viés, porém para os estudos autocontrolados nos quais o paciente pôde escolher o lado de aplicação do produto ou que a informação quanto à randomização não era clara (HADDAD et al, 2013; LØKKEVIK et al, 1996) e para aqueles em que os próprios autores concluíam que o não cegamento poderia ter ocasionado viés (ELLIOTT et al, 2006) o risco foi classificado como alto.

Figura 10⁹ – Gráfico da avaliação dos autores sobre cada item do risco de viés para os estudos incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2015.



Fonte: Elaborado pela própria autora em RevMan 5.3 (2015).

⁹A figura é apresentada no idioma inglês por ter sido construída no programa Review Manager (Rev Man 5.3).

A categoria desfechos incompletos apresentou predominantemente baixo risco de viés na avaliação dos estudos (83%).

Cinco estudos foram classificados como de alto risco de viés, por conter um ou mais domínios comprometidos quanto à confiabilidade dos resultados (ELLIOTT et al, 2006; EVENSEN et al, 2001; HADDAD et al, 2013; LØKKEVIK et al, 1996; RIBET et al, 2008). Seis estudos foram classificados como risco de viés incerto (ABBAS, BENSADOUN, 2012; LIGUORI et al, 1997; MA et al, 2007; OLSEN et al, 2001; REN et al, 2005; WELLS et al, 2004). Sendo que desses, dois alcançaram avaliações positivas, apresentando baixo risco de viés em 91% das categorias avaliadas (LIGUORI et al, 1997; WELLS et al, 2004). Apenas um estudo apresentou baixo risco de viés em todas as categorias avaliadas (CHAN et al, 2014b), permitindo que se atribuísse aos resultados do estudo maior confiabilidade.

A Figura 11 apresenta a síntese dos dados provenientes da avaliação do risco de viés e o suporte para o julgamento realizado está descrito no Quadro 4 ao Quadro 15, apresentando em alguns casos, citações diretas dos trechos relatados pelos estudos avaliados que embasem a decisão quanto ao risco de viés para cada domínio.

Figura 11¹⁰ – Síntese da avaliação dos autores sobre cada item do risco de viés para os estudos incluídos.
Brasília, DF, Brasil, 2015.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abbas, Bensadoun 2012	?	?	?	?	+	+	?
Chan et al 2014	+	+	+	+	+	+	+
Elliot et al 2006	?	?	-	-	?	+	?
Evensen et al 2001	?	?	+	+	+	-	?
Haddad et al 2013	?	?	-	-	+	+	?
Liguori et al 1997	+	?	+	+	+	+	+
Løkkevik et al 1996	-	-	-	+	+	-	?
Ma et al 2007	?	?	?	?	+	+	?
Olsen et al 2001	+	?	+	+	+	?	+
Ren et al 2005	?	?	?	?	+	+	?
Ribet et al 2008	?	?	+	-	?	+	?
Wells et al 2004	?	+	+	+	+	+	+

Fonte: Elaborado pela própria autora em RevMan 5.3 (2015).

Legenda:  Baixo risco de viés (+),  Risco de viés incerto (?),  Alto risco de viés (-).

¹⁰ A figura é apresentada no idioma inglês por ter sido construída no programa Review Manager (Rev Man 5.3).

Quadro 4 – Caracterização e risco de viés do estudo Abbas, Bensadoun (2012). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico fase III (ECCR)		
Participantes	Pacientes com diagnóstico comprovado por biópsia de CCECP submetidos à altas doses de RT ($\geq 66\text{Gy}$) concomitante a QT semanal (cisplatina $40\text{mg}/\text{m}^2$)		
Intervenções	Princípio ativo	Trolamina	Veículo Emulsão
	1. Emulsão óleo em água contendo trolamina aplicada sobre a região irradiada três vezes ao dia (começando no primeiro dia de RT até duas semanas após o seu término), a cada 8 horas (4 horas antes e após cada sessão de RT) 2. O cuidado de suporte usual centrava-se na limpeza da região irradiada. O uso de hidratante sem perfume era opcional		
Desfechos	Comparar nos dois grupos a incidência de reação leve (graus 1 e 2) e grau superior de radiodermatite		
Notas	A amostra total e os desfechos apresentados pelos autores do estudo foram utilizados nessa revisão		
Risco de viés			
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento	
Geração da sequência aleatória	Risco de viés incerto	“ <i>After pretreatment evaluation and before initiating RT, patients were randomly assigned to...</i> ”. p. 187 Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Cegamento de participantes e profissionais	Risco de viés incerto	O estudo não relata esta informação	
Cegamento de avaliadores de desfecho	Risco de viés incerto	O estudo não relata esta informação	
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Não houve perda de dados dos desfechos	
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo é descrito e todos os desfechos apresentados que são de interesse da revisão foram reportados adequadamente	
Outras fontes de viés	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para avaliar se um importante risco de viés existe	

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 5 – Caracterização e risco de viés do estudo Chan et al (2014b). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego		
Participantes	Pacientes com câncer de pulmão, CCP e mama		
Intervenções	Princípio ativo	Alantoína	Veículo Emulsão
	<p>1. Emulsão à base de óleo natural contendo alantoína (NOCA) recentemente desenvolvida. Produto australiano, composto por alantoína, água purificada, óleo de amêndoas doces, azeite, óleo de farelo de arroz, cera emulsionante, proteína do leite, <i>Aloe vera</i>, vitamina E, caprilato de glicerila, piroctona olamina e <i>guarsilk</i></p> <p>2. Creme aquoso</p> <p>O produto deveria ser aplicado sobre a região irradiada no início da RT, duas vezes ao dia ou mais, conforme necessário, dependendo da ocorrência de radiodermatite e dor, até que a reação cutânea reduzisse. Não era estabelecido horário padrão para aplicação do produto e seu uso foi descontinuado caso ocorresse descamação úmida.</p>		
Desfechos	Gravidade da radiodermatite mensurada pelo CTCAE, versão 4.0 Avaliação da qualidade de vida, prurido e dor da região irradiada		
Notas	<p>Os resultados são apresentados para a amostra total sem distinção entre as áreas irradiadas, o que prejudicou a avaliação restrita aos pacientes com CCP.</p> <p>O desfecho relacionado à avaliação da qualidade de vida e uso de outro produto não está contemplado nos objetivos da revisão.</p>		
Risco de viés			
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento	
Geração da sequência aleatória	Baixo risco de viés	“Blocked randomization was performed, with a block size of 6, by a computer-generated random number list...”. p. 758	
Ocultação de alocação	Baixo risco de viés	“...prepared by an investigator who had no clinical involvement in the trial. This process concealed the sequence until interventions were assigned... Both topical preparations were provided and coded as cream 1 or cream 2 by the manufacturer in identical tube containers”. p. 758	
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	“Blinding was accomplished by not disclosing to the research nurse, medical officers, radiation therapists, nurses, or participants which preparation was used”. p. 758	
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés	“The manufacturer only disclosed the cream codes at the completion of data collection”. p. 758	
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Não houve perda de dados dos desfechos	
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo é descrito e todos os desfechos apresentados que são de interesse da revisão foram reportados adequadamente	
Outras fontes de viés	Baixo risco de viés	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés	

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 6 – Caracterização e risco de viés do estudo Elliott et al (2006). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico multicêntrico fase 3	
Participantes	Pacientes com CCECP	
Intervenções	Princípio ativo Trolamina	Veículo Emulsão
	<p>1. Emulsão trolamina fornecida por um grupo farmacêutico responsável pela sua produção. O produto deveria ser aplicado três vezes ao dia com intervalos de 4 horas, a partir do primeiro dia de RT, ao longo de todo tratamento, até 2 semanas após sua conclusão. Os pacientes foram orientados quanto a limpeza da região irradiada com água morna e sabão neutro. O uso do produto foi descontinuado em casos de reação alérgica ou radiodermatite grau 3 (área > 1,5 cm de descamação confluyente ou sangramento na área tratada)</p> <p>2. Tratamento padrão oferecido pelas instituições: nenhuma intervenção específica, aplicação de hidrocortisona para radiodermatite grau 2 ou superior, géis, cremes, <i>aquaphor</i> (mais comum entre os produtos) e outros. O uso da trolamina não era permitido como cuidado institucional padrão. Não houve diferenças significativas entre as categorias de produtos utilizados no grupo controle</p>	
Desfechos	Comparar a incidência de grau 2 ou maior de radiodermatite Qualidade de vida reportada pelo paciente	
Notas	O desfecho qualidade de vida não foi considerado para a revisão A amostra do grupo tratamento não foi considerada Foi considerado apenas a graduação 1 pois grau 2 ou maior permitia a aplicação de hidrocortisona no grupo controle	
Risco de viés		
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
Geração da sequência aleatória	Risco de viés incerto	<i>“patients were randomly assigned to one of the following”</i> p. 2093
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento
Cegamento de participantes e profissionais	Alto risco de viés	<i>“...the study was not blinded or placebo controlled”</i> p. 2096 Os próprios autores concluem que o não cegamento pode acarretar viés ao estudo
Cegamento de avaliadores de desfecho	Alto risco de viés	<i>“...the study was not blinded or placebo controlled”</i> p. 2096
Desfechos incompletos	Risco de viés incerto	Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo é descrito e todos os desfechos apresentados que são de interesse da revisão foram reportados adequadamente
Outras fontes de viés	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para avaliar se um importante risco de viés existe

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 7 – Caracterização e risco de viés do estudo Evensen et al (2001). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico autocontrolado, randomizado, duplo-cego		
Participantes	Pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço que receberiam RT para cavidade oral e/ou orofaringe		
Intervenções	Princípio ativo	Sódio sucrose octasulfato (Na SOS)	Veículo Gel
	O gel Na-SOS foi iniciado no primeiro dia de RT, sendo aplicado duas vezes ao dia ao longo do tratamento até duas semanas após seu término		
Desfechos	Avaliação da pele tratada de acordo com uma expansão do EORTC/RTOG para eritema (0 - nenhum, 1 - leve, 2 - moderado e 3 - grave) e descamação (0 - nenhum, 1 - pele ressecada, 2 - descamação moderada, 3 - descamação grave, 4 - descamação úmida desigual) Avaliação pelo paciente dos sintomas prurido e dor (0 - nenhum, 1 - leve, 2 - moderado, 3 - grave)		
Notas	Os dados referentes à avaliação do produto para mucosite não foram considerados por não se adequarem à pergunta da revisão		
Risco de viés			
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento	
Geração da sequência aleatória	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento. “...double-blindly randomized to apply Na-SOS gel and vehicle control...”. p. 753	
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	“Each patient served as her his own control. They were double-blindly randomized to apply Na-SOS gel and vehicle control, respectively, on one or the other side of the radiation field”. p. 753	
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés	“Each patient served as her his own control. They were double-blindly randomized to apply Na-SOS gel and vehicle control, respectively, on one or the other side of the radiation field”. p. 753	
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Não houve perda de dados dos desfechos	
Relato de desfecho seletivo	Alto risco de viés	Os desfechos primários e secundários são apresentados de forma resumida, impedindo avaliação mais aprofundada dos desfechos individuais de interesse para revisão	
Outras fontes de viés	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 8 – Caracterização e risco de viés do estudo Haddad et al (2013). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico autocontrolado		
Participantes	Pacientes com diagnóstico de câncer de mama, pelve e cabeça e pescoço submetidos à RT		
Intervenções	Princípio ativo	<i>Aloe vera</i>	Veículo
	Loção		
	1. Loção de <i>Aloe vera</i> acrescida de óleo de lanolina, estearato de glicerina, colágeno diluído, tocoferol, alantoína e parabeno. Os pacientes foram orientados a aplicar a loção em apenas uma metade do campo irradiado, duas vezes ao dia, a partir do início do tratamento, até 2 semanas após a final da RT		
	2. Nenhuma medicação deveria ser aplicada na outra metade		
Desfechos	Grau de radiodermatite, segundo score RTOG, entre os lados irradiados (com ou sem <i>Aloe vera</i>)		
Notas	Os resultados são apresentados para a amostra total sem distinção entre as áreas irradiadas, o que prejudicou a avaliação restrita aos pacientes com CCP		
Risco de viés			
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento	
Geração da sequência aleatória	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Cegamento de participantes e profissionais	Alto risco de viés	“...because we did not use any form of blinding”. p. e347	
Cegamento de avaliadores de desfecho	Alto risco de viés	“...because we did not use any form of blinding”. p. 347	
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Não houve perda de dados dos desfechos	
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo é descrito e todos os desfechos apresentados que são de interesse da revisão foram reportados adequadamente	
Outras fontes de viés	Risco de viés incerto	Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe	

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 9 – Caracterização e risco de viés do estudo Liguori et al (1997). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego		
Participantes	Pacientes com CCP, mama ou pelve em qualquer estágio submetidos à RT		
Intervenções	Princípio ativo	Ácido hialurônico	Veículo Creme
	1. Creme de ácido hialurônico 2. Creme placebo A base dos cremes placebo e de ácido hialurônico apresentava a mesma composição: monoestearato de polietilenoglicol 400, fase lipídica, glicerol, solução de sorbitol a 70%, conservantes, perfume e água purificada. Quantidade suficiente de creme de ácido hialurônico ou creme placebo (0,4 mg / cm ²) foi aplicada na área irradiada duas vezes ao dia, sendo a primeira aplicação 1-2 h após a sessão de RT no turno da manhã, e a segunda aplicada no turno da noite.		
Desfechos	Graduação da gravidade da reação cutânea na área irradiada, conforme escala apresentada pelos autores Processo de cura em caso de úlcera Eficácia terapêutica e tolerabilidade dos dois tratamentos Avaliação de eventuais efeitos secundários relatados pelo paciente		
Notas	Os resultados são apresentados para a amostra total sem distinção entre as áreas irradiadas, o que prejudicou a avaliação restrita aos pacientes com CCP Apenas os dados referentes ao desfecho que avaliou a graduação da reação foram considerados		
Risco de viés			
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento	
Geração da sequência aleatória	Baixo risco de viés	“...randomly assigned to one of two treatment arms...using a computer-generated randomization list” p. 156	
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	“double blind” p. 156. “The two formulations were identical in appearance and could not be distinguished from each other”. p. 156	
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés	“double blind” p. 156	
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse	
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo é descrito e todos os desfechos apresentados que são de interesse da revisão foram reportados adequadamente	
Outras fontes de viés	Baixo risco de viés	O estudo parece não conter outras fontes de viés	

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 10 – Caracterização e risco de viés do estudo Løkkevik et al (1996). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico autocontrolado randomizado	
Participantes	Pacientes com câncer de mama e câncer de laringe (T1-2 N0 M0)	
Intervenções	Princípio ativo Dexpantenol	Veículo Creme
	Bepantol® que contém como princípio ativo o dexpantenol, análogo alcoólico do ácido pantotênico. A aplicação do produto foi realizada a partir da primeira sessão de RT, duas vezes ao dia. Todas as informações pertinentes ao estudo e cuidados com a pele eram fornecidas aos pacientes incluídos na amostra.	
Desfechos	Alterações na graduação da reação cutânea, conforme EORTC/RTOG, para eritema e descamação Avaliação de prurido e dor na área irradiada Medidas de absorbância do creme no espectro UV	
Notas	Os resultados são apresentados para a amostra total sem distinção entre as áreas irradiadas, o que prejudicou a avaliação restrita aos pacientes com CCP	
Risco de viés		
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
Geração da sequência aleatória	Alto risco de viés	“Patients with laryngeal cancer treated one side field with Bepanthen, and the opposite field with no cream, randomized for side”. p. 1022 Alocação pela preferência do participante
Ocultação de alocação	Alto risco de viés	Por ser autocontrolado e se caracterizar como procedimento que não oculte a alocação, considerando que as intervenções não eram passíveis de ocultação (produto vs. nenhum produto) sendo aplicadas nos mesmo paciente
Cegamento de participantes e profissionais	Alto risco de viés	“The cream application areas, whether lower or upper, were randomly selected per patient”. p. 1022 Alocação pela preferência do participante
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés	“Scoring of skin reactions in 16 laryngeal and 63 breast cancer patients was performed without knowledge of which area that had been given cream or not”. p. 1021 “Only the patient knew which side was treated, and was instructed not to inform the evaluating physician”. p. 1022
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	As razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho avaliado de interesse
Relato de desfecho seletivo	Alto risco de viés	Os desfechos primários e secundários são apresentados de forma resumida, impedindo avaliação mais aprofundada dos desfechos individuais de interesse para revisão
Outras fontes de viés	Risco de viés incerto	Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe

Fonte: Elaborado pela própria autora

Quadro 11 – Caracterização e risco de viés do estudo Ma et al (2007). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico randomizado		
Participantes	126 pacientes com câncer submetidos à RT para diferentes áreas de tratamento		
Intervenções	Princípio ativo	<i>Lianbai</i>	Veículo Líquido
	<p>1. Preparado com <i>Huang Lian (Rhizoma Coptidis)</i> 15g e <i>Huang Bai (Cortex Phellodendri)</i> 15g embebido em 800 mL de água durante 30 minutos e, em seguida decocção em fogo lento durante 4 horas. 30 minutos mais tarde, o líquido <i>Lianbai</i> foi filtrado com um pedaço de gaze asséptica e depositada com auxílio de funil em frasco asséptico, (armazenado em frigorífico com temperatura de 2-10 °C). O líquido <i>Lianbai</i> foi aplicado após a RT, 3-4 vezes por dia, sobre a área irradiada (1cm além da área irradiada), até o final do tratamento.</p> <p>2. Cuidado de enfermagem de rotina após a RT (orientações quanto ao uso de roupas de algodão, evitar atrito na área irradiada, evitar exposição ao sol, evitar banho com água muito quente, não usar detergente estimulante e não arranhar a pele em casos de prurido).</p>		
Desfechos	Incidência de radiodermatite conforme graduação NCI CTC versão 2.0		
Notas	Os resultados são apresentados para a amostra total sem distinção entre as áreas irradiadas, o que prejudicou a avaliação restrita aos pacientes com CCP		
Risco de viés			
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento	
Geração da sequência aleatória	Risco de viés incerto	“...were randomly divided...” p. 193 Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	“...were randomly divided by the single blind method...” p. 193 Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Cegamento de participantes e profissionais	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Cegamento de avaliadores de desfecho	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Não houve perda de dados dos desfechos	
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo é descrito e todos os desfechos apresentados que são de interesse da revisão foram reportados adequadamente	
Outras fontes de viés	Risco de viés incerto	Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe	

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 12 – Caracterização e risco de viés do estudo Olsen et al (2001). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico randomizado, cego		
Participantes	Pacientes com CCP, tórax, abdome/pelve e extremidades		
Intervenções	Princípio ativo	<i>Aloe vera</i>	Veículo Gel
	<p>1. Gel de <i>Aloe vera</i> 100% puro associado ao uso do sabão neutro. O gel utilizado era composto por <i>Aloe vera</i>, trietanolamina, d-alfa-tocoferol (vitamina E natural), carbômero, EDTA tetrassódico, metilparabeno e imidazolidinil ureia</p> <p>2. Sabão neutro (Dove™) - uso isolado. Os ingredientes do sabonete são cocoil isetionato de sódio, ácido esteárico, seboato de sódio, água, isetionato de sódio, ácido de coco, estearato de sódio, dodecilbenzenossulfonato de sódio, cocoato de sódio ou palma de sódio kernelate, cloreto de sódio, fragrância, dióxido de titânio, EDTA trissódico, etidronato trissódico e BHT. Os cuidados foram iniciados a partir do primeiro dia de RT, com limpeza da área irradiada de todos os pacientes com sabão neutro, sem perfume. O gel de <i>Aloe vera</i> deveria ser aplicado livremente sobre a área ao longo do dia (o número de aplicações variou de seis a oito vezes ao dia).</p>		
Desfechos	<p>Dose de radiação referente à primeira alteração cutânea observada</p> <p>Alterações da pele (prurido, textura, hiperchromia, eritema e tempo para ocorrência do dano na pele)</p> <p>Graduação da radiodermatite, segundo score RTOG, em avaliação semanal</p>		
Notas	<p>Os resultados são apresentados para a amostra total sem distinção entre as áreas irradiadas, o que prejudicou a avaliação restrita aos pacientes com CCP</p> <p>Apenas os dados dos desfechos eritema foram considerados para revisão</p>		
Risco de viés			
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento	
Geração da sequência aleatória	Baixo risco de viés	“Assignment to treatment condition was based on a random number-generated listing”. p. 544	
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	Estudo não realizou cegamento, no entanto, os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento	
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés	“In an effort to eliminate bias, clinicians were blinded to the treatment arm”. p. 544	
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	As razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho avaliado de interesse	
Relato de desfecho seletivo	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Outras fontes de viés	Baixo risco de viés	O estudo parece não conter outras fontes de viés	

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 113 – Caracterização e risco de viés do estudo Ren et al (2005). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico randomizado	
Participantes	Pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de nasofaringe	
Intervenções	Princípio ativo Trolamina	Veículo Creme
	1. Aplicação do creme trolamina sobre a superfície da pele irradiada, de 2 a 4 vezes por dia, desde o primeiro dia de RT até duas semanas após o final do tratamento 2. Nenhum tratamento específico para a área irradiada	
Desfechos	Incidência de radiodermatite em cada grupo, segundo graduação NCI CTC v. 2.0	
Notas	Todos os pacientes com radiodermatite grau 3 e 4 foram tratados com cefalosporinas, anti-inflamatórios e suplemento nutricional. Para essa revisão, foram considerados apenas os desfechos para radiodermatite grau 1 e 2. Foi considerada para a revisão a amostra de 74 pacientes (51 a menos do total de 125), devido aos grupos avaliados pela revisão (grupo prevenção e grupo controle).	
Risco de viés		
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento
Geração da sequência aleatória	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento
Cegamento de participantes e profissionais	Risco de viés incerto	O estudo não relata esta informação
Cegamento de avaliadores de desfecho	Risco de viés incerto	O estudo não relata esta informação
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Não houve perda de dados dos desfechos
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo é descrito e todos os desfechos apresentados que são de interesse da revisão foram reportados adequadamente
Outras fontes de viés	Risco de viés incerto	Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 14 – Caracterização e risco de viés do estudo Ribet et al (2008). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico randomizado multicêntrico aberto		
Participantes	Pacientes com câncer de mama e CCP		
Intervenções	Princípio ativo	Trolamina	Veículo Creme
	<p>1. O gel de água termal foi aplicado numa camada fina sobre a área irradiada, e deixado em contato com a pele, por pelo menos 15 minutos, sendo cuidadosamente removido usando uma gaze no tempo que precedeu cada sessão RT</p> <p>2. Creme à base de trolamina foi massageado até penetração completa. Ambos foram aplicados cinco vezes ao dia durante 10 semanas (6 semanas ao longo da RT e as quatro semanas seguintes) e a primeira aplicação foi feita pelo investigador na visita de inclusão após a primeira sessão de RT</p>		
Desfechos	<p>Tempo para o surgimento dos primeiros sinais de radiodermatite</p> <p>Tempo médio de aparecimento de prurido e dor</p> <p>Avaliação da eficácia e tolerância entre os grupos</p>		
Notas	Os resultados são apresentados para a amostra total sem distinção entre as áreas irradiadas, o que prejudicou a avaliação restrita aos pacientes com CCP		
Risco de viés			
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento	
Geração da sequência aleatória	Risco de viés incerto	<p>“<i>Les patients étaient randomisés en 2 groupes parallèles</i>” p. 7</p> <p>Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento</p>	
Ocultação de alocação	Risco de viés incerto	<p>Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento</p>	
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	<p>“<i>Patients included in this open labelled, 2 parallel groups</i>” p. 6</p> <p>Estudo não realizou o cegamento, no entanto, os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento</p>	
Cegamento de avaliadores de desfecho	Alto risco de viés	<p>“<i>Patients included in this open labelled, 2 parallel groups</i>” p. 6</p> <p>Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento</p>	
Desfechos incompletos	Risco de viés incerto	<p>Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento</p>	
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	<p>O protocolo do estudo é descrito e todos os desfechos apresentados que são de interesse da revisão foram reportados adequadamente</p>	
Outras fontes de viés	Risco de viés incerto	<p>Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe</p>	

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 15 – Caracterização e risco de viés do estudo Wells et al (2004). Brasília, DF, Brasil, 2015.

Método	Ensaio clínico randomizado		
Participantes	Pacientes com diagnóstico de câncer de mama, CCP ou anorretal		
Intervenções	Princípio ativo	Sucralfato	Veículo Creme
	1. Creme sucralfato 2. Creme aquoso 3. Nenhum creme Todos os pacientes receberam as mesmas orientações sobre a limpeza da área irradiada, e receberam sabão 'simples' sem perfume. Os pacientes alocados nos grupos creme aquoso ou creme sucralfato foram orientados a aplicar uma fina camada de creme sobre a área irradiada duas vezes ao dia, a partir do primeiro dia de RT		
Desfechos	Graduação da radiodermatite, segundo score RTOG modificado Avaliação do eritema por meio da espectrofotometria de reflectância Avaliação da qualidade de vida, dor, prurido, queimação e distúrbios do sono		
Notas	Os resultados são apresentados para a amostra total sem distinção entre as áreas irradiadas, o que prejudicou a avaliação restrita aos pacientes com CCP Apenas os dados referentes à graduação da radiodermatite foram considerados no estudo		
Risco de viés			
Viés	Julgamento do autor	Suporte para julgamento	
Geração da sequência aleatória	Risco de viés incerto	<i>“Randomisation was within blocks”</i> p. 154 Não há informação suficiente descrita no estudo para permitir o julgamento	
Ocultação de alocação	Baixo risco de viés	<i>“An independent pharmacy department made up the cream/dressing packs, and the two topical creams [...] were supplied in identical pots, ensuring that this phase of the study was double-blind”</i> . p. 154	
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	<i>“...were supplied in identical pots, ensuring that this phase of the study was double-blind”</i> . p. 154	
Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés	<i>“were supplied in identical pots, ensuring that this phase of the study was double-blind”</i> . p. 154	
Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Não houve perda de dados dos desfechos	
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	O protocolo do estudo é descrito e todos os desfechos apresentados que são de interesse da revisão foram reportados adequadamente	
Outras fontes de viés	Baixo risco de viés	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés	

Fonte: Elaborado pela própria autora

Quanto à avaliação da qualidade metodológica, por meio da escala de Jadad, cinco estudos foram avaliados como de alta qualidade, dos quais três alcançaram pontuação máxima, correspondente a 5 (CHAN et al, 2014b; LIGUORI et al, 1997; WELLS et al, 2004) e dois alcançaram pontuação 3 (LØKKEVIK et al, 1996; OLSEN et al, 2001). Os demais estudos foram classificados como de baixa qualidade, sendo que um deles alcançou pontuação 0, por se tratar de ensaio clínico autocontrolado e não relatar de forma clara no estudo se houve alguma forma de randomização para o lado que receberia a intervenção avaliada (HADDAD et al, 2013).

Estudos que não descreveram as perdas/desistências e suas devidas razões não foram pontuados, bem como aqueles que não tiveram perdas ao longo do estudo, porém não deixaram a informação explícita no texto.

O Quadro 16 apresenta a avaliação da qualidade dos estudos, segundo Escala de Jadad, seu score final e as respectivas razões para classificação alcançada.

Quadro 16 – Avaliação da qualidade metodológica do estudo conforme escala de JADAD. Brasília, DF, Brasil, 2015.

	O estudo foi descrito como randomizado?	O estudo foi descrito como duplo cego?	As perdas e exclusões foram descritas no estudo?	Se randomizado, a aleatorização foi realizada corretamente?	Se duplo-cego, o cegamento foi realizado corretamente?	SCORE
ABBAS, BENSADOUN, 2012	Sim	Não	Não	ND	NA	1
CHAN et al, 2014b	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
ELLIOTT et al, 2006	Sim	Não	Sim	ND	NA	2
EVENSEN et al, 2001	Sim	Sim	Não	ND	ND	2
HADDAD et al, 2013	Não	Não	Não	NA	NA	0
LIGUORI et al, 1997	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
LØKKEVIK et al, 1996	Sim	Não	Sim	Sim	NA	3
MA et al, 2007	Sim	Não	Não	ND	NA	1
OLSEN et al, 2001	Sim	Não	Sim	Sim	NA	3
REN et al, 2005	Sim	Não	Não	ND	NA	1
RIBET et al, 2008	Sim	Não	Sim	ND	NA	2
WELLS et al, 2004	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5

Fonte: Elaborado pela própria autora.
Abreviaturas: ND = não descrito; NA = não se aplica.

5.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

Dentre os estudos incluídos na revisão, alguns permitiam que, a partir de determinado grau de radiodermatite, medicações como corticoides e antiinflamatórios (ELLIOTT et al, 2006; REN et al, 2005) fossem administradas para controle da reação. Dessa forma, para os estudos que relataram a inclusão da medida farmacológica, foram consideradas apenas as graduações que não eram contempladas com a conduta, assegurando a compatibilidade dos dados com a pergunta de pesquisa estabelecida na concepção do estudo, bem como o critério de exclusão para comparações entre dois ou mais produtos que apresentassem princípio ativo com ação farmacológica em sua composição.

Quanto as escalas de avaliação, 33% utilizaram a escala RTOG, 33% NCI-CTC versão 2.0, 16% escalas expandidas ou modificadas do RTOG, 8,33% CTCAE versão 4.0 e 8,33% uma escala própria descrita no estudo (LIGUORI et al, 1997). Um dos estudos aplicou duas escalas, avaliando a reação cutânea de todos os pacientes com base nos critérios adotados pelas escalas NCI-CTC e ONS (ELLIOTT et al, 2006).

O principal teste estatístico utilizado pelos estudos foi o teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson (66%), aplicado para comparar as proporções em cada grupo avaliado, a fim de identificar possíveis divergências entre as frequências encontradas para cada evento.

As conclusões dos estudos incluídos na revisão, que se referem à prevenção da radiodermatite aguda, estão descritas na Tabela 22.

Tabela 22 – Distribuição dos estudos selecionados segundo autor, ano, método estatístico, escala de avaliação da radiodermatite, principais resultados e conclusão. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Autor, ano	Método estatístico	Escala	Principais Resultados	Conclusão
ABBAS. BENSADOUN, 2012 ^a	Teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson	RTOG	Grau 1 e 2 GP: 80% (12/15) GC: 46,6% (7/15)	Emulsão trolamina reduz significativamente a intensidade da radiodermatite aguda após 3D-CRT com cisplatina semanal em CCP.
CHAN et al, 2014b	Teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson Teste t de Student Kaplan-Meier Teste log-rank Regressão logística Análise por intenção de tratar	CTCAE	Grau \geq 1 Semana 6 GP: 72% (64/89) GC: 58% (49/84) Semana 8 GP: 40% (35/87) GC: 23% (20/84)	
ELLIOTT et al, 2006	Teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson AUC	NCI-CTC	Grau 0 GP: 3% (5/163) GC: 1% (2/159) Grau 1 GP: 18% (30/163) GC: 20% (31/159)	Os resultados não demonstram vantagem na utilização da trolamina na redução da incidência de radiodermatite grau 2 ou superior.
		ONS	Grau 0 GP: 3% (5/163) GC: 1% (2/159) Grau 1 GP: 16% (26/163) GC: 14% (23/159)	

p < 0,01

p = 0,048

p = 0,009

p = 0,82

p = 0,86

Continua...

...Continuação

Autor, ano	Método estatístico	Escala	Principais Resultados	Conclusão
EVENSEN et al, 2001	AUC Teste de Wilcoxon	Expansão EORTC/ RTOG	Eritema grau 2-3 ^b GP: > 50% GC: > 50%	O uso do Na SOS não é recomendado para radiodermatite.
HADDAD et al, 2013	-	RTOG	Grau 1 ^c GP: 79% (42/53) GC: 60% (32/53) Grau 2 GP: 5,6% (3/53) GC: 32% (17/53)	O estudo demonstra um efeito benéfico da loção de <i>Aloe vera</i> na prevenção da radiodermatite, sendo mais evidente seu efeito quanto maior o campo irradiado e a dose de radiação.
LIGUORI et al, 1997	Teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson com correção de Yates Teste t de Student Teste de Wilcoxon	Grupo 1: 0-1; Grupo 2: >1. ^d	Score 0-1 ^e Semana 3 GP: 95,7% (40/42) GC: 68,8% (33/48) Semana 4 GP: 92,8% (39/42) GC: 57,8% (28/48) Semana 5 GP: 81,2% (34/42) GC: 39,1% (19/48)	O creme com ácido hialurônico apresenta resultados positivos na redução da incidência de alto grau de radiodermatite.

Continua...

...Continuação

Autor, ano	Método estatístico	Escala	Principais Resultados	Conclusão
LØKKEVIK et al, 1996	Teste de Wilcoxon (<i>Wilcoxon signed rank</i>) Regressão logística	EORTC/ RTOG	Nos dados para visita de nº 6 100% dos pacientes apresentaram eritema grau 2-3.	Não há qualquer indicação de efeito benéfico do uso do creme com ativo dexpantenol na melhora da radiodermatite nas condições aplicadas pelo estudo.
MA et al, 2007	Teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson	NCI-CTC versão 2.0	Grau 0 GP: 68.0% (51/75) GC: 7.8% (4/51) Grau 1 GP: 18,7% (14/75) GC: 19,6% (10/51) Grau 2 GP: 9,3% (7/75) GC: 51,0% (26/51)	O líquido <i>Lianbai</i> pode prevenir a radiodermatite aguda considerando seus efeitos anti-inflamatórios.
OLSEN et al, 2001	Teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson Teste t Kaplan-Meier Teste log-rank	RTOG	Grau 0 GP: 25% (8/32) GC: 24% (9/38) Grau 1 e 2 GP: 75% (24/32) GC: 76% (29/38)	Os autores sugerem que gel de <i>Aloe vera</i> tem efeito protetor para radiodermatite em algumas pessoas.
REN et al, 2005	Teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson	NCI-CTC versão 2.0	Grau 1 GP: 73% (27/37) GC: 22% (8/37) Grau 2 GP: 27% (10/37) GC: 70% (26/37)	A aplicação do creme contendo trolamina, para prevenção, pode retardar o desenvolvimento da radiodermatite e reduzir a toxicidade aguda na pele.

p < 0,05

Continua...

...Continuação

Autor, ano	Método estatístico	Escala	Principais Resultados	Conclusão
RIBET et al, 2008	Teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney Teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson (ou Fisher) Kaplan-Meier Teste log-rank Análise por intenção de tratar	NCI-CTC	Grau 0 GP: 23,3% (7/30) GC: 24,1% (7/29) Grau 1 GP: 46,7% (14/30) GC: 34,5% (10/29) Grau 2 GP: 26,7% (8/30) GC: 34,5% (10/29)	A eficácia do gel de água termal e da trolamina apresentaram resultados semelhantes na prevenção da radiodermatite.
				p = 0,347
WELLS et al, 2004	Análise por intenção de tratar ANOVA ANCOVA Regressão logística Teste log-rank Regressão com riscos proporcionais.	RTOG modificado	Média RTOG GP (creme sucralfato) 1.26 GC (creme aquoso) 1.28 GC (nenhum creme) 1.32	Não há nenhuma evidência que indique o uso dos cremes avaliados (creme sucralfato e creme aquoso) para prevenção da radiodermatite aguda.
				p = 0,47

Abreviaturas: ANOVA, análise de variância; ANCOVA, análise de covariância; AUC, área sobre a curva; CCP, câncer de cabeça e pescoço; CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; GP, grupo prevenção; GC, grupo controle; NCI-CTC, *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*; ONS, *oncology nursing society*; RT, radioterapia; RTOG, *radiation therapy oncology group*; QT, quimioterapia.

^a 100% dos pacientes desenvolveram algum grau de radiodermatite.

^b Os dados correspondem aos resultados avaliados na semana 6.

^c Os dados correspondem aos resultados avaliados na semana 5.

^d O corte gradual foi realizado a partir da escala utilizada pelo estudo para avaliação cutânea (0, pele normal; 1, leve irritação epidérmica; 2, eritema com descamação seca; 3, exsudado < 50%; 4, exsudado > 0,50%; 5, úlcera).

^e Os dados correspondem aos resultados avaliados nas semanas 3, 4 e 5, específicos para cabeça e pescoço (n = 90).

5.5 SÍNTESE DE RESULTADOS

Foram utilizados métodos estatísticos para análise e sumarização dos resultados dos estudos incluídos, realizando dessa forma, metanálise daqueles estudos que fossem adequadamente comparáveis.

O gráfico de floresta (*Forest plot*) (LEWIS, CLARKE, 2001) ilustra o resultado da metanálise e a comparação entre os grupos de intervenção e controle quanto aos seus efeitos para prevenção da radiodermatite aguda. Para essa revisão, adotou-se o modelo de efeito fixo, pressupondo que o efeito de interesse é o mesmo para todos os estudos incluídos na análise e que as diferenças observadas entre eles são provenientes apenas de erros amostrais (RODRIGUES, ZIEGELMANN, 2010).

Foram consideradas as variáveis dicotômicas, também conhecidas como dados binários, aqui caracterizados pela presença ou ausência do evento no grupo avaliado, sendo o evento a radiodermatite aguda grau 1 e 2, segundo score RTOG.

Considerando as variáveis dicotômicas para mensuração dos desfechos avaliados, foi adotado como medida de associação para metanálise o *odds ratio* (OR), determinando dessa forma o método de Mantel-Haenszel para análise, sendo esse o mais utilizado para medidas de associação para dados binários (RODRIGUES, ZIEGELMANN, 2010).

Quatro dos estudos incluídos na revisão avaliaram o uso da trolamina na prevenção da radiodermatite aguda, sendo que três deles incluíam em suas amostras apenas pacientes com CCP (ABBAS, BENSADOUN, 2012; ELLIOTT et al, 2006; REN et al, 2005), atendendo à população de interesse para revisão. Dessa forma, o único estudo que avaliou a aplicação da trolamina para pacientes com câncer de mama e CCP, de forma conjunta, foi excluído da análise estatística por não apresentar os resultados de forma individual para cada área irradiada (RIBET et al, 2008).

Quanto à mensuração do evento (radiodermatite aguda grau 1 e 2), foram realizadas reclassificações para as graduações apresentadas pelos estudos, considerando que dois deles (ELLIOTT et al, 2006; REN et al, 2005) utilizaram como escala os critérios adotados pelo NCI-CTC versão 2.0. Considerando a similaridade entre as escalas RTOG e NCI-CTC, que definem basicamente os mesmos sinais para graduação 1 e 2, padronizou-se as graduações avaliadas para escala RTOG, a fim de uniformizar os padrões de avaliação adotados pelos estudos.

Cabe ressaltar que os resultados do estudo realizado por Elliott et al (2006) incluídos na metanálise foram referentes às avaliações com a escala NCI-CTC, desconsiderando os

dados da escala ONS para a análise estatística, considerando a maior similaridade da escala com os critérios adotados pelo RTOG. O mesmo estudo contemplou apenas os resultados referentes à avaliação da radiodermatite grau 1, não incluindo os pacientes com grau 2, considerando que a partir dessa graduação o cuidado institucional poderia ser caracterizado pelo uso de hidrocortisona na área irradiada dos pacientes incluídos na amostra, o que caracteriza um critério de exclusão da revisão. Dessa forma, optou-se por avaliar, especificamente para essa referência, os eventos de radiodermatite grau 1, conforme protocolo da revisão sistemática descrito anteriormente.

Os dados apresentados por Abbas e Bensadoun (2012) são dispostos de forma agrupada (grau 1 e 2) pelos próprios autores do estudo e os dados apresentados por Ren et al (2005) foram descritos pelos autores do estudo de forma individual para as graduações de radiodermatite (grau 1 e grau 2), sendo agrupados para atender aos objetivos da revisão.

A Figura 12 apresenta os dados do gráfico de floresta para as duas metanálises realizadas: (A) metanálise dos três estudos que avaliaram o efeito da trolamina na prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com CCP comparadas ao cuidado usual (ABBAS, BENSADOUN, 2012) / institucional (ELLIOTT et al, 2006) ou nenhum produto (REN et al, 2005) e (B) metanálise dos dois estudos que avaliaram o efeito da *Aloe vera* na prevenção da radiodermatite aguda em pacientes submetidos à RT para diferentes áreas, incluindo cabeça e pescoço, comparado a nenhum produto (HADDAD et al, 2013) ou uso do sabão neutro (OLSEN et al, 2001).

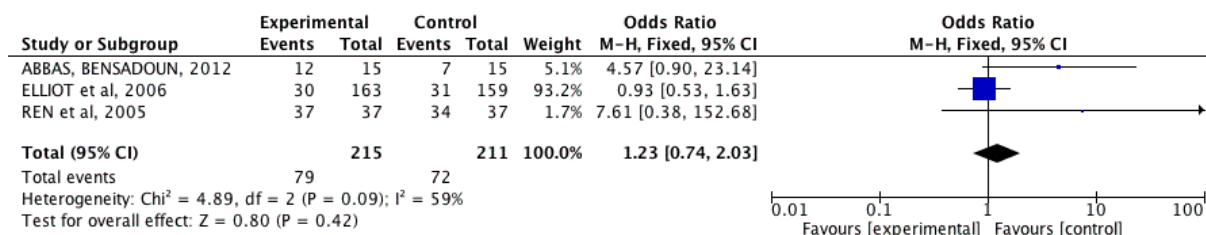
A primeira coluna à esquerda (*study or subgroup*) lista os estudos incluídos na metanálise (autor, ano), seguida da coluna dos dados concernentes aos grupos experimentais (*experimental*) que inclui os eventos (*events*) e o total da amostra (*total*) em cada grupo para todos os estudos, individualmente. Na sequência os mesmos dados são apresentados para o grupo controle (*control*), discriminando para todos os estudos o número de eventos (*events*) e a amostra total (*total*). A próxima coluna, descreve o “peso” do estudo (*weight*), calculado individualmente para cada estudo incluído na análise. Por fim, a última coluna apresenta os dados referentes à análise estatística para a medida de associação empregada para análise (*Odds Ratio*), seguida do IC de 95%.

No gráfico, os IC são representados pelas linhas horizontais, que caso entrem em contato com a linha vertical, indicam que não há diferença estatística entre os grupos no que se refere ao efeito do tratamento avaliado quando comparado ao controle. Caso a linha horizontal não entre em contato com a linha vertical, os resultados podem ser avaliados como estatisticamente significativos.

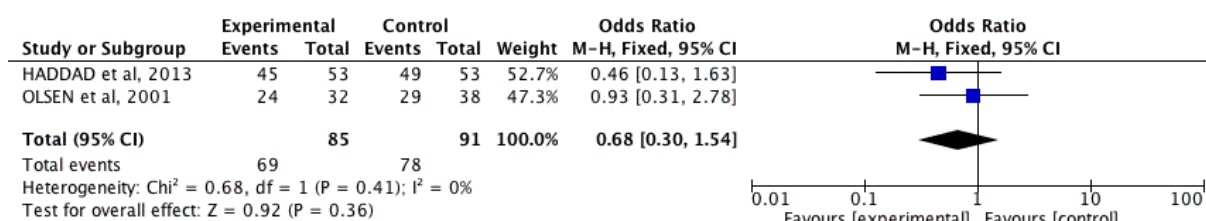
A medida de associação adotada para metanálise (OR), apresentada na última coluna dos dados pelos gráficos de floresta, avalia a chance do paciente desenvolver radiodermatite quando alocado no grupo experimental comparado ao grupo controle (Figura 12).

Figura 12¹¹ – Gráfico de floresta para avaliação das intervenções na prevenção da radiodermatite aguda. Brasília, DF, Brasil, 2015.

(A)



(B)



Fonte: RevMan 5.3 (2015).

- (A) Estudos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço para avaliação da trolamina na prevenção da radiodermatite aguda (grau 1 e 2).
 (B) Estudos em pacientes irradiando diferentes áreas para avaliação da *Aloe vera* na prevenção da radiodermatite aguda (grau 1 e 2).

Tendo em vista que as diferenças entre os tamanhos amostrais dos estudos culminam em diferentes forças das evidências apresentadas por cada um deles, deve-se considerar uma medida individual para cada estudo que leve em consideração o tamanho da amostra e o número de eventos observados (HIGGINS, GREEN, 2011). Dessa forma, para aqueles estudos com maior tamanho amostral e maior efeito da intervenção, maior será o “peso” atribuído ao estudo (RODRIGUES, ZIEGELMANN, 2010), o que pode ser verificado na Figura 12, para ambas as análises. Elliott et al (2006) apresentaram em seu estudo a maior amostra entre os avaliados, o que reflete no maior poder (93,2%) comparado aos outros estudos avaliados (A).

Os valores de P = 0,09 (A) e P = 0,41 (B), resultantes do teste Q de Cochran, apresentados na Figura 12, indicam homogeneidade para os estudos que avaliam trolamina

¹¹ A figura é apresentada no idioma inglês por ter sido construída no programa Review Manager (Rev Man 5.3).

(A) e *Aloe vera* (B), ($P > 0,05$). Os dados quanto à avaliação da heterogeneidade dos estudos que avaliam trolamina e *Aloe vera* também se traduzem pelos valores de I^2 apresentados na Figura 12, respectivamente, como 59% (A), podendo representar heterogeneidade moderada e 0% (B) que indica não haver inconsistências importantes, de acordo com os dados de referência da Colaboração Cochrane (HIGGINS, GREEN, 2011). Dessa forma, ainda que o valor I^2 , entre os estudos que avaliam trolamina, indique possível heterogeneidade moderada, apoiado na análise considerando o valor de P do teste Q de Cochran, o modelo de efeito fixo foi mantido para análise em ambas as metanálises.

A linha horizontal presente nos gráficos de floresta referem-se ao IC de cada estudo. Para todos os estudos incluídos em ambas as análises, a linha do IC cruza a linha vertical central do gráfico, o que indica ausência de diferença estatística significativa entre os grupos em relação ao risco-benefício do tratamento avaliado.

O losango, presente no campo inferior do gráfico de floresta, apresenta o resultado final da metanálise. Seu tamanho representa o intervalo de confiança e o seu ponto central o valor da medida de associação utilizada (OR).

O valor do IC de 1,23 (0,74 – 2,03) na avaliação da trolamina (Figura 12), indica que a chance de ocorrer radiodermatite no grupo que fez uso de trolamina foi de 1,23 vezes a chance de ocorrer radiodermatite no grupo controle, ou seja, a ocorrência de radiodermatite grau 1 e 2 é 1,23 vezes àquela desenvolvida pelos pacientes do grupo controle em uso de cuidados usuais ou nenhum produto. No entanto, observa-se que o “diamante” toca a linha vertical do gráfico, indicando que não há diferença estatística significativa no que concerne o desenvolvimento de radiodermatite grau 1 e 2 entre grupo trolamina e o grupo controle.

No caso da metanálise realizada para avaliação da *Aloe vera* (B), o IC foi de 0,68 (0,30 – 1,54). A chance de ocorrer radiodermatite grau 1 e 2 nos grupos que fizeram uso de produtos com esse princípio equivale a 0,68 vezes a chance de que não ocorra o evento. Dessa forma, considerando o valor de $OR < 1$, conclui-se que o grupo experimental (*Aloe vera*) está associado à uma menor chance de desenvolver o desfecho (radiodermatite grau 1 e 2). No entanto, o gráfico de floresta da avaliação metanalítica, para o uso da *Aloe vera* na prevenção da radiodermatite grau 1 e 2, apresenta as linhas horizontais dos dois estudos tocando a linha vertical, o que indica ausência de significância estatística na diferença entre os grupos para prevenção da radiodermatite aguda.

5.6 RISCO DE VIÉS ATRAVÉS DOS ESTUDOS

Não foi possível elaborar o gráfico de funil, para avaliação do viés de publicação, tendo em vista a recomendação quanto à construção do gráfico apenas para metanálises que incluem dez estudos ou mais.

Adicionalmente, optou-se por estimar a presença desse viés em bases de registros de estudos, realizando a busca daqueles que não vieram a ser publicados (PEREIRA, GALVÃO, 2014c), por meio da WHO ICTRP.

A plataforma WHO ICTRP contempla diferentes registros primários e registros parceiros em sua plataforma. A busca na plataforma foi realizada buscando contemplar todos os registros de estudos envolvendo radiodermatite e pacientes com CCP.

Entre os registros identificados, um dos protocolos, registrado em 2012 e com status concluído, apresenta as intervenções omitidas, identificadas por códigos (R1 e R2). A publicação final dos resultados não foi identificada, estando disponível somente pôster do trabalho apresentado em evento científico, que já havia sido excluído na etapa de seleção dos estudos da revisão, por ser resumo de trabalho apresentado em congresso.

Outro estudo avaliou intervenção tópica, também não descrita, comparada com placebo para radiodermatite em pacientes submetidos à quimiorradioterapia com CTX, o registro encontra-se concluído, porém não foram identificadas publicações resultantes dos estudos. Por fim, registro de estudo concluído em 2014 avaliou o uso de loção de ureia para prevenção da radiodermatite em pacientes com CCP, a publicação dos dados finais também não está disponível. Os demais registros não contemplavam estudos finalizados que atendessem aos critérios da revisão e pudessem ser avaliados quanto à não publicação dos dados.

Quanto à avaliação da heterogeneidade, os estudos apresentaram heterogeneidades clínicas e metodológicas por incluírem em seus estudos pacientes que receberam RT para diferentes áreas, além da região da cabeça e do pescoço. Ademais, as intervenções, os controles, os instrumentos de avaliação da radiodermatite e os desfechos avaliados também foram diferentes entre os estudos, o que influenciou nas análises qualitativas e quantitativas dos dados extraídos dos estudos.

Os valores apresentados, por ambas as metanálises realizadas, sugerem possível heterogeneidade moderada para os estudos que avaliaram trolamina e homogeneidade entre os estudos que avaliaram *Aloe vera*, com valores de $I^2= 59\%$ (A) e $I^2= 0\%$ (B), respectivamente.

5.7 CONFIABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS

A qualidade das evidências, provenientes dos desfechos avaliados pelo sistema GRADE, foi avaliada como moderada, conforme disposto na Tabela 23, o que sugere confiança moderada no efeito estimado proveniente dos desfechos avaliados.

Quanto às categorias avaliadas, as limitações nos estudos, inconsistências e evidências indiretas importantes foram as principais responsáveis pelas limitações na qualidade das evidências dos estudos avaliados. Importante ressaltar que a análise das limitações metodológicas dos estudos selecionados apoiou-se na avaliação previamente realizada do risco de viés.

Tabela 23 – Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Avaliação da qualidade							
Estudos (n)	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade GRADE
Desfecho avaliado: Radiodermatite aguda grau 1 e 2, segundo score RTOG (Trolamina)							
3	ECCR	X ^a	X ^b	√	√	√	⊕⊕⊕○○ Moderado
Desfecho avaliado: Radiodermatite aguda grau 1 e 2, segundo score RTOG (<i>Aloe vera</i>)							
2	ECCR/EC AC	X ^a	√	X ^{c,d}	√	√	⊕⊕⊕○○ Moderado

Abreviaturas: ECCR, ensaio clínico controlado randomizado; EC AC, ensaio clínico autocontrolado.

^a Ausência de cegamento dos participantes e avaliadores no estudo ou incerteza quanto à sua execução e/ ou incerteza quanto ao processo de aleatorização e cegamento da alocação aleatória da amostra por insuficiência de dados.

^b Heterogeneidade moderada.

^c Os participantes avaliados nos estudos não representam adequadamente a população de interesse e os dados dos desfechos são apresentados sem separação entre as diferentes áreas irradiadas.

^d Divergência entre os dados apresentados no protocolo do estudo e os dados apresentados como resultados dos desfechos individuais (ex: ausência da graduação específica para escala definida previamente).

Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS

Essa revisão sistemática abordou exclusivamente intervenções tópicas para prevenção da radiodermatite aguda, excluindo outras formas de intervenção, tais como radioprotetores, suplementos nutricionais e demais intervenções aplicadas por outras vias de administração. Intervenções para tratamento da radiodermatite, instauradas após ocorrência do dano, tal como curativos e outros produtos para controle da descamação úmida, ulceração e demais alterações cutâneas provenientes da exposição à radiação ionizante, também não foram contempladas.

Comumente, encontramos na literatura dados que indicam a redução das reações adversas provenientes da exposição à radiação ionizante com as avançadas técnicas de RT, tais como aceleradores lineares de alta energia ou IMRT (MOMM, 2003). Contudo, um dos estudos incluído na revisão relata que a toxicidade cutânea não tem redução significativa com o uso do IMRT, principalmente quando a técnica não exclui a pele do seu volume de destino, podendo nesses casos, aumentar a gravidade da reação cutânea (ABBAS, BENSADOUN, 2012). À vista disso, medidas de prevenção são essenciais aos pacientes submetidos à RT de maneira indistinta no que se refere às técnicas de tratamento.

Quanto à caracterização da amostra e coleta de dados basais os estudos apresentaram divergências tanto na escolha dos dados coletados quanto nas considerações acerca da relevância dos dados para o desfecho avaliado.

Løkkevik et al (1996) relatam não ter identificado qualquer influência de fatores relacionados ao tipo de pele dos pacientes no desenvolvimento da radiodermatite, o que foi corroborado por Olsen et al (2001), que, no entanto, afirma que ainda que não haja interferência direta no desenvolvimento e gravidade da radiodermatite, todos os pacientes devem ser devidamente avaliados, considerando seus aspectos individuais.

Os dados apresentados por Wells et al (2004), enfatizam que seja possível identificar pacientes com maior risco de desenvolver reações, o que seria relevante para a prática clínica considerando o planejamento adequado das condutas individualizadas aos pacientes submetidos à RT. Para tanto a coleta dos dados específicos no momento da caracterização da amostra é importante no que concerne a identificação dos possíveis fatores de risco que podem pré-dispor o paciente ao desenvolvimento da reação.

Contudo, grande parte dos estudos incluídos restringem a caracterização da amostra a poucos dados basais, como idade, sexo e área irradiada (EVENSEN et al, 2001; HADDAD et al, 2013; LIGUORI et al, 1997; LØKKEVIK et al, 1996; MA et al, 2007; OLSEN et al, 2001, REN et al, 2005). Apenas alguns estudos trazem dados referentes ao uso de produtos que podem interferir no desenvolvimento da radiodermatite tal como o tabagismo (ABBAS, BENSADOUN, 2012; CHAN et al, 2014b; ELLIOTT et al, 2006; WELLS et al, 2004), outros omitem informações relevantes que sabidamente influenciam na gravidade da radiodermatite como o uso de tratamentos combinados (EVENSEN et al, 2001; LIGUORI et al, 1997; MA et al, 2007, REN et al, 2005), comum em pacientes com CCP.

Um aspecto pouco abordado por todos os estudos é a dose de radiação ionizante aplicada aos pacientes. As doses são apresentadas de forma bastante variada, seja enquanto dose total, dose média ou intervalos de dose, conforme apresentado na Figura 9. Entre os estudos incluídos, um se destaca por apresentar as doses para cada área irradiada que compõe a amostra do estudo e cada grupo de intervenção/comparação (WELLS et al, 2004). Abbas e Bensadoun (2012) divergiu entre o método e os resultados apresentados no estudo ao estabelecer como critério de inclusão dose ≥ 66 Gy aos pacientes incluídos e apresentar como resultado uma dose total aplicada aos pacientes de 64 Gy. Destaca-se que os dados coletados ao longo do estudo, tal como planejado no protocolo inicial da pesquisa, interferem diretamente na análise dos resultados finais, sendo importante que haja uma coerência entre o planejamento adotado inicialmente e os dados apresentados após conclusão do estudo, em especial, no que se refere as características coletadas que interferem no desfecho avaliado. Por fim, chama atenção o fato de apenas um estudo ter destacado que a dose efetiva para a pele é bastante variável, no caso sendo explicitado que 70 Gy irradiados para laringe correspondem à 50 Gy na pele do paciente exposto (LØKKEVIK et al, 1996).

Segundo Momm et al (2003), o uso de produtos tópicos poderia não interferir no processo fisiopatológico da radiodermatite, por esse estar relacionado ao impacto gerado pela radiação ionizante na produção de células da camada basal. Todavia, deve-se considerar a relevância da ação de agentes de ligação de água capazes de aumentar a umidade cutânea e, assim, melhorar os processos de difusão, o que promove a reparação celular e a sua proliferação nas camadas de células basais.

Segundo Løkkevik et al (1996), os efeitos positivos na prevenção da radiodermatite podem ser referentes aos efeitos gerados na cinética celular ou de reparo ao DNA, sugerindo que possa haver possibilidade de benefícios na ação de intervenções com ação farmacológica

para prevenção da radiodermatite aguda, ainda que, nesse estudo, o uso do creme contendo dexpanthenol não tenha apresentado benefícios quando comparado ao grupo controle ($p = 1,0$).

Dessa forma, destacam-se os produtos tópicos apresentados em forma de loções, emulsões, cremes, pomadas e outros veículos (bases). O conhecimento acerca do veículo utilizado em cada produto é de fundamental relevância, considerando que não só o princípio ativo terá ação sobre a resposta cutânea ao tratamento, cabendo ao profissional de enfermagem, responsável direto pelos cuidados com a pele por estar em contato diariamente com o paciente, estar ciente do veículo e do princípio ativo utilizado em cada produto, podendo dessa forma discernir corretamente sobre seu efeito preventivo e seu potencial para efeitos sistêmicos e locais (LAWTON, 2013).

A exemplo do uso de princípios ativos e seus veículos, Evensen et al (2001) utilizam em seu estudo o gel Na SOS como forma de intervenção tópica comparado ao veículo do produto, utilizado como placebo. Os resultados não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,1335$).

Segundo Lawton (2013) o tempo de aplicação do produto tópico é um importante fator, sendo preferível sua aplicação durante a noite por permitir que permaneça sobre a pele por mais tempo, o que depende, por exemplo, da escolha do paciente, estilo de vida, horários programados para tratamento e a frequência desejada de aplicações.

No que concerne a frequência de aplicação do produto, a maioria dos estudos preconizou a aplicação duas vezes ao dia (CHAN et al, 2014b; EVENSEN et al, 2001; HADDAD et al, 2013, LIGUORI et al, 1997; LØKKEVIK et al, 1996; REN et al, 2005, WELLS et al, 2004), sendo que alguns poderiam aplicar um maior número de vezes. Outros determinaram três aplicações ao dia (ABBAS, BENSADOUN, 2012; ELLIOTT et al, 2006; MA et al, 2007), cinco aplicações (RIBET et al, 2008) ou ainda, não estipularam a quantidade e permitiram que o paciente utilizasse o produto livremente sobre a região irradiada (OLSEN et al, 2001), porém somente Liguori et al (1997) especificaram que uma das aplicações deveria ocorrer no turno da noite.

Quanto às reações adversas provenientes da aplicação tópica dos produtos avaliados, Løkkevik et al (1996) descreveram a retirada de três pacientes do estudo devido reações adversas ao uso do creme contendo dexpanthenol. O produto é descrito como de boa absorção e baixo teor de gordura, especialmente a formulação que utiliza o creme como veículo, porém, os autores não excluem a possibilidade das reações devido ao teor de gordura presente no produto. Liguori et al (1997) relatou a retirada de pacientes, porém especificou que as razões não se referiam ao produto avaliado.

Ainda que o estudo não tenha apresentado perdas por reações adversas ao produto utilizado, ou que as perdas não estejam relacionadas a esse fator, é importante que esse dado seja apresentado no relato, por ser essencial que se tenha o conhecimento sobre os possíveis efeitos adversos em comparação com qualquer benefício significativo que o produto possa ter apresentado.

Wells et al (2004) reportam em seus resultados que a aplicação dos cremes sucralfato e aquoso não apresentam benefícios na prevenção da radiodermatite aguda, divergindo, segundo os autores, de diretrizes clínicas que sugerem que cremes simples, como o caso do creme aquoso, podem aliviar sintomas de irritação cutânea. O mesmo ocorre quando avaliado o efeito do creme sucralfato, que não demonstrou resultados condizentes com efeitos benéficos para prevenção da radiodermatite aguda.

Cabe ressaltar que o creme sucralfato é tido como intervenção de alto custo pelos próprios autores que o avaliam (WELLS et al, 2004).

Chan et al (2014) não encontraram diferenças entre o efeito da emulsão contendo alantoína e o uso do creme aquoso. Segundo os autores, havia uma proporção significativamente maior de pacientes que apresentavam radiodermatite grau 1 em pacientes que faziam uso de creme aquoso na avaliação que ocorreu na semana 3 (24/85, $p = 0,02$). No entanto, houve proporções significativamente maiores de pacientes que desenvolveram radiodermatite grau 1 em pacientes que receberam creme contendo alantoína nas avaliações da semana 6 (64/89, $p = 0,048$) e 8 (35/87, $p = 0,009$).

Os resultados obtidos por meio dos estudos avaliados sugerem que não há superioridade das intervenções avaliadas quando comparadas ao uso de veículos ou bases que possam agir de forma protetora e que hidratam a região irradiada. No caso do uso do creme aquoso, Wells et al (2004) referem a importância da orientação quanto ao seu uso para os pacientes, deixando livre a escolha pelo uso da formulação, considerando que sua aplicação não implicaria em lesões ou benefícios consistentes com a melhora da radiodermatite.

Importante considerar as diferenças entre os controles utilizados pelos estudos. Para tanto, destaca-se que por vezes, o comparador é óbvio, porém quando não o é os estudos devem explicitá-los. Em particular, quando estão envolvidos múltiplos agentes, eles devem especificar se a recomendação engloba todos igualmente ou se alguns são recomendados em detrimento de outros (SCHÜNEMANN et al, 2013). Elliott et al (2006), adotam como comparador o cuidado usual de cada instituição participante do estudo, que por ser multicêntrico conta com 51 instituições. Os comparadores nesse caso, são descritos adequadamente pelos autores, que indicam quais produtos eram permitidos (gel, creme,

aquaphor), quais eram implementados a partir de certo grau de radiodermatite (corticóides) e quais não seriam admitidos durante o estudo (trolamina).

Quanto aos grupos controles que utilizavam o cuidado usual, apresentado pelos estudos de diferentes formas, englobaram basicamente orientações quanto à higiene do local, redução da exposição e atrito da área irradiada, uso de roupas adequadas, preferencialmente de algodão, evitar exposição ao sol e o contato com temperaturas extremas, como ocorre com o uso de compressas, evitar coçar a área irradiada e evitar o uso de produtos que possuam agentes fortes em sua composição, como alguns tipos de sabonetes (ABBAS, BENSADOUN, 2012; MA et al, 2007). Nesse último caso, opta-se pelo sabão neutro, adotado como intervenção presente tanto no grupo intervenção quanto no grupo controle em um dos estudos que avaliou *Aloe vera* (OLSEN et al, 2001).

Considerando a importância das orientações dos cuidados usuais para os pacientes submetidos à RT, sendo essa uma estratégia comum aos estudos que avaliam intervenções para prevenção da radiodermatite aguda, destaca-se a necessidade da compreensão do profissional responsável por transmitir tais informações, incumbência atribuída comumente ao enfermeiro, que deve ter o conhecimento apropriado acerca da prevenção da radiodermatite aguda. O profissional deve embasar suas condutas em evidências científicas aliadas ao contexto e particularidades do local de atuação, a exemplo da capacidade de compreensão do paciente, familiares e cuidadores, além de uma análise de custos e acessibilidade aos produtos recomendados.

Wells et al (2004) reforça que quando oferecidas adequadamente as orientações de cuidado usual que envolvem a higiene corporal com ênfase na área irradiada, utilizando água e sabão neutro, e o estabelecimento de medidas que proporcionem conforto e manutenção da integridade cutânea, não há nenhum benefício sintomático adicional por conta da aplicação de qualquer produto para a área de tratamento, seja ele um veículo ou um composto que contenham determinado princípio ativo.

Os critérios adotados pelas principais escalas para avaliação da radiodermatite abordam sinais normalmente avaliados visualmente, a exemplo das escalas RTOG, sua abordagem modificada e o CTC AE. Segundo Gonzáles-Sanchís et al (2014) um problema dessas escalas de classificação da radiodermatite é a subjetividade do sistema de classificação inerente de mudanças de qualificação de um avaliador para outro, particularmente importantes em estudos multicêntricos, a exemplo do estudo conduzido por Elliott et al (2006), por terem a desvantagem de múltiplos avaliadores para cada centro, levando a um viés significativo quando se trata da avaliação da radiodermatite.

Outro ponto a ser considerado quanto às escalas de avaliação é a necessidade de formas de avaliação que reportem auto avaliações/auto relatos dos pacientes envolvidos no estudo. Olsen et al (2001) apontam como limitação a falta de dados auto avaliados pelos pacientes que pudessem ser utilizados para comparações com as avaliações feitas pela enfermeira e pelo médico do estudo. O uso do diário para auto relato dos pacientes pode ser uma estratégia adequada para suprir a limitação das escalas objetivas quanto à auto avaliação dos pacientes (LIGUORI et al, 1997).

Tal como apresentado sobre a variedade nas características basais coletadas dos pacientes e das escalas de avaliação para radiodermatite, outros aspectos também divergiram entre os estudos no que se refere aos aspectos metodológicos e quanto à avaliação da qualidade dos estudos. Dentre as falhas metodológicas figuram o pequeno tamanho da amostra e a grande variedade de desfechos avaliados.

A avaliação da qualidade das evidências, realizada por meio do sistema GRADE, reforça as divergências na população avaliada no que se refere à área irradiada, apresentando evidências indiretas importantes na avaliação dos estudos que utilizaram *Aloe vera*. Ademais, dentre o total de estudos incluídos na revisão, oito incluem participantes que não representam adequadamente a população de interesse, abarcando diferentes áreas irradiadas.

A quantidade de desfechos que não são aqueles de interesse primário para a avaliação da intervenção foi outro relevante fator que contribuiu para limitação da avaliação dos estudos.

Dentre os diferentes desfechos avaliados pelos estudos destacam-se a prevenção da radiodermatite no que concerne ao desenvolvimento da radiodermatite, a incidência para cada graduação da reação avaliada e avaliações do eritema e da descamação da área irradiada, bem como o tempo para sua ocorrência. Os desfechos secundários foram qualidade de vida, dor, prurido, queimação, hiperemia, alterações no padrão do sono, eficácia terapêutica e a tolerância ao produto.

Tendo em vista o foco da revisão na prevenção da radiodermatite aguda e considerando que alguns estudos optam por interromper o uso do produto avaliado na ocorrência de descamação úmida/radiodermatite grau 3 (CHAN et al, 2014b; ELLIOTT et al, 2006) ou por incluir intervenções medicamentosas, como corticoides ou anti-inflamatórios (ELLIOTT et al, 2006; REN et al, 2005). O desfecho principal mais frequente foi a prevenção da radiodermatite, especificamente relacionada aos graus 1 e 2 tendo em vista que em graus superiores já se iniciam intervenções farmacológicas ou ocorre até mesmo a descontinuidade do tratamento oncológico.

Para metanálise foram agrupados somente os estudos que apresentavam similaridades quanto à amostra, intervenção avaliada e desfecho. Três dos estudos avaliaram a ação da trolamina em pacientes com CCP. O desfecho analisado foi em relação à radiodermatite de grau leve à moderado, unindo as graduações 1 e 2, segundo score RTOG. Para os estudos que inicialmente utilizaram outros tipos de escala foi adotada uma conversão para escala RTOG, a fim de uniformizar os dados, considerando a similaridade entre as escalas (NCI-CTC e RTOG). Um dos estudos incluídos na análise descritiva que também avaliou trolamina (RIBET et al, 2007) foi excluído da metanálise por apresentar resultados não individualizados quanto à área irradiada (mama e cabeça e pescoço).

Abbas e Bensadoun (2012) referem efeito benéfico do uso da emulsão trolamina na redução da gravidade da radiodermatite aguda por apresentar menor incidência de radiodermatite grau 3 quando comparado ao grupo controle ($p < 0.01$). Quando avaliado pela metanálise, agrupado a outros dois estudos, para prevenção da radiodermatite aguda grau 1 e 2, não apresentou diferença estatisticamente significativa no que concerne ao benefício da emulsão quando comparada ao grupo controle. Os produtos que contem trolamina em sua formulação (Biafine®), são de difícil acesso por não serem comercializados no Brasil.

Ribet et al (2008) que avaliou trolamina comparada a um gel de água termal não apresentou diferenças entre os grupos para prevenção da radiodermatite, tanto no desenvolvimento da reação quanto no desenvolvimento de grau 1 e 2 ($p = 0,347$).

Os estudos que avaliam o efeito de produtos que contenham *Aloe vera* demonstraram resultados benéficos na prevenção da radiodermatite, conforme resultados apresentados pelos autores dos estudos avaliados, o que não foi corroborado pela metanálise realizada, por não demonstrar diferença significativa entre os grupos. Para ambos os estudos, os autores referem que o produto pode ter melhores efeitos a depender dos pacientes e suas especificidades (HADDAD et al, 2013; OLSEN et al, 2001), a exemplo do tamanho da área irradiada e da dose recebida (efeito mais evidente em maiores campos de tratamento e doses mais elevadas) (HADDAD et al, 2013).

Em estudo que avalia creme contendo ácido hialurônico comparado ao placebo, o produto apresenta benefícios na prevenção de graduações elevadas de radiodermatite. No entanto, a avaliação da radiodermatite para graduações iniciais (0-1), conforme mensurado pelos autores do estudo, apresenta resultados estatisticamente significativos para avaliações realizadas nas semanas 3, 4 e 5 ($p=0,0003$, $p=0,0001$, $p=0,0035$, respectivamente) indicando resultados que referem menor reação no grupo controle (LIGUORI et al, 1997).

É grande a variedade de produtos que contem ácido hialurônico ou *Aloe vera* na composição. Seus valores diferem para cada marca comercializada. A manipulação dos produtos, com adequada prescrição, é uma opção para o acesso aos produtos citados acima, considerando que no caso da *Aloe vera* é importante considerar a pureza do produto.

De acordo com Ma et al (2007), o líquido *Lianbai* avaliado pelo estudo apresentou bons resultados devido seu caráter anti-inflamatório, resultante dos compostos em sua formulação (ervas de origem chinesas), que são caracterizados também como termorreguladores, capazes de reduzir as toxinas, bactérias e o prurido na área irradiada. Ressalta-se seus efeitos benéficos na prevenção da radiodermatite grau 1 e 2 ($p < 0,01$), porém o estudo apresentou incertezas quanto ao risco de viés de seleção, performance e detecção e seus resultados não apresentam dados específicos para os pacientes com CCP. Ademais, o produto não é de fácil acesso por conter especiarias especificamente chinesas, o que dificulta a aplicabilidade da intervenção e ainda a reprodutibilidade do estudo para melhores análises do produto.

O método ensaio clínico autocontrolado, utilizado por três dos estudos (EVENSEN et al, 2001; HADDAD et al, 2013; LØKKEVIK et al, 1996), pode ser uma escolha bem-sucedida por permitir que o paciente seja seu próprio controle. Considerando as pequenas amostras entre os estudos, com pequenos números de pacientes randomizados para os grupos intervenção e controle, a escolha do método autocontrolado pode auxiliar no quantitativo amostral. Seu uso pode contar com estratégias que aumentem a confiabilidade do estudo como randomização para o lado de aplicação da intervenção, cegamento dos participantes, caso seja possível ocultar as intervenções, e cegamento dos avaliadores dos desfechos.

Por apresentar bastante variedade das intervenções avaliadas os resultados não sugerem evidências que indiquem o uso de determinado produto tópico para prevenção da radiodermatite aguda. No entanto, a revisão enfatiza a necessidade de novos estudos bem delineados que possam comparar intervenções tópicas que possam prevenir a reação cutânea em pacientes com CCP, especificamente, por serem reconhecidamente mais suscetíveis ao desenvolvimento da radiodermatite além de comumente expostos à altas doses de radiação e ao tratamento combinado. Dessa forma é possível que se avaliem questões individuais concernentes à área avaliada.

Outros aspectos devem ser considerados para condução de novos estudos, como a padronização das comparações utilizadas como controle, o rigor e padronização quanto à aplicação das escalas de graduação e a descrição adequada dos resultados decorrentes de sua aplicação.

Dessa forma, ressalta-se a importância de estudos que sigam padrões metodológicos rigorosos. Os ECR's devem ser conduzidos adequadamente, seguindo os critérios adotados pelo *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (ALTMAN et al, 2001) para o relato dos estudos. As etapas e itens que constam nas recomendações do CONSORT podem auxiliar na preparação e planejamento do estudo. Ademais, os instrumentos utilizados para avaliação da qualidade também podem ser utilizados para direcionamento de pontos relevantes que devem ser contemplados e minuciosamente explicados para que o estudo apresente melhor qualidade e possa contribuir com evidências confiáveis. O relato adequado dos estudos clínicos conduzidos viabiliza ainda a reprodução dos estudos, essencial no que se refere à avaliação de intervenções que possam contribuir para a prática clínica.

6.2 LIMITAÇÕES

A revisão contou com uma busca minuciosa nas bases de dados, com extensa seleção dos descritores utilizados nos cruzamentos, ausência de limites para ano e idioma de publicação e seleção pareada. No entanto, ainda que se espere que as medidas adotadas tenham apoiado a seleção de todos os resultados que atendessem à questão da revisão, os próprios artigos selecionados apresentaram formas distintas quanto à composição de suas amostras, diferentes intervenções e comparações adotadas entre eles, aplicação de diferentes escalas de graduação para mensuração da radiodermatite aguda e ausência de dados que relatassem detalhadamente os procedimentos de pesquisa e os resultados dos estudos.

Dessa forma, estudos com amostras heterogêneas, compostas por pacientes com CCP e outros tipos de neoplasias, que implicassem em outras áreas irradiadas além da região da cabeça e do pescoço, foram incluídos na revisão desde que apresentassem o quantitativo de pacientes com CCP para cada grupo avaliado, contudo as avaliações realizadas entre os estudos foram vistas com cautela por se tratar de comparações indiretas no que diz respeito à população de interesse para revisão.

Outra importante limitação do estudo se refere aos diferentes comparadores que foram contemplados por não conterem princípio ativo em sua formulação (permitido apenas para o grupo experimental). Dessa forma, foram incluídos como controles cuidados usuais e preferências institucionais que abrangiam diversas orientações aos pacientes, veículos ou bases sem o princípio ativo, placebos e nenhum produto. A própria ausência de consenso quanto às formas de prevenção para a radiodermatite aguda implica em análises que exigem a inclusão de diferentes intervenções e comparadores, porém a essa variabilidade acarreta falta de clareza na análise realizada, interferindo na interpretação dos dados e desfechos avaliados.

A mesma variedade entre intervenções e comparações inviabilizou a inclusão de maior número de estudos na metanálise, não sendo possível a construção do gráfico de funil para análise adequada do viés de publicação entre os estudos incluídos.

Conclusão

7 CONCLUSÃO

Quanto aos efeitos do uso de intervenções tópicas farmacológicas comparadas às intervenções tópicas não-farmacológicas na prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com CCP submetidos a RT, não foram encontradas evidências que indiquem benefícios no uso de qualquer uma das intervenções avaliadas pelos estudos.

Dentre as intervenções avaliadas aquelas que não apresentaram benefícios para prevenção da radiodermatite aguda, conforme avaliação dos próprios autores, foram: emulsão à base de óleo natural contendo alantoína, gel NaSOS, creme contendo dexpanthenol (Bepantol®) e creme sucralfato.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (intervenção e controle) dos estudos que avaliaram o uso da trolamina e da *Aloe vera*, avaliados por metanálise, na prevenção da radiodermatite aguda.

Quanto à avaliação do risco de viés os estudos incluídos apresentaram risco de viés incerto em diferentes domínios de avaliação, principalmente no que se refere à geração da sequência aleatória e ocultação da alocação. A qualidade metodológica variou entre os estudos e a qualidade das evidências dos estudos incluídos na metanálise foram avaliadas como moderadas, englobando apenas os estudos que avaliavam o mesmo desfecho. Dessa forma, ressalta-se a importância da realização de estudos clínicos que avaliem intervenções tópicas para prevenção da radiodermatite aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendendo ao rigor metodológico adequado.

Referências

8 REFERÊNCIAS

- ABBAS, H.; BENSADOUN, R.J. Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. **Supportive Care in Cancer**, v. 20, n. 1, p. 185-190, 2012.
- ALTMAN, D.G. et al. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials: explanation and elaboration. **Annals of Internal Medicine**, v. 134, p. 663-694, 2001.
- ANDRADE, M. et al. Prevenção de reações de pele devido à teleterapia em mulheres com câncer de mama: revisão integrativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 20, n. 3, p. 604-611, mai/jun. 2012.
- ATHERTON, P.J. et al. Using the Skindex-16 and Common Terminology Criteria for Adverse Events to assess rash symptoms: results of a pooled-analysis (N0993). **Supportive Care in Cancer**, v. 20, n. 8, p. 1729–1735, aug. 2012.
- BALSHEM, H. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 401–406, 2011.
- BOLDERSTON, A. et al. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. **Supportive Care in Cancer**, v. 14, n. 8, p. 802–817, 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. Instituto Nacional do Câncer. **Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer – Uma proposta de integração ensino-serviço**. 3. ed. Rio de Janeiro, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 92 p.: il, 2014b.
- BRUNER, D.W. et al. Stakeholder perspectives on implementing the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). **Translational Behavioral Medicine**. v. 1, n. 1, p. 110-122, mar. 2011.
- BUTCHER, K.; WILLIAMSON, K. Management of erythema and skin preservation; advice for patients receiving radical radiotherapy to the breast: a systematic literature review. **Journal of Radiotherapy in Practice**, v. 11, n. 1, p. 44–54, 2012.

- 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, abr. 2012.
- CARR, E. Head and Neck Malignancies. In: YARBRO, C.H.; WUJCIK, D.; GOBEL, B.H. **Cancer Nursing: Principles and Practice**. 7. ed. Massachusetts: Jones & Bartlett Publishers, 2011. p. 1334-1364.
- CARVALHO, A.P.V.; SILVA, V.; GRANDE, A.J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.
- CASATI, M.F.M. et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v. 41, n. 4, p. 186-191, out/nov/dez 2012.
- CASTRO JUNIOR, G.; SNITCOVSKY, I.M.L.; PASINI, F.S. Biologia Molecular dos Tumores de Cabeça e Pescoço. In: HOFF, P.M.G. et al. **Tratado de Oncologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 1487-1492.
- CHAN, R.J.; LARSEN, E.; CHAN, P. Re-examining the Evidence in Radiation Dermatitis Management Literature: An Overview and a Critical Appraisal of Systematic Reviews. **International Journal of Radiation Oncology biology physics**, v. 84, n. 3, p. e357-e362, 2012.
- CHAN, R.J. et al. Prevention and treatment of acute radiation induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Cancer**, 14:53, 2014a.
- CHAN, R.J. et al. Natural oil-based emulsion containing allantoin versus aqueous cream for managing radiation-induced skin reactions in patients with cancer: a phase 3, double-blind, randomized, controlled trial. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 90, n. 4, p. 756-764, 2014b.
- CHREN, M.M. et al. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 5, n. 2, p. 105-110, 2001.
- CINAHL with Full Text. Disponível em: http://support.ebsco.com/help/index.php?help_id=DB:52. Acesso em: 10 abr. 2015.
- CLARKE, L. et al. Molecular Biology. In: ROLAND NJ, PALERI V (editors). **Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines**. 4. ed. London: ENT UK, 2011. p. 9-13.
- COCHRANE Library. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Disponível em: <http://www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html>. Acesso em: 10 abr. 2015.

COX, J.D.; STETZ, J.; PAJAK, T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 31, n. 5, p. 1341-1346, mar. 1995.

CTCAE. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.03: June 14, 2010, U.S Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute. Disponível em: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Acesso em: 10 abr. 2015.

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.

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.

ELLIOTT, E.A. et al. Phase III Trial of an emulsion containing trolamine for the prevention of radiation dermatitis in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 99-13. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 13, p. 2092-2097, 2006.

ENDNOTE™ basic. © THOMSON REUTERS. Disponível em: <http://www.myendnoteweb.com/>. Acesso em: 15 abr. 2015.

EVENSEN, J.F. Effects of Na-sucrose octasulfate on skin and mucosa reactions during radiotherapy of head and neck cancers - A randomized prospective study. **Acta Oncologica**, v. 40, n. 6, p. 751-755, 2001.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, p. E359–E386, 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**, 9:297, 2014.

GALBIATTI, A.L.S. et al. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 79, n. 2, p. 239-247, apr. 2013.

GALVÃO, T.F.; PEREIRA, M.G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183-184, jan/mar. 2014.

GARIBALDI, E. et al. Randomized trial on the efficacy of two non steroidal drugs in the prevention of skin damage induced by radiotherapy. **Journal of Plastic Dermatology**, v. 5, n. 3, p. 233-239, 2009.

- GIRO, C. et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. **Radiotherapy and Oncology**, v. 90, n. 2, p. 166-171, 2009.
- GONZÁLEZ-SANCHÍS, A. et al. Looking for complementary alternatives to CTCAE for skin toxicity in radiotherapy: quantitative determinations. **Clinical and Translational Oncology**, v. 16, n. 10, p. 892–897, oct. 2014.
- GOOGLE Acadêmico. Sobre o Google Acadêmico. Disponível em: <<https://scholar.google.com.br/intl/pt-BR/scholar/about.html>>. Acesso em: 15 abr. 2015.
- GOSSELIN, T.K. Principles of Radiation Therapy. In: YARBRO, C.H.; WUJCIK, D.; GOBEL, B.H. **Cancer Nursing: Principles and Practice**. 7. ed. Massachusetts: Jones & Bartlett Publishers, 2011. p. 249-266.
- 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.
- HADDAD, P. et al. *Aloe vera* for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial. **Current oncology**, v. 20, n. 4, p. e345-e348, 2013.
- HÄFNER, M.F. 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**, v. 227, p. 171–174, 2013.
- HARRIS, R. et al. Radiotherapy skin care: A survey of practice in the UK. **Radiography**, v. 18, n. 1, p. 21-27, fev. 2012.
- HAY, J.L. et al. Cognitive interviewing of the U.S. National Cancer Institute’s Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). **Quality of Life Research**, v. 23, n. 1, p. 257–269, fev. 2014.
- HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em <www.cochrane-handbook.org>. Acesso em: 10 abr. 2015.
- HU, Y. et al. Clinical observation on effect of shenqi fanghou recipe in preventing and treating radiation injury in patients with head and neck tumor. **Chinese journal of integrated traditional and Western medicine**, v. 25, n. 7, p. 623-625, 2005.
- HUANG, C.J. et al. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. **Breast**, v. 24, n. 3, p. 230-236, jun. 2015.
- HYMES, S.R.; STROM, E.A.; FIFE, C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, n. 1, p. 28-46, jan. 2006.

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.

IWAMOTO, R.R.; HAAS, M.L.; GOSSELIN, T.K. Manual for radiation oncology nursing practice and education. 4. ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society, 2012.

JADAD, A.R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 1996.

KEDGE, E. A systematic review to investigate the effectiveness and acceptability of interventions of moist desquamation in radiotherapy patients. **Radiography**, v. 15, p. 247–257, 2009.

KOUKOURAKIS, G.V. et al. Therapeutics interventions with antiinflammatory creams in post radiation acute skin reactions: a systematic review of most important clinical trials. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery**, v. 4, p. 149–158, 2010.

KOULOULIAS, V. et al. The Treatment Outcome and Radiation-Induced Toxicity for Patients with Head and Neck Carcinoma in the IMRT Era: A Systematic Review with Dosimetric and Clinical Parameters. Hindawi Publishing Corporation. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1-12, 2013.

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, jun. 2010.

LAFFIN, N.; SMYTH, W. Prevention of radiation-induced moist desquamation in the tropics: A literature review of non-prescription skin care products. **Wound Practice and Research**, v. 19, n. 3, p. 136-144, 2011.

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

LEWIS, S.; CLARKE, M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. **BMJ**, v. 322, n. 7300, p. 1479-1480, 2001.

LIGUORI, V. et al. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. **Radiotherapy and Oncology**, v. 42, n. 2, p. 155-161, 1997.

LILACS. Recomendação sobre Acesso Aberto e Conteúdo Online na LILACS.

BIREME/OPAS/OMS. Disponível em:

<<http://metodologia.lilacs.bvsalud.org/php/level.php?lang=pt&component=74&item=65>>

Acesso em: 15 abr. 2015.

LØKKEVIK, E. et al. Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy--a randomized controlled trial. **Acta Oncologica**, v. 35, n. 8, p. 1021-1026, 1996.

- MA, H. et al. Clinical effects of *Lianbai* liquid in prevention and treatment of dermal injury caused by radiotherapy. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 27, n. 3, p. 193-196, 2007.
- MARTA, G.N. et al. Câncer de cabeça e pescoço e radioterapia: breve contextualização. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 16, n. 3, p. 134-136, 2011.
- MATCEYEVSKY D. et al. Assessing the Effectiveness of Dead Sea Products as Prophylactic Agents for Acute Radiochemotherapy-Induced Skin and Mucosal Toxicity in Patients with Head and Neck Cancers: A Phase 2 study. **Israel Medical Association Journal**, v. 9, n., p. 439-442, 2007.
- MATSUBARA, M.G.S.; DENARDI, U.A. Cuidados com radiodermite. In: DENARDI, U.A. et al. *Enfermagem em radioterapia: Atlas e Texto*. 1. ed. São Paulo: Lemar, 2008. p. 263-277.
- McQUESTION, M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: Clinical Update. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 27, n. 2, p. e1-17, mai. 2011.
- MEGHRAJANI, C.F. et al. Topical Corticosteroid Therapy for the Prevention of Acute Radiation Dermatitis. **Expert Review of Clinical Pharmacology's**, v. 6, n. 6, p. 641-9, 2013.
- MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, 2009.
- MOMM, F. et al. Moist Skin Care Can Diminish Acute Radiation-Induced Skin Toxicity. **Strahlentherapie Und Onkologie**, v. 179, n. 10, p. 708-12, out. 2003.
- NEBEN-WITTICH, M.A. et al. Comparison of provider-assessed and patient-reported outcome measures of acute skin toxicity during a phase III trial of mometasone cream versus placebo during breast radiotherapy: the North Central Cancer Treatment Group (N06C4). **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 81, n. 2, p. 397-402, oct 2011.
- NOBLE-ADAMS R. Radiation-induced skin reactions. 2: Development of a measurement tool. **British Journal of Nursing**, v. 8, n. 18, p. 1208-1211, oct. 1999.
- NUTTING. C. Radiotherapy. In: ROLAND NJ, PALERI V (editors). *Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines*. 4. ed. London: ENT UK, 2011. p. 99-101.
- 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, may. 2015.
- OLSEN, D.L. et al. The effect of *Aloe vera* gel / mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. **Oncology Nursing Forum**, v. 28, n. 3, p. 543-547, 2001.
- PALATTY, P.L. et al. Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study. **British Journal of Radiology**, v. 87, n. 1038, 2014.

PEREIRA, M.G.; GALVÃO, T.F. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 2, p. 369-371, abr/jun. 2014a.

_____. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 3, p. 577-578, jul/set. 2014b.

_____. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 775-778, out/dez. 2014c.

PFISTER, D.G. et al. Head and Neck Cancers: Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 9, n. 6, p. 596-650, june 2011.

PROQUEST. Dissertations & Theses Database. Disponível em: <<http://www.proquest.com/>>. Acesso em: 10 abr. 2015.

PUBMED. PubMed Help [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. PubMed Help. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>>. Acesso em: 28 abr. 2015.

PIRES, A.M.T.; SEGRETO, R.A.; SEGRETO, H.R.C. Avaliação das reações agudas da pele e seus fatores de risco em pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 16, n. 5, p. 844-849, out. 2008.

PRINCESS Royal Radiotherapy Review Team. Managing Radiotherapy Induced Skin Reactions. A Toolkit for Healthcare Professionals. St James Institute of Oncology. 2011. Disponível em: <<http://www.ycn.nhs.uk/html/downloads/ltht-managingradiotherapyinducedskinreactions-oct2011.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2015.

REN, Z. et al. Clinical observation of trolamine cream in the prevention and treatment of acute radioactive dermatitis in patients with nasopharyngeal carcinoma. **Chinese Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 15, p. 870-871,875, 2005.

RIBET, V. et al. Interest of a sterilised anti-burning gel in radiation dermatitis: results of a comparative study. **Annales de dermatologie et de vénéréologie**, n. 1, p. 5-10, 2008.

RICHARDSON, J. et al. *Aloe vera* for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review. **Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))**, v. 17, n. 6, p. 478-484, 2005.

RODRIGUES, C.L.; ZIEGELMANN, P.K. Metanálise: um guia prático. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, v. 30, n. 4, p.436-447, 2010.

RTOG. Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria. Disponível em <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/AcuteRadiationMorbidityScoringCriteria.aspx>. Acesso em: 10 abr. 2015a.

RTOG. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. Disponível em <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>. Acesso em: 10 abr. 2015b.

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

SARKISIAN, I. Prevention of skin radiation reactions by using dimexide. **Med Radiol (Mosk)**, v. 23, n. 6, p. 67-68, 1978.

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, aug. 2010.

SCHNUR, J.B. et al. A systematic review of patient-rated measures of radiodermatitis in breast cancer radiotherapy. **American Journal of Clinical Oncology**. v. 34, n. 5, p. 529-536, oct. 2011.

SCHRECK, U. et al. Intraindividual Comparison of Two Different Skin Care Conceptions in Patients Undergoing Radiotherapy of the Head-and-Neck Region. Creme or Powder? **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 178, n.6, p. 321-329, 2002.

SCHÜNEMANN, H. et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponível em: <www.guidelinedevelopment.org/handbook>. Acesso em: 10 abr. 2015.

SCOPUS. Elsevier. Disponível em: http://buscador.periodicos.capes.gov.br.ez54.periodicos.capes.gov.br/V/EYCGG6AXIGN7XGFN1EIH581KV4GNM1GRFUF8UTJPKHPIE4C2L-00950?func=find-db-info&doc_num=000007551. Acesso em: 10 abr. 2015.

SCOTT, A. Polymeric membrane dressings for radiotherapy-induced skin damage. **British Journal of Nursing**, v. 23, n. 10, p. S24-S31, 2014.

SERIN, D. Trial of Tandearil in prevention of cutaneous and mucosal complications in patients with otorhinolaryngeal neoplasms treated by irradiation. **JFORL J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac**, v. 25, n. 2, p. 175-178, 1976.

SHARP, L. et al. Frequency and severity of skin reactions in patients with breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy, the usefulness of two assessment instruments e a pilot study. **European Journal of Cancer**, v. 47, n. 18, p. 2665-2672, dec. 2011.

SPERDUTI, A. et al. A feasibility study of an internal control methodology using hydrocortisone cream for the management of skin reactions in patients receiving radical radiation therapy for cancers of the head and neck. **Journal of Radiotherapy in Practice**, v. 5, n. 4, p. 211–218, 2006.

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.

TEPMONGKOL, P. et al. The use of ambiphilic dermatological cream and radiation dermatitis in radiation therapy: a clinical study at Siriraj hospital, Bangkok. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 64, n. 7, p. 328-332, 1981.

TROTTI, A. et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. **Seminars in Radiation Oncology**, v. 13, n. 3, p. 176-181, jul. 2003.

TURESSON, I. et al. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 36, n. 5, p. 1065-1075, dez. 1996.

TISHLER, R.B.; SHER, D.J. State of the art in radiation oncology in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer. In: HADDAD, R.I. *Multidisciplinary Management of Head and Neck Cancer*. New York: Demos Medical Publishing, 2011.

ZHANG, Y.; ZHANG, S.; SHAO, X. Topical agent therapy for prevention and treatment of radiodermatitis: a meta-analysis. **Supportive Care in Cancer**, v.21, n.4, p. 1025–1032, 2013.

WALSH, L. et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). **Radiotherapy and Oncology**, v. 98, p. 38–41, 2011.

WEB OF SCIENCE. Coleção Principal (Thomson Reuters Scientific). Detalhes da base. Disponível em

<http://buscador.periodicos.capes.gov.br.ez54.periodicos.capes.gov.br/V/AP9IV2KCP5R8GYXJDG2LH1NB1YVLQPIKM67ILKC97MNI7G5P1T-03418?func=find-db-info&doc_num=000002653>. Acesso em: 10 abr. 2015.

WELLS, M. et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial, **Radiotherapy and Oncology**, v. 73, n. 2, p. 153-162, 2004.

WHO ICTRP. *International Clinical Trials Registry Platform* Disponível em: <http://www.who.int/ictrp/en/>. Acesso em: 30 maio 2015.

Apêndice

9 APÊNDICE

APÊNDICE A - Identificação e seleção dos descritores para definição do paciente/população (P), segundo estratégia PICO. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Termo	Resultado detalhado da busca
head and neck neoplasms	"head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "head and neck neoplasms"[All Fields]
carcinoma, squamous cell	"carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "squamous cell carcinoma"[All Fields] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "carcinoma, squamous cell"[All Fields]
head and neck cancer*	head and neck cancer[All Fields] OR head and neck cancerology[All Fields] OR head and neck cancers[All Fields]
head and neck cancer	"head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "head and neck neoplasms"[All Fields] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "head and neck cancer"[All Fields]
head and neck cancerology	("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND cancerology[All Fields]
head and neck cancers	("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])
head and neck tumor*	head and neck tumor[All Fields] OR head and neck tumoren[All Fields] OR head and neck tumors[All Fields]
head and neck tumor	"head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "head and neck neoplasms"[All Fields] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "head and neck tumor"[All Fields]
head and neck tumoren	("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND ("tumours"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumors"[All Fields])
head and neck tumors	("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND ("tumours"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumors"[All Fields])
head and neck tumour*	head and neck tumour[All Fields] OR head and neck tumours[All Fields]
head and neck tumour	("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields])

Continua...

...Continuação

Termo	Resultado detalhado da busca
head and neck tumours	("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND ("tumours"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumors"[All Fields])
head and neck carcinoma*	head and neck carcinoma [All Fields] OR head and neck carcinomas [All Fields]
head and neck carcinoma	("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields])
head and neck carcinomas	("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields] OR "carcinomas"[All Fields])
head and neck	"Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck" [All Fields]
head and neck region	("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND ("geographic locations"[MeSH Terms] OR ("geographic"[All Fields] AND "locations"[All Fields]) OR "geographic locations"[All Fields] OR "region"[All Fields])
head and neck squamous carcinoma	("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND ("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "squamous cell carcinoma"[All Fields] OR ("squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]))

Fonte: Elaborado pela própria autora.

APÊNDICE B - Identificação e seleção dos descritores para definição da intervenção (I), segundo estratégia PICO. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Termo	Resultado detalhado da busca
Prevention	"prevention and control" [Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control" [All Fields] OR "prevention"[All Fields]
Prophylaxis	"prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis" [All Fields]

Continua...

...Continuação

Termo	Resultado detalhado da busca
Prophylactic	prophylactic [All Fields]
prophylactic agente	prophylactic[All Fields] AND agent[All Fields]
pharmaceutical solutions	"pharmaceutical solutions"[Pharmacological Action] OR " pharmaceutical solutions "[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "solutions"[All Fields]) OR " pharmaceutical solutions "[All Fields]
Solutions	" solutions "[MeSH Terms] OR " solutions "[All Fields]
Emulsion	" emulsions "[MeSH Terms] OR " emulsions "[All Fields] OR " emulsion "[All Fields]
Lotion	lotion [All Fields]
oil-in-water emulsion	oil-in-water [All Fields] AND ("emulsions"[MeSH Terms] OR "emulsions"[All Fields] OR "emulsion"[All Fields])
Oil	oil [All Fields]
Dressing	"bandages"[MeSH Terms] OR "bandages"[All Fields] OR " dressing "[All Fields]
Dressings	"bandages"[MeSH Terms] OR "bandages"[All Fields] OR " dressings "[All Fields]
Ointment	" ointments "[MeSH Terms] OR " ointments "[All Fields] OR " ointment "[All Fields]
Pastes	"ointments"[MeSH Terms] OR "ointments"[All Fields] OR " pastes "[All Fields]
Unguents	"ointments"[MeSH Terms] OR "ointments"[All Fields] OR " unguents "[All Fields]
Gel	gel [All Fields]
skin care	" skin care "[MeSH Terms] OR ("skin"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR " skin care "[All Fields]
skin cream	" skin cream "[MeSH Terms] OR ("skin"[All Fields] AND "cream"[All Fields]) OR " skin cream "[All Fields]
skin therapy	("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])
skin ointment	"ointments"[MeSH Terms] OR "ointments"[All Fields] OR ("skin"[All Fields] AND "ointment"[All Fields]) OR " skin ointment "[All Fields]
Powder	" powders "[MeSH Terms] OR " powders "[All Fields] OR " powder "[All Fields]
Patch	" transdermal patch "[MeSH Terms] OR ("transdermal"[All Fields] AND " patch "[All Fields]) OR " transdermal patch "[All Fields] OR "patch"[All Fields]
Cream	cream [All Fields]
Creme	creme [All Fields]

Continua...

...Continuação

Termo	Resultado detalhado da busca
Creams	creams [All Fields]
Moisturizer	moisturizer [All Fields]
sorbolene cream	sorbolene [All Fields] AND cream[All Fields]
topical administration	"administration, topical" [MeSH Terms] OR ("administration"[All Fields] AND "topical"[All Fields]) OR "topical administration" [All Fields] OR ("topical"[All Fields] AND "administration"[All Fields])
topical route	topical[All Fields] AND ("drug administration routes"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "administration"[All Fields] AND "routes"[All Fields]) OR "drug administration routes"[All Fields] OR "route"[All Fields])
topical interventions	topical[All Fields] AND interventions[All Fields]
topical application	Topical [All Fields] AND application[All Fields]
topical ointment	topical[All Fields] AND ("ointments"[MeSH Terms] OR "ointments"[All Fields] OR "ointment"[All Fields])
topical treatment	Topical[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])
topical agentes	Topical[All Fields] AND agents[All Fields]
dermatological cream	dermatological[All Fields] AND cream[All Fields]

Fonte: Elaborado pela própria autora.

APÊNDICE C - Identificação e seleção dos descritores para definição da comparação (C), segundo estratégia PICO. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Termo	Resultado detalhado da busca
Prevention	"prevention and control"[Subheading] OR (" prevention "[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control" [All Fields] OR "prevention"[All Fields]
Prophylaxis	"prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis" [All Fields]
Prophylactic	prophylactic [All Fields]
standard of care	"standard of care" [MeSH Terms] OR ("standard"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "standard of care" [All Fields]

Continua...

...Continuação

Termo	Resultado detalhado da busca
standard treatment	standard[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])
usual supportive care	usual[All Fields] AND supportive[All Fields] AND care[All Fields]
usual care	usual[All Fields] AND care[All Fields]
skin care	"skin care"[MeSH Terms] OR ("skin"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "skin care"[All Fields]
Emoliente	"emollients"[Pharmacological Action] OR "emollients"[MeSH Terms] OR "emollients"[All Fields] OR "emollient"[All Fields]
Sorbolene	sorbolene[All Fields]
Soap	"soaps"[MeSH Terms] OR "soaps"[All Fields] OR "soap"[All Fields]
mild soap	mild[All Fields] AND ("soaps"[MeSH Terms] OR "soaps"[All Fields] OR "soap"[All Fields])
Washing	washing[All Fields]
Placebo	"placebos"[MeSH Terms] OR "placebos"[All Fields] OR "placebo"[All Fields]
placebo effect	"placebo effect"[MeSH Terms] OR ("placebo"[All Fields] AND "effect"[All Fields]) OR "placebo effect"[All Fields]
pharmaceutical vehicles	"pharmaceutical vehicles"[Pharmacological Action] OR "pharmaceutical vehicles"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "vehicles"[All Fields]) OR "pharmaceutical vehicles"[All Fields]
aqueous cream	aqueous[All Fields] AND cream[All Fields]
based creams	based[All Fields] AND creams[All Fields]
oil-based	oil-based[All Fields]
non-pharmacological	non-pharmacological[All Fields]
no medication	"pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "medication"[All Fields]
no intervention	"Intervention (Amstelveen)"[Journal] OR "intervention"[All Fields] OR "Interv Sch Clin"[Journal] OR "intervention"[All Fields]
topical aqueous cream	topical[All Fields] AND aqueous[All Fields] AND cream[All Fields]

Fonte: Elaborado pela própria autora.

APÊNDICE D - Identificação e seleção dos descritores para definição do desfecho/outcomes (O), segundo estratégia PICO. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Termo	Resultado detalhado da busca
Radiodermatitis	"radiodermatitis"[MeSH Terms] OR "radiodermatitis"[All Fields]
radiation dermatites	"radiodermatitis"[MeSH Terms] OR "radiodermatitis"[All Fields] OR ("radiation"[All Fields] AND "dermatitis"[All Fields]) OR "radiation dermatitis"[All Fields]
radio-dermatitis	"dermatitis"[MeSH Terms] OR "dermatitis"[All Fields]
Radioepidermitis	radioepidermitis[All Fields]
skin damage	("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND damage[All Fields]
skin toxicity	("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND ("toxicity"[Subheading] OR "toxicity"[All Fields])
skin-reaction	skin-reaction[All Fields]
skin reaction	("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND reaction[All Fields]
skin reactions	("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND reactions[All Fields]
skin injuries	("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND ("injuries"[Subheading] OR "injuries"[All Fields] OR "wounds and injuries"[MeSH Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields])
skin lesions	("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND lesions[All Fields]
radiation reaction	("radiation"[MeSH Terms] OR "radiation"[All Fields] OR "electromagnetic radiation"[MeSH Terms] OR ("electromagnetic"[All Fields] AND "radiation"[All Fields]) OR "electromagnetic radiation"[All Fields]) AND reaction[All Fields]
radio-epithelitis	radio-epithelitis[All Fields]
acute skin toxicity	acute[All Fields] AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND ("toxicity"[Subheading] OR "toxicity"[All Fields])
acute skin reaction	acute[All Fields] AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND reaction[All Fields]
acute toxicity	acute[All Fields] AND ("toxicity"[Subheading] OR "toxicity"[All Fields])
acute dermatites	acute[All Fields] AND ("dermatitis"[MeSH Terms] OR "dermatitis"[All Fields])
acute radiodermatitis	acute[All Fields] AND ("radiodermatitis"[MeSH Terms] OR "radiodermatitis"[All Fields])
acute cutaneous toxicity	acute[All Fields] AND cutaneous[All Fields] AND ("toxicity"[Subheading] OR "toxicity"[All Fields])

Continua...

...Continuação

Termo	Resultado detalhado da busca
acute radiation dermatites	acute[All Fields] AND ("radiodermatitis"[MeSH Terms] OR "radiodermatitis"[All Fields] OR ("radiation"[All Fields] AND "dermatitis"[All Fields]) OR "radiation dermatitis"[All Fields])
acute radiation reactions	acute[All Fields] AND ("radiation"[MeSH Terms] OR "radiation"[All Fields] OR "electromagnetic radiation"[MeSH Terms] OR ("electromagnetic"[All Fields] AND "radiation"[All Fields]) OR "electromagnetic radiation"[All Fields]) AND reactions[All Fields]
acute radiation-induced skin reactions	acute[All Fields] AND radiation-induced[All Fields] AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND reactions[All Fields]
radiation-induced acute skin	radiation-induced[All Fields] AND acute[All Fields] AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields])
radiation induced skin injuries	("radiation"[MeSH Terms] OR "radiation"[All Fields] OR "electromagnetic radiation"[MeSH Terms] OR ("electromagnetic"[All Fields] AND "radiation"[All Fields]) OR "electromagnetic radiation"[All Fields]) AND induced[All Fields] AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND ("injuries"[Subheading] OR "injuries"[All Fields] OR "wounds and injuries"[MeSH Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields])
radiation-induced skin reaction	radiation-induced[All Fields] AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND reaction[All Fields]
radiation-induced dermatites	"radiodermatitis"[MeSH Terms] OR "radiodermatitis"[All Fields] OR ("radiation"[All Fields] AND "induced"[All Fields] AND "dermatitis"[All Fields]) OR " radiation induced dermatitis "[All Fields]
radio-induced damage	radio-induced[All Fields] AND damage[All Fields]
radiotherapy-induced skin reactions	radiotherapy-induced[All Fields] AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND reactions[All Fields]
radiation-induced skin reactions	radiation-induced[All Fields] AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND reactions[All Fields]
radiation skin reactions	("radiation"[MeSH Terms] OR "radiation"[All Fields] OR "electromagnetic radiation"[MeSH Terms] OR ("electromagnetic"[All Fields] AND "radiation"[All Fields]) OR "electromagnetic radiation"[All Fields]) AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND reactions[All Fields]

Fonte: Elaborado pela própria autora.

APÊNDICE E - Estratégia de busca realizada no Pubmed desenvolvida para o eixo paciente (P) segundo estratégia PICO. Brasília, DF, Brasil, 2015.

PICO	Classificação	Busca	Busca detalhada	Resultado
P	Mesh terms	"head and neck neoplasms"	"head and neck neoplasms"[MeSH Terms]	245168
		"carcinoma, squamous cell"	"carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms]	105909
	Palavras-chave	"head and neck neoplasms"	"head and neck neoplasms"[All Fields]	41684
		"carcinoma, squamous cell"	"carcinoma, squamous cell"[All Fields]	105125
		"squamous cell carcinoma"	"squamous cell carcinoma"[All Fields]	121912
		"head and neck cancer"	"head and neck cancer"[All Fields]	15535
		"head and neck cancerology"	"head and neck cancerology"[All Fields]	1
		"head and neck cancers"	"head and neck cancers"[All Fields]	2978
		"head and neck tumor"	"head and neck tumor"[All Fields]	472
		"head and neck tumoren"	"head and neck tumoren"[All Fields]	1
		"head and neck tumors"	"head and neck tumors"[All Fields]	2024
		"head and neck tumour"	"head and neck tumour"[All Fields]	111
		"head and neck tumours"	"head and neck tumours"[All Fields]	508
		"head and neck carcinoma"	"head and neck carcinoma"[All Fields]	1085
		"head and neck carcinomas"	"head and neck carcinomas"[All Fields]	696
		"head and neck"	"head and neck"[All Fields]	109285
		"head and neck region"	"head and neck region"[All Fields]	4818
		"head and neck squamous cell carcinoma"	"head and neck squamous cell carcinoma"[All Fields]	5260
	Estratégia de busca final	"head and neck neoplasms"[MeSH Terms] or "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] or "head and neck neoplasms" or "carcinoma, squamous cell" or "squamous cell carcinoma" or "head and neck cancer" or "head and neck cancerology" or "head and neck cancers" or "head and neck tumor" or "head and neck tumoren" or "head and neck tumors" or	"head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "head and neck neoplasms"[All Fields] OR "carcinoma, squamous cell"[All Fields] OR "squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "head and neck cancer"[All Fields] OR "head and neck cancerology"[All Fields] OR "head and neck cancers"[All Fields] OR "head and neck tumor"[All Fields] OR "head and neck tumoren"[All Fields] OR "head and neck tumors"[All Fields] OR "head and neck tumour"[All Fields] OR	360967

Continua...

...Continuação

PICO	Classificação	Busca	Busca detalhada	Resultado
P	Estratégia de busca final	“head and neck tumour” or “head and neck tumours” or “head and neck carcinoma” or “head and neck carcinomas” or "head and neck" or “head and neck region” or “head and neck squamous cell carcinoma”	"head and neck tumours"[All Fields] OR "head and neck carcinoma"[All Fields] OR "head and neck carcinomas"[All Fields] OR "head and neck"[All Fields] OR "head and neck region"[All Fields] OR "head and neck squamous cell carcinoma"[All Fields]	360967

Fonte: Elaborado pela própria autora.

APÊNDICE F - Estratégia de busca realizada no Pubmed desenvolvida para o eixo intervenção (I) segundo estratégia PICO. Brasília, DF, Brasil, 2015.

PICO	Classificação	Busca	Busca detalhada	Resultado
I	Mesh terms	“administration, topical”	"administration, topical"[MeSH Terms]	68178
		“ointments”	"ointments"[MeSH Terms]	10956
		“skin cream”	"skin cream"[MeSH Terms]	206
		“skin care”	"skin care"[MeSH Terms]	4548
		“transdermal patch”	"transdermal patch"[MeSH Terms]	489
		“emulsions”	"emulsions"[MeSH Terms]	15527
		“powders”	"powders"[MeSH Terms]	9892
		“pharmaceutical solutions”	"pharmaceutical solutions"[MeSH Terms]	28464
	“solutions”	"solutions"[MeSH Terms]	98001	
	Palavras-chave	“administration, topical”	"administration, topical"[All Fields]	32551
		“ointment”	"ointment"[All Fields]	8346
		“ointments”	"ointments"[All Fields]	12088
		“pastes”	"pastes"[All Fields]	1350
		“unguents”	"unguents"[All Fields]	15
		“skin cream”	"skin cream"[All Fields]	270
“skin care”		"skin care"[All Fields]	6210	
“transdermal patch”	"transdermal patch"[All Fields]	1144		
“emulsions”	"emulsions"[All Fields]	19654		

Continua...

...Continuação

PICO	Classificação	Busca	Busca detalhada	Resultado
I	Palavras-chave	“emulsion”	"emulsion"[All Fields]	18789
		“powder”	"powder"[All Fields]	37593
		“powders”	"powders"[All Fields]	15585
		“pharmaceutical solutions”	"pharmaceutical solutions"[All Fields]	13421
		“solutions”	"solutions"[All Fields]	243498
		“prophylaxis”	"prophylaxis"[All Fields]	81615
		“prevention”	"prevention"[All Fields]	1312826
		“prevention and control”	"prevention and control"[All Fields]	1048151
		“skin therapy”	"skin therapy"[All Fields]	89
		“skin ointment”	"skin ointment"[All Fields]	34
		“cream”	“cream”[All Fields]	12301
		“creme”	“creme”[All Fields]	187
		“creams”	“creams”[All Fields]	3366
		“gel”	“gel”[All Fields]	388765
		“dressing”	"dressing"[All Fields]	12474
		“dressings”	"dressings"[All Fields]	10165
		“lotion”	“lotion”[All Fields]	1303
		“oil”	“oil”[All Fields]	104377
		“patch”	"patch"[All Fields]	88714
		“moisturizer”	“moisturizer”[All Fields]	349
		“topical”	“topical”[All Fields]	89590
		"topical route"	"topical route"[All Fields]	99
		"topical interventions"	"topical interventions"[All Fields]	19
		"topical application"	"topical application"[All Fields]	11212
		"topical ointment"	"topical ointment"[All Fields]	96
		"topical agents"	"topical agents"[All Fields]	1264
“topical treatment”	"topical treatment"[All Fields]	4726		
“topical administration”	"topical administration"[All Fields]	34127		

Continua...

...Continuação

PICO	Classificação	Busca	Busca detalhada	Resultado
I	Estratégia de busca final	"administration, topical"[MeSH Terms] OR "ointments"[MeSH Terms] OR "skin cream"[MeSH Terms] OR "skin care"[MeSH Terms] OR "transdermal patch"[MeSH Terms] OR "emulsions"[MeSH Terms] OR "powders"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical solutions"[MeSH Terms] OR "solutions"[MeSH Terms] OR "administration, topical" OR "ointment" OR "ointments" OR "pastes" OR "unguents" OR "skin cream" OR "skin care" OR "transdermal patch" OR "emulsions" OR "emulsion" OR "powder" OR "powders" OR "pharmaceutical solutions" OR "solutions" OR "prophylaxis" OR "prevention" OR "prevention and control" OR "skin therapy" OR "skin ointment" OR "cream" OR "creme" OR "creams" OR "gel" OR "dressing" OR "dressings" OR "lotion" OR "oil" OR "patch" OR "moisturizer" OR "topical" OR "topical route" OR "topical interventions" OR "topical application" OR "topical ointment" OR "topical agents" OR "topical treatment" OR "topical administration")	"administration, topical"[MeSH Terms] OR "ointments"[MeSH Terms] OR "skin cream"[MeSH Terms] OR "skin care"[MeSH Terms] OR "transdermal patch"[MeSH Terms] OR "emulsions"[MeSH Terms] OR "powders"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical solutions"[MeSH Terms] OR "solutions"[MeSH Terms] OR "administration, topical"[All Fields] OR "ointment"[All Fields] OR "ointments"[All Fields] OR "pastes"[All Fields] OR "unguents"[All Fields] OR "skin cream"[All Fields] OR "skin care"[All Fields] OR "transdermal patch"[All Fields] OR "emulsions"[All Fields] OR "emulsion"[All Fields] OR "powder"[All Fields] OR "powders"[All Fields] OR "pharmaceutical solutions"[All Fields] OR "solutions"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] OR "prevention and control"[All Fields] OR "skin therapy"[All Fields] OR "skin ointment"[All Fields] OR "cream"[All Fields] OR "creme"[All Fields] OR "creams"[All Fields] OR "gel"[All Fields] OR "dressing"[All Fields] OR "dressings"[All Fields] OR "lotion"[All Fields] OR "oil"[All Fields] OR "patch"[All Fields] OR "moisturizer"[All Fields] OR "topical"[All Fields] OR "topical route"[All Fields] OR "topical interventions"[All Fields] OR "topical application"[All Fields] OR "topical ointment"[All Fields] OR "topical agents"[All Fields] OR "topical treatment"[All Fields] OR "topical administration"[All Fields]	2307421

Fonte: Elaborado pela própria autora.

APÊNDICE G - Estratégia de busca realizada no Pubmed desenvolvida para o eixo comparação (C) segundo estratégia PICO. Brasília, DF, Brasil, 2015.

PICO	Classificação	Busca	Busca detalhada	Resultado
C	Mesh terms	"standard of care"	"standard of care"[MeSH Terms]	1348
		"skin care"	"skin care"[MeSH Terms]	4548
		"soaps"	"soaps"[MeSH Terms]	2062
		"pharmaceutical vehicles"	"pharmaceutical vehicles"[MeSH Terms]	12474
		"placebos"	"placebos"[MeSH Terms]	33479
		"placebo effect"	"placebo effect"[MeSH Terms]	3362
		"emollients"	"emollients"[MeSH Terms]	1388
	Palavras-chave	"standard of care"	"standard of care"[All Fields]	15443
		"skin care"	"skin care"[All Fields]	6210
		"soap"	"soap"[All Fields]	3684
		"soaps"	"soaps"[All Fields]	2671
		"mild soap"	"mild soap"[All Fields]	28
		"pharmaceutical vehicles"	"pharmaceutical vehicles"[All Fields]	20219
		"sorbolene"	"sorbolene"[All Fields]	11
		"placebo"	"placebo"[All Fields]	165620
		"placebos"	"placebos"[All Fields]	33732
		"placebo effect"	"placebo effect"[All Fields]	5016
		"emollient"	"emollient"[All Fields]	575
		"emollients"	"emollients"[All Fields]	4506
		"prevention"	"prevention"[All Fields]	1312826
		"prophylaxis"	"prophylaxis"[All Fields]	81615
		"prophylactic"	"prophylactic"[All Fields]	60160
		"washing"	"washing"[All Fields]	23023
		"aqueous cream"	"aqueous cream"[All Fields]	80
		"based creams"	"based creams"[All Fields]	18
		"oil-based"	"oil-based"[All Fields]	1339
"vehicle"	"vehicle"[All Fields]	88863		

Continua...

...Continuação

PICO	Classificação	Busca	Busca detalhada	Resultado
C	Palavras-chave	"usual supportive care"	"usual supportive care"[All Fields]	13
		"usual care"	"usual care"[All Fields]	8459
		"standard care"	"standard care"[All Fields]	4762
		"standard treatment"	"standard treatment"[All Fields]	15375
		"non-pharmacological"	"non-pharmacological"[All Fields]	4508
		"no medication"	"no medication"[All Fields]	1601
		"no intervention"	"no intervention"[All Fields]	4197
		"topical aqueous cream"	"topical aqueous cream"[All Fields]	5
	Estratégia de busca final	"standard of care"[MeSH Terms] OR "skin care"[MeSH Terms] OR "soaps"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical vehicles"[MeSH Terms] OR "placebos"[MeSH Terms] OR "placebo effect"[MeSH Terms] OR "emollients"[MeSH Terms] OR "standard of care" OR "skin care" OR "soap" OR "soaps" OR "mild soap" OR "pharmaceutical vehicles" OR "sorbolene" OR "placebo" OR "placebos" OR "placebo effect" OR "emollient" OR "emollients" OR "prevention" OR "prophylaxis" OR "prophylactic" OR "washing" OR "aqueous cream" OR "based creams" OR "oil-based" OR vehicle OR "usual supportive care" OR "usual care" OR "standard care" OR "standard treatment" OR "non-pharmacological" OR "no medication" OR "no intervention" OR "topical aqueous cream"	"standard of care"[MeSH Terms] OR "skin care"[MeSH Terms] OR "soaps"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical vehicles"[MeSH Terms] OR "placebos"[MeSH Terms] OR "placebo effect"[MeSH Terms] OR "emollients"[MeSH Terms] OR "standard of care"[All Fields] OR "skin care"[All Fields] OR "soap"[All Fields] OR "soaps"[All Fields] OR "mild soap"[All Fields] OR "pharmaceutical vehicles"[All Fields] OR "sorbolene"[All Fields] OR "placebo"[All Fields] OR "placebos"[All Fields] OR "placebo effect"[All Fields] OR "emollient"[All Fields] OR "emollients"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR prophylactic[All Fields] OR washing[All Fields] OR "aqueous cream"[All Fields] OR "based creams"[All Fields] OR "oil-based"[All Fields] OR vehicle[All Fields] OR "usual supportive care"[All Fields] OR "usual care"[All Fields] OR "standard care"[All Fields] OR "standard treatment"[All Fields] OR "non-pharmacological"[All Fields] OR "no medication"[All Fields] OR "no intervention"[All Fields] OR "topical aqueous cream"[All Fields]	1697107

Fonte: Elaborado pela própria autora.

APÊNDICE H - Estratégia de busca realizada no Pubmed desenvolvida para o eixo outcomes/desfecho (O) segundo estratégia PICO. Brasília, DF, Brasil, 2015.

PICO	Classificação	Busca	Busca detalhada	Resultado
O	Mesh terms	"radiodermatitis"	"radiodermatitis"[MeSH Terms]	1872
		"dermatitis"	"dermatitis"[MeSH Terms]	85081
	Palavras-chave	"radiodermatitis"	"radiodermatitis"[All Fields]	2054
		"dermatitis"	"dermatitis"[All Fields]	74323
		"radiation dermatitis"	"radiation dermatitis"[All Fields]	341
		"radioepidermitis"	"radioepidermitis"[All Fields]	3
		"radio-dermatitis"	"radio-dermatitis"[All Fields]	17
		"skin damage"	"skin damage"[All Fields]	1499
		"skin toxicity"	"skin toxicity"[All Fields]	1101
		"skin reaction"	"skin reaction"[All Fields]	2964
		"skin reactions"	"skin reactions"[All Fields]	4672
		"skin injuries"	"skin injuries"[All Fields]	488
		"radiation reaction"	"radiation reaction"[All Fields]	286
		"radio-epithelitis"	"radio-epithelitis"[All Fields]	3
		"acute skin toxicity"	"acute skin toxicity"[All Fields]	121
		"acute skin reaction"	"acute skin reaction"[All Fields]	72
		"acute dermatitis"	"acute dermatitis"[All Fields]	109
		"acute radiodermatitis"	"acute radiodermatitis"[All Fields]	36
		"acute cutaneous toxicity"	"acute cutaneous toxicity"[All Fields]	7
		"acute radiation dermatitis"	"acute radiation dermatitis"[All Fields]	57
		"acute radiation reactions"	"acute radiation reactions"[All Fields]	45
		"acute radiation-induced skin reactions"	"acute radiation-induced skin reactions"[All Fields]	4
		"radiation-induced acute skin"	"radiation-induced acute skin"[All Fields]	7
"radiation induced skin injuries"	"radiation induced skin injuries"[All Fields]	30		
"radiation-induced skin reaction"	"radiation-induced skin reaction"[All Fields]	14		
"radiation induced dermatitis"	"radiation induced dermatitis"[All Fields]	62		
"radio-induced damage"	"radio-induced damage"[All Fields]	7		

Continua...

...Continuação

PICO	Classificação	Busca	Busca detalhada	Resultado
O	Palavras-chave	"radiotherapy-induced skin reactions"	"radiotherapy-induced skin reactions"[All Fields]	14
		"radiation skin reactions"	"radiation skin reactions"[All Fields]	26
		"radiation-induced skin injuries"	"radiation-induced skin injuries"[All Fields]	30
	Estratégia de busca final	"radiodermatitis"[MeSH Terms] OR "dermatitis"[MeSH Terms] OR "radiodermatitis" OR "dermatitis" OR "radiation dermatitis" OR "radioepidermitis" OR "radio-dermatitis" OR "skin damage" OR "skin toxicity" OR "skin reaction" OR "skin reactions" OR "skin injuries" OR "radiation reaction" OR "radio-epithelitis" OR "acute skin toxicity" OR "acute skin reaction" OR "acute dermatitis" OR "acute radiodermatitis" OR "acute cutaneous toxicity" OR "acute radiation dermatitis" OR "acute radiation reactions" OR "acute radiation-induced skin reactions" OR "radiation-induced acute skin" OR "radiation induced skin injuries" OR "radiation-induced skin reaction" OR "radiation induced dermatitis" OR "radio-induced damage" OR "radiotherapy-induced skin reactions" OR "radiation skin reactions" OR "radiation-induced skin injuries"	"radiodermatitis"[MeSH Terms] OR "dermatitis"[MeSH Terms] OR "radiodermatitis"[All Fields] OR "dermatitis"[All Fields] OR "radiation dermatitis"[All Fields] OR "radioepidermitis"[All Fields] OR "radio-dermatitis"[All Fields] OR "skin damage"[All Fields] OR "skin toxicity"[All Fields] OR "skin reaction"[All Fields] OR "skin reactions"[All Fields] OR "skin injuries"[All Fields] OR "radiation reaction"[All Fields] OR "radio-epithelitis"[All Fields] OR "acute skin toxicity"[All Fields] OR "acute skin reaction"[All Fields] OR "acute dermatitis"[All Fields] OR "acute radiodermatitis"[All Fields] OR "acute cutaneous toxicity"[All Fields] OR "acute radiation dermatitis"[All Fields] OR "acute radiation reactions"[All Fields] OR "acute radiation-induced skin reactions"[All Fields] OR "radiation-induced acute skin"[All Fields] OR "radiation induced skin injuries"[All Fields] OR "radiation-induced skin reaction"[All Fields] OR "radiation induced dermatitis"[All Fields] OR "radio-induced damage"[All Fields] OR "radiotherapy-induced skin reactions"[All Fields] OR "radiation skin reactions"[All Fields] OR "radiation-induced skin injuries"[All Fields]	108595

Fonte: Elaborado pela própria autora.

APÊNDICE I – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOSINTERVENÇÕES TÓPICAS PARA PREVENÇÃO DA RADIODERMATITE AGUDA EM
PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE

FERREIRA, E.B., 2015

Avaliador: _____**Data:** _____**Fase 1 – Preenchimento obrigatório para todos os artigos resultantes da busca nas bases de dados (leitura do título e resumo).****Identificação**

Autor(es)	
E-mail	
Título	
Periódico	
Ano	
País de origem da publicação	
Idioma	

Critérios para seleção – Avaliação do título e resumo

Paciente com câncer de cabeça e pescoço	Sim ()	Não ()	Inconclusivo ()
Paciente submetido à radioterapia	Sim ()	Não ()	Inconclusivo ()
Avalia intervenção com ação/propriedade farmacológica para prevenção de radiodermatite aguda	Sim ()	Não ()	Inconclusivo ()
Compara com intervenção não farmacológica, placebo ou nenhuma intervenção	Sim ()	Não ()	Inconclusivo ()
As intervenções avaliadas são tópicas	Sim ()	Não ()	Inconclusivo ()
Trata-se de ensaio clínico	Sim ()	Não ()	Inconclusivo ()

Estudo selecionado para leitura na íntegra?	Sim ()	Não ()
---	---------	---------

Fase 2 – Preenchimento obrigatório para os artigos incluídos na amostra final (leitura na íntegra).

Objetivo

--

Método

Método referido pelo autor			
O estudo foi randomizado?	Sim ()	Não ()	Inconclusivo ()
Sobre a randomização?	Adequada ()	Inadequada ()	Não descrito ()
Descreve duplo-cego?	Sim ()	Não ()	Inconclusivo ()
Sobre o cegamento?	Adequado ()	Inadequado ()	Não descrito ()
Descreve as perdas?	Sim ()	Não ()	Inconclusivo ()
Qualidade (Jadad)			

Amostra

Tamanho da amostra	Inicial	Final
Área irradiada dos pacientes incluídos na amostra	Área irradiada	Amostra por área irradiada
Critérios de inclusão		
Critérios de exclusão		
Idade		
Sexo		
Cor da pele		
Tabagistas		
Cálculo amostral		
Características basais/variáveis clínicas coletadas		
Estratificação da amostra		
Local do estudo		
Período de realização do estudo		

Tratamento

Dose total (Gy)	
Dose fracionada (Gy)	
Volume da área irradiada	
Tratamento combinado	

Intervenção

Intervenção	
Comparação	
Composição	
Aplicação da intervenção	
Período de uso	

Avaliação

Período de avaliação	
Responsável pela avaliação	
Teste de confiabilidade interavaliadores	
Escala utilizada para avaliação da pele	
Demais escalas utilizadas ou formas de avaliação	

Desfechos

Primário	
Secundário	
Medida de associação	
Variáveis	Variável
	Natureza da variável (Contínua, categórica, etc)

Resultados

Testes estatísticos	
Principais resultados	
Conclusão	

Considerações do revisor

--

¹Dados referentes aos pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço.

GI = Grupo Intervenção; GC = Grupo Controle; IC = Intervalo de Confiança.

Avaliação das limitações do estudo

Risco de viés (*Risk of Bias*)

Viés	Julgamento dos autores	Suporte para julgamento
Geração da sequência aleatória (viés de seleção)		
Ocultação de alocação (viés de seleção)		
Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)		
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção)		
Desfechos incompletos (viés de atrito)		
Relato de desfecho seletivo (viés de relato)		
Outras fontes de viés		

Fonte: HIGGINS, GREEN, 2011.



10 ANEXOS

ANEXO A – Checklist - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	01
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	08
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	23
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	46
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	48
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	49
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	51
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	54
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	64
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	64
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	65
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	65

Continua...



...Continuação

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	66
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.	66
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	67
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	70
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	72
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	82
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	99
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	104
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	108
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	112
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	121
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	123
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097