



Terapia tópica para prevenção e tratamento da radiodermatite aguda das mamas: revisão integrativa da literatura

Topical treatment for prevention and management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients: an integrative review

MARIANA ALCANTARA
RODRIGUES DE MORAES^{1*} 
MARISA GONZAGA DA
CUNHA^{1,2} 
ALESSANDRA HADDAD¹ 

■ RESUMO

Introdução: A radioterapia desempenha um importante papel adjuvante ao tratamento cirúrgico do câncer de mama, pois diminui as taxas de recorrência local e aumenta a sobrevida global. Entretanto, até 95% das pacientes expostas à radiação ionizante desenvolverão algum grau de radiodermatite. O presente estudo revisa a literatura referente às terapias tópicas disponíveis para prevenção e tratamento da radiodermatite aguda das mamas, sintetizando as evidências disponíveis e auxiliando a tomada de decisão clínica. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura publicada nos últimos 10 anos, utilizando as bases de dados LILACS, Medline e Biblioteca Cochrane. Foram utilizados os descritores neoplasias da mama, radiodermatite, higiene da pele e creme para a pele. **Resultados:** Dos 158 artigos encontrados, 48 foram incluídos nesta revisão. Foram identificadas 40 diferentes terapias tópicas que foram agrupadas em sete categorias para facilitar a análise e interpretação dos dados: fitoterápicos, hormônios/vitaminas/fatores de crescimento, corticosteroides, barreira (filme ou creme), ácido hialurônico, curativos à base de prata e outros. **Conclusões:** Existe evidência científica proveniente de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade embasando a indicação dos corticosteroides tópicos de alta (valerato de 17-betametasona) e média potência (furoato de mometasona 0,1%), assim como de filmes barreira como Mepitel®, Mepilex Lite® e Hydrofilm®, no manejo da radiodermatite aguda das mamas. As demais terapias não mostraram benefícios na prevenção e/ou tratamento da radiodermatite ou têm evidência científica limitada, contraindicando ou restringindo sua utilização na prática clínica.

Descritores: Neoplasias da mama; Radiodermatite; Higiene da pele; Creme para a pele; Revisão.

■ ABSTRACT

Introduction: Radiotherapy plays an important adjuvant role in the surgical treatment of breast cancer by reducing locoregional recurrence and improving overall survival. However, up to 95% of patients experience some degree of radiodermatitis. This study aims to review the literature regarding topical agent therapies in preventing and treating acute radiation dermatitis in breast cancer patients. **Methods:** Integrative review of LILACS, Medline and Cochrane Library databases. We searched for original articles published between 2010 and 2020, including the descriptors breast neoplasms, radiodermatitis, skincare, and skin cream. **Results:** The initial search returned 158 articles. After screening for eligibility, 48 articles were included. Forty different topical agent therapies were identified and grouped into seven categories to facilitate data analysis: herbal medicines, hormones/vitamins/growth factors, topical corticosteroids, barrier products (film or cream), hyaluronic acid, silver-based dressings and others. **Conclusions:** This review identifies that topical corticosteroids of high

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein, Instituto de Ensino e Pesquisa, São Paulo, SP, Brasil.

Artigo submetido: 1/7/2021.
Artigo aceito: 13/12/2021.

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.5935/2177-1235.2022RBCP606-pt

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, Instituto de Ensino e Pesquisa, São Paulo, SP, Brasil.

² Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina do ABC, São Paulo, SP, Brasil.

(betamethasone-17-valerate) and medium potency (mometasone furoate 0.1%), as well as barrier films such as Mepitel[®], Mepilex Lite[®], and Hydrofilm[®], are effective in managing acute breast radiodermatitis. The other topical agent therapies did not show benefits in preventing and/or treating acute radiodermatitis or have limited evidence.

Keywords: Breast neoplasms; Radiodermatitis; Skin care; Skin cream; Review.

INTRODUÇÃO

A neoplasia da mama corresponde a 30% de todos os casos de câncer em mulheres e eram estimados 281.550 novos casos em 2021, de acordo com dados da *American Cancer Society*. A incidência desta neoplasia aumentou 0,5% entre os anos de 2008 e 2017, provavelmente devido à diminuição da fertilidade, aumento de sobrepeso e obesidade na população feminina¹.

O tratamento do câncer de mama é multimodal e depende de fatores como estadiamento ao diagnóstico, características biológicas do tumor e fatores relacionados à paciente. As modalidades de tratamento disponíveis são cirurgia radical ou conservadora, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica, as quais são frequente associadas de maneira individualizada para cada caso².

A radioterapia desempenha um papel importante como adjuvante ao tratamento cirúrgico da neoplasia da mama, pois diminui as taxas de recorrência local e aumenta a sobrevida global. Estima-se que até 95% das pacientes irradiadas desenvolverão algum grau de radiodermatite (RDTE). Além de interferir na qualidade de vida, a toxicidade cutânea induzida pela radioterapia, a depender da severidade, pode atrasar ou interromper o tratamento adjuvante^{3,4}.

A RDTE é uma condição inflamatória aguda ou crônica causada pela exposição da pele à radiação ionizante resultando em alterações na epiderme, derme e na vascularização local. Trata-se de condição dose e tempo dependente que possui um espectro progressivo de alterações cutâneas como eritema, hiperpigmentação, descamação seca, descamação úmida, necrose e ulceração local³. Tais alterações fazem parte das escalas de avaliação e classificação de RDTE mais comumente utilizadas: *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* e *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)*⁵.

Os principais fatores de risco para desenvolvimento de RDTE relacionam-se às características do paciente e à técnica de radioterapia empregada como: dose de radioterapia superior a 50Gy; regime convencional de fracionamento de doses; uso de técnicas de bolus ou *boost*; entre outros. Sabe-se que índice de massa corporal superior a 25kg/m², tabagismo e presença de mamas de grande volume são fatores que predispoem

às formas moderadas e graves de RDTE^{6,7}. Por outro lado, os principais fatores protetores dizem respeito à técnica de radioterapia empregada, sendo que a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e posição prona comprovadamente reduzem a toxicidade cutânea radioinduzida⁵.

Diferentemente das técnicas de radioterapia, que já padronizaram protocolos com o objetivo de diminuir o risco de toxicidade cutânea ao paciente, o manejo da RDTE segue heterogêneo. Inúmeros medicamentos tópicos e curativos para profilaxia e tratamento de RDTE foram investigados na literatura médica, porém o grande número de intervenções propostas, a heterogeneidade nos resultados reportados e na qualidade dos estudos tornam a decisão clínica desafiadora⁸. Assim, faz-se necessária a realização de ampla pesquisa na literatura médica em busca das evidências disponíveis sobre este tema.

OBJETIVO

Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o uso de terapia tópica para prevenção e tratamento da RDTE em pacientes femininas com neoplasia de mamas submetidas a radioterapia adjuvante.

MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo, exploratório que seguiu rigorosamente as seis etapas preconizadas para o desenvolvimento de uma revisão integrativa da literatura⁹.

Foi realizada uma pesquisa por artigos publicados no período de 2010 a 2020, nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) e Biblioteca Cochrane.

Foram utilizados quatro descritores controlados: neoplasias da mama, radiodermatite, higiene da pele e creme para a pele. Foram incluídos artigos originais provenientes de estudos primários ou secundários, com pacientes do sexo feminino submetidas a radioterapia das mamas, publicados na íntegra em português, inglês ou espanhol, e que pudessem ser acessados *on-line*. Artigos secundários, como revisões da literatura e metanálises, não foram incluídos. Porém, os artigos primários que

compunham tais estudos, sim. Foram excluídos artigos que avaliassem sítio anatômico diferente das mamas, publicações de protocolos de estudos, estudos com texto completo indisponível, estudos que avaliavam terapias não tópicas, como medicações orais ou tecnologias não invasivas, e duplicatas.

Após análise dos resumos dos artigos encontrados, aqueles que preenchiam os critérios de inclusão foram lidos na íntegra por um único revisor, e organizados utilizando-se de uma ferramenta de síntese, elaborada pela autora principal. Os dados obtidos foram organizados em uma planilha de Excel e as respectivas referências armazenadas no *software* gerenciador de bibliografias *EndNote (Clarivate Analytics)*.

RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica estruturada conforme a metodologia previamente estabelecida resultou na seleção dos 48 artigos primários originais desta revisão integrativa (Figura 1). Quanto ao tipo de estudo, foram encontrados 35 (73%) ensaios clínicos randomizados (ECR); três ensaios clínicos não randomizados (6%), cinco estudos-piloto (11%), duas séries de casos (4%), um

estudo de caso controle (2%), um estudo retrospectivo (2%) e uma coorte prospectiva (2%).

Nos 48 estudos desta revisão foram identificadas 40 diferentes intervenções para prevenção ou tratamento de RDTE de mamas, as quais foram agrupadas em sete categorias para facilitar sua análise e interpretação (Tabela 1).

Fitoterápicos

Não foram constatados benefícios do uso de extrato de *Aloe vera*¹⁰, gel de curcumina¹¹, creme de *Calendula officinalis*¹²⁻¹⁴, extratos de *Centella asiatica* 7%, *Cucumis sativus* 20%, *Thunbergia laurifolia* 5%¹⁵, creme de *Boswellia serrata* 2%¹⁶, pomada de beta-sitosterol 0,25% (Mebo®)¹⁷, emulsão de ácidos graxos^{18,19}, mistura de óleos essenciais²⁰, ômega 3,6,9 (Quinovit®)²¹ e pomada Jaungo (shikonin 0,07mg/g + decursin 3,6mg/g)²² no manejo da RDTE das mamas.

Ensaio clínico randomizado duplo-cego com 47 pacientes demonstrou que gel de sódio pentaborato pentahidratado 3% diminuiu a taxa de RDTE grau RTOG > 2 no subgrupo de pacientes submetidas a cirurgia radical ou conservadora que não receberam boost de radioterapia (34% vs. 67% p=0,03)²³.

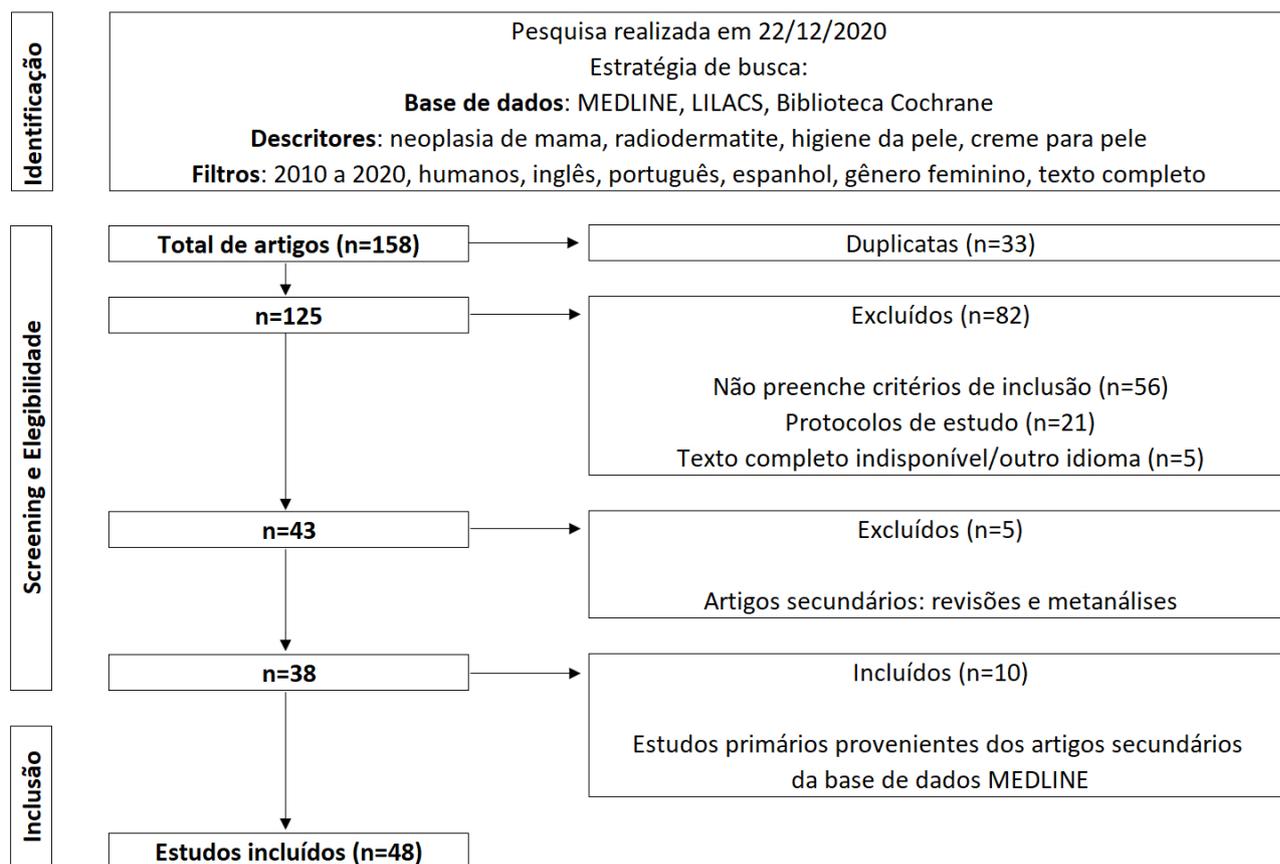


Figura 1. Fluxograma das etapas para identificação e seleção dos artigos desta revisão.

Tabela 1. Terapias tópicas desta revisão integrativa e suas respectivas referências.

Fitoterápicos	Referências
Extrato de <i>Aloe barbadensis</i> 30mg/100ml	10
Gel de curcumina (PsoriaGold®)	11
Creme de <i>Calendula officinalis</i>	12-14
<i>Centella asiatica</i> 7%, <i>Cucumis sativus</i> 20%, <i>Thunbergia laurifolia</i> 5%	15
Creme de <i>Boswellia serrata</i> 2%	16
Pomada de beta-sitosterol 0,25% (Mebo®)	17
Ácidos graxos e ácido linoleico (WO1932)/ Ultra Emu Oil®	18,19
Mistura de óleos essenciais	20
Ômega 3,6,9 (Quinovit®)	21
Pomada Jaungo (shikonin 0.07mg/g + decursin 3,6mg/g)	22
Gel de sódio pentaborato pentahidratado 3%	23
Silimarina 0,25% (Leviaderm®)	24
Emulsão de óleo de oliva e hidróxido de cálcio	25
Emulsão de extratos naturais (SkinSave®)	26
Hormônios, vitaminas e fatores de crescimento	
Creme de melatonina (Praevoskin®)	27
Creme de fator de crescimento epidermal recombinante(EGF)	28
Vitamina D (Daivonex®)	29
Vitamina E	21
Corticoides tópicos	
Furoato de mometasona 0,1%	14,30-32
Hidrocortisona 1%	33
Valerato de 17-betametasona (Betnovat®)	34,35
Barreira	
Filme de silicone (Mepitel®/Mepilex Lite®)	36-40
Hydrofilm®	41
Cavilon® (creme barreira)	42,43
Silicone em gel (XtrataXRT®)	44
Ácido hialurônico	
Gel, sérum ou creme de ácido hialurônico	14,21,45-46,47
Prata	
Filme impregnado com prata	48
Sulfadiazina de prata 1%	49
Outros	
HPR Plus® (ácidos graxos livres, ceramidas e ácido hialurônico)	11
Formulações comerciais (Neoviderm®/Ixoderm®)	21
Aquafor® (pomada de pantenol e glicerina)	50
Trolamina (Biafine RE®)	50
RadiaCare®	50
Gel hidrófilo com polímeros de poliuretano (Hydrosorb®)	51
Polissulfato de mucopolissacarídeo 5mg/g (Hirudoid®)	52
Sucralfato	53,54
Flamigel® (gel coloide hidroativo)	55,56
Loção de ureia 3%	57

Estudos que avaliaram silimarina 0,25%²⁴, emulsão de óleo de oliva e hidróxido de cálcio²⁵ e de extratos naturais (SkinSave[®])²⁶ demonstraram redução na proporção de pacientes com RDTE^{24,25}, menor dor²⁴ e eritema²⁶. A Tabela 2 sintetiza os dados deste grupo.

Hormônios, vitaminas e fatores de crescimento

Creme à base de melatonina (Praevoskin[®]) reduziu a incidência de RDTE graus 1 e 2 no grupo intervenção (59% vs. 90%, $p=0,03$), sendo o benefício maior nos subgrupos de pacientes >50 anos ($p=0,021$) e tabagistas ($p=0,007$)²⁷.

Creme de fator de crescimento epidermal recombinante (EGF) e pomada de vitamina D não foram capazes de prevenir o aparecimento ou progressão da RDTE^{28,29}. No estudo que avaliou a vitamina E, foi observada 55% de prevalência de RDTE graus 1-2 no grupo de 20 pacientes que utilizou esta terapia (11/20)².

Corticosteroides

Corticosteroides tópicos foram estudados em sete ECR, sendo seis deles duplo-cego e um estudo-piloto, totalizando 794 pacientes. Dos sete estudos, quatro avaliaram furoato de mometasona 0,1%; dois, valerato de 17-betametasona; e um deles, creme de hidrocortisona 1%.

Furoato de mometasona 0,1% reduziu a severidade de RDTE³⁰, a incidência de descamação úmida e de toxicidade cutânea³¹. Estes benefícios não foram observados no estudo-piloto¹⁴ e em um dos ECR duplo-cego³². Neste último, foi constatada melhora dos sintomas reportados pelo paciente (desfechos secundários), como menor irritação local, menores persistência e recorrência

de sintomas e menor incômodo com as alterações cutâneas³².

Creme de hidrocortisona 1% não foi capaz de prevenir a ocorrência de descamação úmida³³. O uso de valerato de 17-betametasona (Betnovat[®]), duas vezes ao dia, desde o primeiro dia da radioterapia até 14 dias após seu término, demonstrou efeito protetor contra o aparecimento e progressão de RDTE, sendo o benefício ainda maior no subgrupo de pacientes mastectomizadas^{34,35}.

Barreira (filme ou creme)

Esta intervenção tem a segunda maior casuística de ECR, totalizando 774 pacientes em estudos avaliando filme siliconado (Mepitel[®]/MepilexLite[®]), Cavilon[®] creme, silicone em gel (XtrataXRT[®]) e filme de poliuretano (Hydrofilm[®]).

Os estudos com filmes siliconados apresentaram resultados benéficos. Sua aplicação sobre a superfície mamária a ser irradiada resultou em menor incidência de eritema³⁶ e toxicidade cutânea^{37,38}, redução da taxa de descamação úmida³⁹, melhor controle de sintomas como dor, sensibilidade, prurido e queimação local⁴⁰. Pacientes que utilizaram Hydrofilm[®] (filme de poliuretano) apresentaram escore de RDTE menor, indicando proteção contra evolução para formas mais graves de RDTE, menor eritema, prurido e dor em mamas irradiadas após tratamento cirúrgico conservador⁴¹.

O creme barreira Cavilon[®] preveniu o aparecimento de descamação úmida por ocasião do término da radioterapia exclusivamente no subgrupo de pacientes mastectomizadas, não sendo este benefício observado no

Tabela 2. Fitoterápicos.

Fitoterápico	Referência	Resultado
Extrato de <i>Aloe barbadensis</i> (30mg/100ml)	10	Negativo
Gel de curcumina (PsoriaGold [®])	11	Negativo
Creme de <i>Calendula officinalis</i>	12-14	Negativo
<i>Centella asiatica</i> 7%, <i>Cucumis sativus</i> 20%, <i>Thunbergia laurifolia</i> 5%	15	Negativo
Creme de <i>Boswellia serrata</i> 2%	16	Negativo
Pomada de beta-sitosterol 0,25% (Mebo [®])	17	Negativo
Ácidos graxos e ácido linoleico (WO1932)/ Ultra Emu Oil [®]	18,19	Negativo
Mistura de óleos essenciais	20	Negativo
Ômegas 3,6,9 (Quinovit [®])	21	Negativo
Pomada Jaungo (shikonin 0,07mg/g + decursin 3,6mg/g)	22	Negativo
Gel de sódio pentaborato pentahidratado 3%	23	Positivo
Silimarina 0,25% (Leviaderm [®])	24	Positivo
Emulsão de óleo de oliva e hidróxido de cálcio	25	Positivo
Emulsão de extratos naturais (SkinSave [®])	26	Positivo

DISCUSSÃO

seguimento de 8 a 10 semanas pós-radioterapia⁴². Além disso, seu uso não diminuiu dor, prurido nem retardou evolução para RDTE grau 2⁴³. Silicone em gel (XtrataXRT[®]) foi avaliado em estudo piloto com 49 pacientes e não foram observados benefícios na prevenção de RDTE⁴⁴.

Ácido hialurônico

Ácido hialurônico em diferentes apresentações como gel, sérum ou creme foi avaliado em cinco estudos, totalizando 422 pacientes. Em nenhum dos estudos houve benefício da aplicação desta intervenção^{14,21,45-47}. Ácido hialurônico tópico não preveniu o aparecimento nem progressão da RDTE, além de potencialmente piorar a toxicidade cutânea nas pacientes que o utilizaram⁴⁶.

Filme impregnado com prata

Filme impregnado com prata foi avaliado em ECR com 196 pacientes submetidas a cirurgia conservadora de mamas e radioterapia adjuvante. Os resultados obtidos foram negativos tanto para prevenção da descamação úmida no sulco inframamário, assim como alívio de dor e queimação⁴⁸. Por outro lado, a aplicação de sulfadiazina de prata 1%, três vezes ao dia, durante o período de radioterapia e até 7 dias após seu término, resultou em pontuações menores no escore RTOG, indicando efeito protetor contra o aparecimento de formas moderadas e graves de RDTE em pacientes mastectomizadas⁴⁹.

Outros

Este grupo contempla 11 estudos: cinco ECR, dois ensaios clínicos não randomizados, uma série de casos, dois estudos de coorte e um estudo de caso-controle. Os ECR duplo-cegos que avaliaram Aquafor[®] (pantenol e glicerina), Biafine RE[®] (trolamina), RadiaCare^{®50} e HPR Plus[®] (ácidos graxos livres + ceramidas + ácido hialurônico)¹¹ não observaram benefícios do uso tópico dessas substâncias. O ECR não cego com 278 pacientes com RDTE graus 1-2 aleatorizados para tratamento tópico com Hydrosorb[®] (hidrogel) também foi negativo⁵¹.

A aplicação de Hirudoid[®] a partir de 14 dias do início da radioterapia até 3 meses após seu término promoveu menor descamação e maior hidratação cutânea no período de 2 e 4 semanas após o início adjuvância, sem diferença em 3 meses, conforme evidenciado pela análise da corneometria das mamas de pacientes submetidas a cirurgia conservadora, em ECR não cego e não placebo-controlado⁵².

Estudos de menor evidência apontam algum benefício no uso de gel de sucralfato 25% (Skincol[®])^{53,54}, gel colóide hidroativo (Flamigel[®])^{55,56}, loção de ureia 3%⁵⁷ e formulações comerciais diversas²¹.

Nesta revisão integrativa foram identificados 48 estudos primários avaliando terapias tópicas para prevenção ou tratamento de RDTE, as quais foram agrupadas em sete categorias.

76% (13/17) dos artigos que avaliaram fitoterápicos não constataram benefícios dessa intervenção, sendo dez deles ECR¹⁰⁻¹⁹. Além disso, estudos com resultados positivos têm limitações metodológicas importantes, por não serem cegos, controlados ou randomizados, o que determina um alto risco de viés²⁴⁻²⁶. Similarmente, a evidência favorável ao uso de gel de sódio pentaborato pentahidratado 3% ainda é limitada²³.

Conclui-se que há evidência científica suficiente para contraindicar o uso de grande parte das formulações fitoterápicas tópicas no manejo da RDTE das mamas. Tais achados estão de acordo com os reportados em estudo publicado em 2012 que avaliou criticamente as revisões sistemáticas publicadas sobre manejo da RDTE e concluiu que agentes tópicos à base de *Aloe vera* e calêndula, entre outros, são ineficazes⁵⁸.

Resultados positivos com a utilização de creme à base de melatonina (Praevoskin[®]) e sulfadiazina de prata 1% necessitam, respectivamente, de comprovação em estudos com maior casuística, conforme pontuados pelos próprios autores²⁷; ou de estudos com melhor delineamento metodológico no que diz respeito ao uso de placebo no grupo controle e eficiência do cegamento⁴⁹.

Corticosteroides tópicos foram amplamente investigados em ECR dos últimos 10 anos, construindo uma sólida evidência proveniente de estudos duplo-cegos, placebo controlados favoráveis ao uso de furoato de mometasona 0,1% e valerato de 17-betametasona^{30,31,34,35}. Esses achados corroboram os resultados de revisão sistemática contemplando seis ECR e publicada em 2013: a metanálise de cinco ECR evidenciou que o risco de descamação úmida é 2,5 vezes menor com o uso de corticoides tópicos. Também foi evidenciado menor escore médio de RDTE, porém, a heterogeneidade entre os estudos não permitiu a realização de metanálise para este desfecho⁵⁹.

Na revisão citada, os autores ressaltaram que futuros estudos deveriam investigar qual corticosteroide tópico seria mais eficaz no manejo da RDTE. Na presente revisão, observamos que corticoides de alta (valerato de 17-betametasona)^{34,35} e média (furoato de mometasona 0,1%)^{30,31} potência foram benéficos, ao passo que não foram observados benefícios do uso tópico de hidrocortisona 1%, um corticoide de baixa potência³³.

O benefício da utilização de filmes barreira siliconados (Mepitel[®]/MepilexLite[®]) ou de poliuretano (Hydrofilm[®]) está embasado nos resultados de ECR com casuística restrita (n < 100)³⁶⁻⁴¹. Além disso, o risco de viés

de observação não pode ser descartado, devido à ausência de cegamento na maioria dos estudos. Por outro lado, creme barreira Cavilon® apresentou benefício restrito e transitório na prevenção de descamação úmida⁴²; ao passo que silicone em gel diminuiu incidência de eritema e hiperemia (desfechos secundários), sem alterar a gravidade da RDTE, que era o desfecho primário do estudo de Ahn et al.⁴⁴.

Formulações à base de ácido hialurônico^{14,21,45-47}, filmes impregnados com prata⁴⁸, Aquafor®⁵⁰, Biafine RE®⁵⁰, RadiaCare®⁵⁰, HPR Plus®¹¹ e Hydrosorb®⁵¹ foram avaliadas em ECR e mostraram-se ineficazes no manejo da RDTE.

Hirudoid® promoveu maior hidratação cutânea, avaliada por meio da corneometria, até 4 semanas após o término de RT adjuvante em pacientes de cirurgia conservadora. Promoveu também melhora da xerose e descamação cutânea, sem alterar o grau de eritema e prurido local⁵². Assim, a evidência para a indicação de Hirudoid® no manejo da RDTE ainda é limitada.

Os resultados positivos reportados com o uso de sulfadiazina de prata 1%⁴⁹, gel de sucralfato 25%^{53,54}, gel colóide hidroativo (Flamigel®)^{55,56}, loção de ureia 3%⁵⁷ e formulações comerciais como Neoviderm® e Ixoderm®²¹, não provêm de ECR controlados por placebo. Assim, tais benefícios devem ser avaliados com cautela, pois as limitações inerentes à metodologia desses estudos não permitem inferências sobre a eficácia dessas substâncias no manejo da RDTE.

A presente revisão integrativa apresenta limitações decorrentes do período de avaliação restrito aos últimos 10 anos e de contemplar exclusivamente artigos publicados em periódicos indexados nos três idiomas pré-determinados. Entretanto, revisões previamente publicadas que contemplaram a literatura anterior a 2010 concluíram que a evidência disponível referente às terapias tópicas para RDTE era insuficiente, heterogênea e, por isso, um maior número de estudos de melhor qualidade eram necessários^{58,60,61}.

O presente estudo atualizou a literatura relacionada ao tema, elucidou questões levantadas por revisões anteriores e avaliou criticamente a evidência científica embasando a indicação ou contra-indicação das terapias tópicas disponíveis para manejo da RDTE de mamas.

CONCLUSÃO

Para prevenção de RDTE de mamas, existe evidência científica suficiente proveniente de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade embasando a indicação dos corticosteroides tópicos, furoato de mometasona 0,1% e valerato de 17-betametasona. Filmes barreira como Mepitel®, Mepilex Lite® e Hydrofilm® também se mostraram benéficos.

Por outro lado, formulações de ácido hialurônico tópico, extrato de *Aloe barbadensis*, *Centella asiatica* 7%, *Cucumis sativus* 20%, *Thunbergia laurifolia*, *Boswellia serrata* 2%, creme de *Calendula officinalis* 5 ou 10%, filmes à base de prata, gel de curcumina (PsoriaGold®), creme HPR plus®, pomada de beta-sitosterol 0,25% (Mebo®) e Biafine RE® (trolamina) mostraram-se ineficazes no manejo da RDTE das mamas. Dessa forma, a evidência disponível contraindica o uso de tais substâncias no manejo da RDTE.

Gel de sódio pentaborato pentahidratado 3%, Praevoskin® (creme de melatonina), Leviaderm® (silimarina 0,25%), Cavilon®, sulfadiazina de prata 1% e Hirudoid® (polissulfato de mucopolissacarídeo 5mg/g) apresentaram resultados positivos no manejo da RDTE de mamas em ensaios clínicos com casuística limitada e/ou de menor qualidade metodológica. Embora promissoras, tais substâncias necessitam estudos adicionais comprovando sua eficácia.

COLABORAÇÕES

MARM Análise e/ou interpretação dos dados, Aprovação final do manuscrito, Coleta de Dados, Concepção e desenho do estudo, Metodologia, Redação - Preparação do original.

MGC Aprovação final do manuscrito, Concepção e desenho do estudo, Redação - Revisão e Edição, Supervisão.

AH Aprovação final do manuscrito, Concepção e desenho do estudo, Redação - Revisão e Edição.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. DOI: 10.3322/caac.21654
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tratamento para o câncer de mama. Brasília: Instituto Nacional de Câncer; 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/acoes-de-controle/tratamento>
3. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(3):277-92. DOI: 10.1007/s40257-016-0186-4
4. Bontempo PMS. Ocorrência de radiodermatite em pacientes com câncer em um hospital de ensino de Brasília [Dissertação de mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2017.
5. Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017;9:313-23. DOI: 10.2147/BCTT.S109763
6. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast.* 2013;22(5):634-8. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.047
7. Parker JJ, Rademaker A, Donnelly ED, Choi JN. Risk Factors for the Development of Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients. *SKIN J Cutan Med.* 2018;2(1):2-11. DOI: 10.25251/skin.2.1.1
8. Ryan JL. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):985-93.

9. Grupo Ânima Educação. Manual de Revisão Bibliográfica Sistemática Integrativa: a pesquisa baseada em evidências. Belo Horizonte: Grupo Ânima Educação; 2014.
10. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, et al. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(3):181-90. e1-4. DOI: 10.1016/j.clbc.2014.12.006
11. Ryan Wolf J, Gewandter JS, Bautista J, Heckler CE, Strasser J, Dyk P, et al. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2020;28(7):3303-11. DOI: 10.1007/s00520-019-05166-5
12. Siddiquee S, McGee MA, Vincent AD, Giles E, Clothier R, Carruthers S, et al. Efficacy of topical *Calendula officinalis* on prevalence of radiation-induced dermatitis: A randomised controlled trial. *Australas J Dermatol*. 2021;62(1):e35-e40. DOI: 10.1111/ajd.13434
13. Sharp L, Finnilä K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar M. No differences between *Calendula* cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions—results from a randomised blinded trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(4):429-35. DOI: 10.1016/j.ejon.2012.11.003
14. Fenton-Kerimian M, Cartwright F, Peat E, Fiorentino R, Maisonet O, Budin W, et al. Optimal Topical Agent for Radiation Dermatitis During Breast Radiotherapy: A Pilot Study. *Clin J Oncol Nurs*. 2015;19(4):451-5.
15. Thanthong S, Nanthong R, Kongwattanakul S, Laebua K, Trirussapanich P, Pitiporn S, et al. Prophylaxis of Radiation-Induced Dermatitis in Patients With Breast Cancer Using Herbal Creams: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther*. 2020;19:1534735420920714. DOI: 10.1177/1534735420920714
16. Togni S, Maramaldi G, Bonetta A, Giacomelli L, Di Piero F. Clinical evaluation of safety and efficacy of *Boswellia*-based cream for prevention of adjuvant radiotherapy skin damage in mammary carcinoma: a randomized placebo controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(8):1338-44.
17. Geara FB, Eid T, Zouain N, Thebian R, Andraos T, Chehab C, et al. Randomized, Prospective, Open-label Phase III Trial Comparing Mebo Ointment With Biafine Cream for the Management of Acute Dermatitis During Radiotherapy for Breast Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(12):1257-62. DOI: 10.1097/COC.0000000000000460
18. Jensen JM, Gau T, Schultze J, Lemnitz G, Fölster-Holst R, May T, et al. Treatment of acute radiodermatitis with an oil-in-water emulsion following radiation therapy for breast cancer: a controlled, randomized trial. *Strahlenther Onkol*. 2011;187(6):378-84. DOI:10.1007/s00066-011-2224-8
19. Rollmann DC, Novotny PJ, Petersen IA, Garces YI, Bauer HJ, Yan ES, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Processed Ultra Emu Oil Versus Placebo in the Prevention of Radiation Dermatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(3):650-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.028
20. Halm MA, Baker C, Harshe V. Effect of an essential oil mixture on skin reactions in women undergoing radiotherapy for breast cancer: a pilot study. *J Holist Nurs*. 2014;32(4):290-303. DOI: 10.1177/0898010114527184
21. Ravo V, Calvanese MG, Di Franco R, Crisci V, Murino P, Manzo R, et al. Prevention of cutaneous damages induced by radiotherapy in breast cancer: an institutional experience. *Tumori*. 2011;97(6):732-6. DOI: 10.1700/1018.11089
22. Kong M, Hwang DS, Lee JY, Yoon SW. The Efficacy and Safety of Jaungo, a Traditional Medicinal Ointment, in Preventing Radiation Dermatitis in Patients with Breast Cancer: A Prospective, Single-Blinded, Randomized Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:9481413. DOI: 10.1155/2016/9481413
23. Aysan E, Idiz UO, Elmas L, Saglam EK, Akgun Z, Yucel SB. Effects of Boron-Based Gel on Radiation-Induced Dermatitis in Breast Cancer: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Invest Surg*. 2017;30(3):187-92. DOI: 10.1080/08941939.2016.1232449
24. Becker-Schiebe M, Mengs U, Schaefer M, Bulitta M, Hoffmann W. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol*. 2011;187(8):485-91. DOI: 10.1007/s00066-011-2204-z
25. Chitapanarux I, Tovananabutra N, Chiewchanvit S, Sripan P, Chumachote A, Nobnop W, et al. Emulsion of Olive Oil and Calcium Hydroxide for the Prevention of Radiation Dermatitis in Hypofractionation Post-Mastectomy Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(6):394-400. DOI: 10.1159/000496062
26. Rizza L, D'Agostino A, Girlando A, Puglia C. Evaluation of the effect of topical agents on radiation-induced skin disease by reflectance spectrophotometry. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62(6):779-85. DOI: 10.1211/jpp/62.06.0015 ISSN 0022-3573
27. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(3-4):188-92.
28. Kong M, Hong SE. Topical use of recombinant human epidermal growth factor (EGF)-based cream to prevent radiation dermatitis in breast cancer patients: a single-blind randomized preliminary study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(8):4859-64.
29. Nasser NJ, Fenig S, Ravid A, Nouriel A, Ozery N, Gardyn S, et al. Vitamin D ointment for prevention of radiation dermatitis in breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:10. DOI: 10.1038/s41523-017-0006-x
30. Hindley A, Zain Z, Wood L, Whitehead A, Sanneh A, Barber D, et al. Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(4):748-55. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.033
31. Ho AY, Olm-Shipman M, Zhang Z, Siu CT, Wilgucki M, Phung A, et al. A Randomized Trial of Mometasone Furoate 0.1% to Reduce High-Grade Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Receiving Postmastectomy Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(2):325-33. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.006
32. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, Anders JC, et al. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1460-6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.031
33. Meghrajani CF, Co HS, Arcillas JG, Maaño CC, Cupino NA. A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):483-91. DOI: 10.1586/17512433.2016.1126506
34. Ulf E, Maroti M, Serup J, Falkmer U. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomised study of betamethasone versus two moisturizing creams. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):287-92. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.033
35. Ulf E, Maroti M, Serup J, Nilsson M, Falkmer U. Prophylactic treatment with a potent corticosteroid cream ameliorates radiodermatitis, independent of radiation schedule: A randomized double blinded study. *Radiother Oncol*. 2017;122(1):50-3. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.11.013
36. Diggelmann KV, Zytkovicz AE, Tuaine JM, Bennett NC, Kelly LE, Herst PM. Mepilex Lite dressings for the management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *Br J Radiol*. 2010;83(995):971-8. DOI: 10.1259/bjr/62011713
37. Paterson DB, Poonam P, Bennett NC, Peszynski RI, Beekhuizen MJV, Jasperse ML, et al. Randomized intra-patient controlled

- trial of mepilex lite dressings versus aqueous cream in managing radiation-induced skin reactions postmastectomy. *J Cancer Sci Ther*. 2012;4(11):347-56. DOI:10.4172/1948-5956.1000166
38. Morgan K. Radiotherapy-induced skin reactions: prevention and cure. *Br J Nurs*. 2014;23(16):S24,6-32. DOI: 10.12968/bjon.2014.23.Sup16.S24
39. Herst PM, Bennett NC, Sutherland AE, Peszynski RI, Paterson DB, Jasperse ML. Prophylactic use of Mepitel Film prevents radiation-induced moist desquamation in an intra-patient randomised controlled clinical trial of 78 breast cancer patients. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):137-43. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.01.005
40. Møller PK, Olling K, Berg M, Habæk I, Haislund B, Iversen AM, et al. Breast cancer patients report reduced sensitivity and pain using a barrier film during radiotherapy - A Danish intra-patient randomized multicentre study. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2018;7:20-5. DOI: 10.1016/j.tipsro.2018.05.004
41. Schmeel LC, Koch D, Stumpf S, Leitzen C, Simon B, Schüller H, et al. Prophylactically applied Hydrofilm polyurethane film dressings reduce radiation dermatitis in adjuvant radiation therapy of breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2018;57(7):908-15. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1441542
42. Laffin N, Smyth W, Heyer E, Fasugba O, Abernethy G, Gardner A. Effectiveness and Acceptability of a Moisturizing Cream and a Barrier Cream During Radiation Therapy for Breast Cancer in the Tropics: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Nurs*. 2015;38(3):205-14. DOI: 10.1097/NCC.000000000000016
43. Shaw SZ, Nien HH, Wu CJ, Lui LT, Su JF, Lang CH. 3M Cavilon No-Sting Barrier Film or topical corticosteroid (mometasone furoate) for protection against radiation dermatitis: A clinical trial. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(5):407-14. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.04.003
44. Ahn S, Sung K, Kim HJ, Choi YE, Lee YK, Kim JS, et al. Reducing Radiation Dermatitis Using a Film-forming Silicone Gel During Breast Radiotherapy: A Pilot Randomized-controlled Trial. *In Vivo*. 2020;34(1):413-22. DOI: 10.21873/invivo.11790
45. Kirova YM, Fromantin I, De Rycke Y, Fourquet A, Morvan E, Padiglione S, et al. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol*. 2011;100(2):205-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.01
46. Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, Tereffe W, Woodward W, Oh JL, et al. Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):1089-94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.021
47. Rahimi A, Mohamad O, Albuquerque K, Kim DWN, Chen D, Thomas K, et al. Novel hyaluronan formulation for preventing acute skin reactions in breast during radiotherapy: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2020;28(3):1481-9. DOI: 10.1007/s00520-019-04957-0
48. Aquino-Parsons C, Lomas S, Smith K, Hayes J, Lew S, Bates AT, et al. Phase III Study of Silver Leaf Nylon Dressing vs Standard Care for Reduction of Inframammary Moist Desquamation in Patients Undergoing Adjuvant Whole Breast Radiation Therapy. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2010;41(4):215-21. DOI: 10.1016/j.jmir.2010.08.005
49. Hemati S, Asnaashari O, Sarvzadeh M, Motlagh BN, Akbari M, Tajvidi M, et al. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2012;20(8):1613-8. DOI: 10.1007/s00520-011-1250.
50. Gosselin TK, Schneider SM, Plambeck MA, Rowe K. A prospective randomized, placebo-controlled skin care study in women diagnosed with breast cancer undergoing radiation therapy. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37(5):619-26.
51. Bazire L, Fromantin I, Diallo A, de la Lande B, Pernin V, Dendale R, et al. Hydrosorb® versus control (water based spray) in the management of radio-induced skin toxicity: Results of multicentre controlled randomized trial. *Radiother Oncol*. 2015;117(2):229-33. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.08.028
52. Sekiguchi K, Ogita M, Akahane K, Haga C, Ito R, Arai S, et al. Randomized, prospective assessment of moisturizer efficacy for the treatment of radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(12):1146-53. DOI: 10.1093/jjco/hyv155
53. Kouloulis V, Asimakopoulos C, Tolia M, Filippou G, Platoni K, Dilvoi M, et al. Sucralfate gel as a radioprotector against radiation induced dermatitis in a hypo-fractionated schedule: a non-randomized study. *Hippokratia*. 2013;17(2):126-9.
54. Falkowski S, Trouillas P, Duroux JL, Bonnetblanc JM, Clavère P. Radiodermatitis prevention with sucralfate in breast cancer: fundamental and clinical studies. *Support Care Cancer*. 2011;19(1):57-65. DOI: 10.1007/s00520-009-0788-y
55. Censabella S, Claes S, Orlandini M, Braekers R, Thijs H, Bulens P. Retrospective study of radiotherapy-induced skin reactions in breast cancer patients: reduced incidence of moist desquamation with a hydroactive colloid gel versus dexpanthenol. *Eur J Oncol Nurs*. 2014;18(5):499-504. DOI: 10.1016/j.ejon.2014.04.009
56. Censabella S, Claes S, Orlandini M, Braekers R, Bulens P. Efficacy of a hydroactive colloid gel versus historical controls for the prevention of radiotherapy-induced moist desquamation in breast cancer patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2017;29:1-7. DOI: 10.1016/j.ejon.2017.04.003
57. Pardo Masferrer J, Murcia Mejía M, Vidal Fernández M, Alvarado Astudillo A, Hernández Armenteros ML, Macías Hernández V, et al. Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(1):43-8. DOI: 10.1007/s12094-010-0465-0
58. Chan RJ, Larsen E, Chan P. Re-examining the evidence in radiation dermatitis management literature: an overview and a critical appraisal of systematic reviews. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):e357-62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.009
59. Meghrajani CE, Co HC, Ang-Tiu CM, Roa FC. Topical corticosteroid therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(6):641-9. DOI: 10.1586/17512433.2013.841079
60. Zhang Y, Zhang S, Shao X. Topical agent therapy for prevention and treatment of radiodermatitis: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2013;21(4):1025-31. DOI: 10.1007/s00520-012-1622-5
61. Yee C, Wang K, Asthana R, Drost L, Lam H, Lee J, et al. Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e825-40. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.06.015

*Autor correspondente: **Mariana Alcantara Rodrigues de Moraes**

Alameda dos Maracatins, 426, Conj. 311, Moema, São Paulo, SP, Brasil
CEP: 04089-000

E-mail: mari74.alcantara@gmail.com