

Uso de trolamina para prevenção e tratamento da radiodermatite aguda: revisão sistemática e meta-análise

Amanda Gomes de Meneses¹
Paula Elaine Diniz dos Reis²
Eliete Neves Silva Guerra³
Graziela De Luca Canto⁴
Elaine Barros Ferreira⁵

Objetivo: avaliar os efeitos da trolamina na prevenção ou no tratamento da radiodermatite. **Método:** revisão sistemática e meta-análise. Em janeiro de 2016, foram desenvolvidas estratégias detalhadas de busca individual para Cinahl, *Cochrane Library Central*, LILACS, *PubMed* e *Web of Science*. Também foram realizadas buscas manuais para encontrar referências adicionais. Se utilizou *Google Scholar* para buscar a literatura cinzenta. Dois investigadores leram os títulos e resumos de cada referência cruzada de forma independente. O risco de viés dos estudos incluídos foi analisado com a ferramenta *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*. A qualidade das evidências e a classificação da força das recomendações foram avaliadas mediante os *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*. Resultados: foram identificados sete ensaios clínicos controlados. Os controles utilizados foram calêndula, placebo, preferência institucional / atenção padrão, Aquaphor®, RadiaCare™ e Lipiderm™. Os estudos foram agrupados utilizando a frequência de eventos e o índice de risco com intervalos de confiança de 95% em subgrupos, de acordo com a graduação da radiodermatite. Conclusão: com base nos estudos incluídos nesta revisão, a trolamina não pode ser considerada um produto padronizado para a prevenção ou o tratamento da radiodermatite em pacientes com câncer de mama e cabeça e pescoço.

Descritores: Revisão; Radiodermatite; Higiene da Pele; Radioterapia; Enfermagem.

¹ Aluna do curso de graduação em Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.




² PhD, Professor Adjunto, Departamento de Enfermagem, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

³ PhD, Professor Adjunto, Departamento de Odontologia, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

⁴ PhD, Professor Adjunto, Departamento de Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

⁵ Doutoranda, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Como citar este artigo

Meneses AG, Reis PED, Guerra ENS, De Luca Canto G, Ferreira EB. Use of trolamine to prevent and treat acute radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Rev. Latino-Am. Enfermagem.2018;26:e2929. [Access   ]; Available in: _____ . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2035.2929>. mês dia ano

URL

Introdução

O efeito mais comum da radioterapia é a radiodermatite, que tem maior impacto em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e câncer de mama⁽¹⁾. Entre 80 e 90% desses pacientes tratados com radioterapia sofrem de radiodermatite durante o tratamento⁽²⁻³⁾.

A pele é um órgão com alta radiosensibilidade e suscetível a danos por radioterapia devido à proliferação celular e maturação. A epiderme perde um percentual de sua exposição às células basais a partir da primeira dose fracionada de radioterapia, e a exposição repetida às fracções subsequentes leva à destruição celular contínua, que impede a reparação tecidual⁽⁴⁾.

Apesar do dano à pele começar depois da primeira exposição à radiação, os sinais clínicos frequentemente aparecem a partir da segunda semana de radioterapia. Caracterizam-se por leve eritema, que pode desenvolver-se em casos de descamação seca ou úmida e úlceras, em alguns casos⁽⁵⁻⁶⁾.

As reações cutâneas agudas geram mal-estar local, coceira e diversos graus de dor que influenciam a qualidade de vida dos pacientes e afetam a eficácia terapêutica e o planejamento da radioterapia, já que as lesões de intensidade severa podem provocar a interrupção do tratamento^(1,7).

A trolamina tem sido indicada para prevenir e tratar a radiodermatite, porém não existe uma revisão sistemática que avalie a trolamina como possível produto tópico para controlar as reações cutâneas decorrentes da radioterapia.

Contexto

As reações cutâneas podem ser intensificadas de acordo com o plano de tratamento recebido, com uma dose alta total, dose fracionada e a extensão da área irradiada. A quimioterapia e os fatores relacionados ao paciente, como a idade, a cor da pele, os hábitos de fumar e a obesidade também agravam as reações cutâneas^(6,8).

Produtos tópicos costumam ser utilizados como uma alternativa para o controle das reações cutâneas decorrentes da radioterapia, apesar de não haver testes suficientes para os produtos de cuidado da pele para a prevenção e o tratamento da radiodermatite⁽⁶⁾.

A aplicação tópica de emulsões com trolamina é utilizada na prática clínica há mais de três décadas na Europa e nos Estados Unidos para o tratamento da radiodermatite. A trolamina tem a capacidade de cura através do recrutamento de macrófagos na ferida, promovendo o crescimento do tecido de granulação⁽⁹⁾. A emulsão de trolamina é um composto com propriedades similares aos anti-inflamatórios não esteroides e tem sido considerado como uma intervenção tópica segura e tolerável, com baixo potencial para desenvolver a dermatite de contato. A trolamina promove a hidratação da pele e reduz o mal-estar e a dor que contribui para a interrupção do tratamento⁽⁹⁾.

As evidências e as observações clínicas demonstram as vantagens e desvantagens entre a trolamina e outros produtos tópicos, incluindo cremes esteroides, compostos anti-inflamatórios não esteroides e anti-histamínicos^(1,10).

O objetivo do estudo é revisar sistematicamente a literatura sobre evidências da trolamina em comparação com outros produtos tópicos na prevenção e no tratamento da radiodermatite aguda em pacientes com câncer.

Método

Protocolo e registro

O relato desta revisão sistemática cumpriu com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA Checklist*⁽¹¹⁾. O protocolo da revisão sistemática foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*, número de registro CRD42016032805⁽¹²⁾.

Critérios de elegibilidade

Apenas foram elegíveis estudos prospectivos originais em que o objetivo era investigar os efeitos do uso da trolamina como único ingrediente ativo (sem associações) para prevenir e tratar a radiodermatite aguda em comparação com outros produtos tópicos em pacientes com câncer submetidos a radioterapia. Foram incluídos estudos publicados em português, inglês, espanhol e francês. Não houve restrições ao ano de publicação. A idade dos participantes, o sexo, as terapias anteriores ou concomitantes, a condição de saúde ou a dosagem do tratamento tampouco foram restritos.

Estudos foram excluídos devido aos seguintes motivos: 1. tratamento com cobalto; 2. estudos que comparam as intervenções apenas com a radiodermatite crônica; 3. trolamina associada à outros compostos; 4. trolamina em comparação com produtos tópicos; 5. desenho do estudo ou tipos de publicação: revisões, cartas, resumos de congressos, opiniões pessoais, capítulo de livros, estudo retrospectivo, estudo descritivo, relatórios de casos ou séries de casos.

Fontes de informação e estratégia de busca

Os estudos foram identificados por meio de estratégia de busca adaptada para cada base eletrônica de dados, com a ajuda de um bibliotecário da área de ciências da saúde: CINAHL EBSCO, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, LILACS, PubMed e *Web of Science*. A busca manual se realizou nas listas de referências dos artigos selecionados para qualquer referência adicional que pudesse ter sido perdida na busca eletrônica. Além disso, foi realizada uma busca na literatura cinzenta com o uso do Google Scholar.

Utilizamos os seguintes termos de busca no PubMed e adaptamos a estratégia para as outras bases de dados:

("biafine" OR "triethanolamine" OR "trolamine" OR "trolamine emulsion" OR "emulsion containing trolamine") AND ("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").

Após coletar todas as referências, foram excluídos artigos duplicados mediante o uso de *software* apropriado (EndNoteBasic®, Thomson Reuters, USA). Todas as buscas em bases eletrônicas de dados foram realizadas no dia 18 de janeiro de 2016.

Seleção de estudos

Para a fase de investigação e extração de dados, utilizou-se © Covidence (ferramenta de revisão sistemática baseada na Web desenhada para facilitar o processo). A seleção do estudo foi realizada em fases.

Na fase 1, dois investigadores (A.G.M. e E.B.F.) examinaram de forma independente os títulos e resumos de estudos potencialmente relevantes e artigos selecionados que pareciam cumprir os critérios de inclusão, baseados em seus resumos. Na fase 2, os mesmos revisores leram o texto completo de todos os artigos selecionados de forma independente e excluíram os estudos que não cumpriam os critérios de inclusão. Qualquer discordância, seja na primeira ou na segunda fase, foi resolvida através de discussão e concordância entre os dois. No caso de não conseguir alcançar um consenso, um terceiro autor (P.E.D.R.) foi envolvido para tomar uma decisão final. Os estudos que foram excluídos depois da avaliação do texto completo e os motivos da exclusão estão listados na Figura 1.

Processo de coleta de dados e itens

Dois investigadores (A.G.M. e E.B.F.) coletaram os dados dos artigos de forma independente: características do estudo (autor(es), ano de publicação, cenário, objetivos, métodos), características da população (tamanho da amostra, idade, área irradiada), características da intervenção (grupos, período de seguimento, resultados primários, critérios de avaliação da radiodermatite e análise estatística) e características dos resultados (principais resultados). O terceiro autor (P.E.D.R.) cruzou toda a informação coletada para tomar uma decisão final. Em caso de incompletude dos dados exigidos, tentou-se contatar os autores para recuperar qualquer informação pertinente que estivesse faltando.

Risco de viés de estudos individuais

Para avaliar o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos, aplicou-se a ferramenta *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*⁽¹³⁾, incluindo juízos sobre a geração da sequência, a ocultação da atribuição, o cegamento dos participantes, a equipe e os avaliadores dos resultados, dados de resultados incompletos, desfecho seletivo e outras fontes de viés. O risco de viés foi avaliado como baixo, alto ou incerto. Dois pesquisadores realizaram este processo de forma independente (A.G.M. e E.B.F.). As discordâncias entre os dois revisores foram resolvidas por um terceiro pesquisador (P.E.D.R.).

Sumário das medidas

O resultado primário foi o desenvolvimento de diferentes graus de radiodermatite ou a redução da intensidade/grau da reação. Outras medidas consideradas nesta revisão foram o índice de risco (IR) ou diferenças de risco para resultados dicotômicos.

Síntese dos resultados

A combinação geral de dados dos estudos incluídos se realizou através de síntese descritiva. Foi planejado o agrupamento estatístico dos dados com o uso de meta-análise quando os ensaios foram considerados combináveis e relativamente homogêneos em relação ao desenho, as intervenções e os resultados. A heterogeneidade dentro dos estudos foi avaliada com relação às características clínicas (diferenças nos participantes, tipo de controle e resultados), metodológicas (desenho e risco de viés) e estatísticas (efeito dos estudos). Um valor de 0 a 40% foi considerado como de consistência não importante, entre 30 e 60% de heterogeneidade moderada, enquanto 50 a 90% foi considerado como representando substancial heterogeneidade⁽¹³⁾.

Foi utilizado o *The Cochrane Collaboration's Review Manager 5*® (RevMan 5) para resumir os resultados pelo modelo de Mantel-Haenszel. Os resultados foram apresentados com intervalos de confiança de 95% (IC de 95%).

Risco de viés nos estudos

A qualidade da evidência e a classificação da força das recomendações avaliam-se através dos *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Os critérios para esta avaliação foram o desenho do estudo, o risco de viés, a inconsistência, a incerteza sobre se a evidência é direta, a imprecisão e outras considerações. A qualidade da evidência deve caracterizar-se como alta, moderada, baixa ou muito baixa⁽¹⁵⁾. Não se construiu um gráfico de funil para avaliar a possibilidade de viés de publicação devido aos poucos ensaios encontrados por subgrupos de meta-análise.

Resultados

Seleção dos Estudos

Na fase 1 da seleção dos estudos, foram identificadas 195 citações em cinco bases de dados eletrônicas. Depois de serem retirados os artigos duplicados, permaneceram 138 citações. Não foram acrescentadas referências da literatura cinzenta. Após uma revisão exaustiva dos títulos e resumos, foram

excluídas 126 referências. A busca manual a partir das listas de referência dos estudos identificados não proporcionou nenhum estudo adicional. Portanto, mantiveram-se 12 artigos para a seleção de texto completo (fase 2). Esse processo levou à exclusão de cinco estudos (Figura 1). No total, foram selecionados sete artigos (16-22) para a extração de dados e síntese qualitativa (Figura 2). A Figura 1 (fluxograma) detalha o processo de identificação, inclusão e exclusão de estudos, inclusive os motivos.

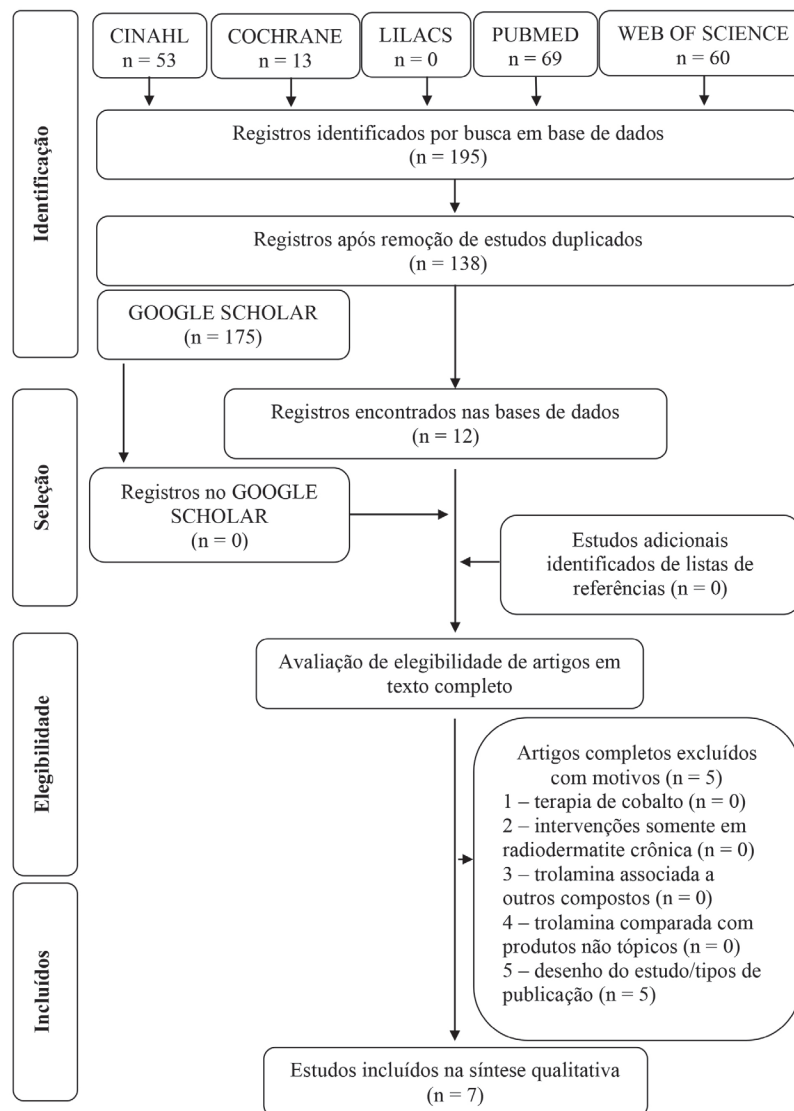


Figura 1 – Fluxograma da busca na literatura e processo de seleção. Brasília, DF, Brasil, 2016

Características dos estudos

Os estudos foram publicados em inglês^(16-19,21-22) e francês⁽²⁰⁾, de 2000 a 2012.

Dois estudos incluíram pacientes submetidos a quimioterapia concomitante^(19,22). A radioterapia radical foi relatada em cinco estudos^(16-18,20-21). O uso de tamoxifeno foi descrito em um único estudo entre aqueles que incluíam pacientes com câncer de mama⁽¹⁷⁾.

Dois estudos^(19,22) incluíram somente pacientes com câncer de cabeça e pescoço, e quatro estudos^(16-18,21) incluíram pacientes com câncer de mama na amostra.

Apenas um⁽²⁰⁾ dos estudos selecionados incluiu uma amostra heterogênea de pacientes com diferentes tipos de câncer e áreas irradiadas: câncer de mama e cabeça e pescoço.

Todos os estudos avaliaram a trolamina como intervenção para prevenir a radiodermatite e apenas um avaliou a trolamina como tratamento⁽¹⁹⁾. Os controles tópicos foram o cuidado usual / institucional^(16,19,22), calêndula⁽¹⁸⁾, gel termal aquoso⁽²⁰⁾, placebo, Aquaphor[®], RadiaCare[™] (21), Lipiderm e nenhuma intervenção⁽¹⁷⁾.

Na Tabela 1 estão resumidas as características descritivas dos estudos.

Tabela 1 – Sumário de características descritivas dos artigos incluídos (n=7). Brasília, DF, Brasil, 2016

| Ano, País | Características dos estudos | | | Características da população | | | Características da intervenção | | | Características dos resultados | |
|-------------------------------------|---|---------------------------|--------------------|--|---------------------------------|--------------------|--|--|--|--------------------------------|--|
| | Objetivo | Total n Área Irradiada | Idade média (anos) | Intervenção (n) | Controle (n) | Seguimento (meses) | Resultados primários | Critérios RD* | Resultados principais | | |
| 2012 ⁽²²⁾ Egito | Comparar trolamina com cuidado habitual para pacientes com câncer de cabeça e pescoço em radioterapia com quimioterapia concomitante | 30 Cabeça e pescoço | 54.5 | Emulsão trolamina (15) | Cuidado usual (15) | 16 | Desenvolvimento de reação leve (graus 1 e 2), e RD* de grau superior | RTOG† Critérios de Toxicidade Aguda de Radiação | Grau 1-2 BT†: 80% (12/15) BC§: 46.6% (7/15) P< 0.01 Grau 3 BT†: 20% (3) BC§: 53.4% (8) P<0.01 | | |
| 2006 ⁽¹⁹⁾ Canadá | Comparar emulsão de trolamina como agente profilático e agente de intervenção, com preferência institucional declarada na redução da incidência de RD* de grau superior | 494 Cabeça e pescoço | 59.0 | Emulsão trolamina Prevenção (163) Tratamento (172) | Preferência institucional (159) | 19 | Redução RD* grau 2 ou superior | NCI/CTC ^{II} versão 2.0 ONST [†] - sistema de pontuação de toxicidade | Grau 0** BT†: 3% (5/163) BC§: 1% (2/159) Grau 1 BT†: 18% (30/163) BC§: 20% (31/159) Grau 2 BT†: 54% (88/163) BC§: 57% (90/159) Grau 3 BT†: 21% (35/163) BC§: 20% (31/159) Grau 4 BT†: 3% (5/163) BC§: 3% (5/159) P = 0.82 | | |
| 2001 ⁽¹⁷⁾ Israel | Avaliar a eficácia de Biafine e Lipiderm na prevenção de RD* | 75 Mama | 69 | Biafine (25) | Lipiderm (24) Controle (25) | - | Incidência de RD* | RTOG† | Grau 3-4 reação†† BT†: 25% (6/25) Lipiderm: 23% (5/24) Controle: 25% (6/25) P = 0.98 | | |
| 2000 ⁽¹⁶⁾ Estados Unidos | Comparar a Biafine ao melhor cuidado de apoio na prevenção de RD* | 140 Mama | 61 | Trolamina (66) | Melhores cuidados de apoio (74) | 4 | Prevenção ou redução de RD* - Tempo até o desenvolvimento de grau 2 ou alta toxicidade cutânea | RTOG† | Grau 0 BT†: 9% (6/66) BC§: 7% (5/74) Grau 1 BT†: 50% (33/66) BC§: 58% (43/74) Grau 2 BT†: 41% (27/66) BC§: 32% (24/74) Grau 3 BT†: 0% (0/66) BC§: 3% (2/74) | | |

(continua...)

Tabela 1 - continuação

| Ano, País | Características dos estudos | | Características da população | | | | Características da intervenção | | | Características dos resultados | |
|-------------------------------------|---|--------------------------|------------------------------|---|---------------------------|---|--------------------------------|--|---------------------------|--|--|
| | Objetivo | Área Irradiada | Total n | Idade média (anos) | Intervenção (n) | Controle (n) | Seguimento (meses) | Resultados primários | Critérios RD* | Resultados principais | |
| 2010 ⁽²¹⁾ Estados Unidos | Avaliar três produtos para o cuidado da pele de uso comum para melhores sob radioterapia tradicional das mamas contra um placebo | 208 Mama | | Placebo 55,8 Aquaphor® 54,8 Biafine® RE 56 RadiaCare™ 55,6 | Trolamina (Biafine®) (53) | Placebo (49) Aquaphor® (53) RadiaCare™ (53) | 48 | Prevenção ou redução de RD* | RTOG† | Grau 2 a 4†† BT‡: 90% (47,7/53) Placebo: 80% (39,2/49) Aquaphor®: 80% (42,4/53) RadiaCare™: 72% (38,16/53) | |
| 2004 ⁽¹⁸⁾ França | Avaliar a eficácia de calêndula para prevenção de radiodermatite aguda grau 2 ou superior durante radioterapia pós-operatória de câncer de mama em comparação com trolamina | 254 Mama | | Calêndula 56,5 Trolamina 55,1 | Trolamina (128) | Calêndula (126) | 20 | Ocorrência de RD* aguda grau 2 ou superior | RTOG† | Grau 2 a 3 BT‡: 63% (95% IC ^{95%} : 59 a 68) BC§: 41% (95% IC ^{95%} : 37 a 46) P < 0,001 | |
| 2008 ⁽²⁰⁾ França | Avaliar a eficácia e tolerância Avène Thermal Spring Water anti burning gel versus creme de trolamina na prevenção de RD* | 69 Cabeça e pescoço Mama | 57,9 | | Creme trolamina (34) | Avène Thermal Spring Water anti burning gel (35) | - | Tempo até aparecimento dos primeiros sinais de RD* | National Cancer Institute | Grau 0 BT‡: 24,1% (7/29) BC§: 23,3% (7/30) Grau 1 BT‡: 34,5% (10/29) BC§: 46,7% (14/30) Grau 2 BT‡: 34,5% (10/29) BC§: 26,7% (8/30) P = 0,347 | |

*RD: Radiodermatite; †RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; ‡BT: Braço Trolamina; §BC: Braço Controle; ||NCI/CTC: National Cancer Institute/Critérios de Toxicidade Comuns; ¶ONS: Oncology Nursing Society; Grupo de prevenção; ††Impressão do enfermeiro; ‡‡Dados calculados pelos autores da revisão; §§IC: Intervalo de Confiança.

Risco de viés individual dos estudos

O risco de viés foi avaliado individualmente em todos os estudos incluídos. Um ensaio clínico randomizado foi classificado com baixo risco de viés nas seis áreas avaliadas (21) (Figura 2). Quatro estudos (16, 19, 20, 22) mostraram risco incerto de viés de seleção devido à má descrição da estratégia de randomização. Um dos estudos (17) apresentou alto risco de viés devido à descrição aleatória da inclusão consecutiva dos participantes nos grupos de intervenção. O domínio

“relatos seletivos” mostrou predominantemente baixo risco de viés na avaliação dos estudos (100%).

Quatro estudos foram classificados com alto risco de viés porque continham um ou mais domínios comprometidos^(16-17,19-20). Dois estudos foram classificados com risco incerto de viés^(18,22). Um recebeu classificação positiva de viés, com menor risco de viés em 91% dos domínios avaliados⁽¹⁸⁾. Apenas um estudo apresentou baixo risco de viés em todos os domínios avaliados⁽²¹⁾, o que nos permitiu classificar os resultados do estudo como de maior confiança.

| | Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Ocultamento de atribuição (viés de seleção) | Cegamento de participantes e equipe (viés de desempenho) | Cegamento de avaliação de resultado (viés de detecção) | Resultados incompletos (viés de desgaste) | Relato seletivo (viés de relato) | Outro viés |
|----------------------|--|---|--|--|---|----------------------------------|------------|
| Abbas et al. 2012 | ? | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Elliott et al. 2006 | ? | ? | - | - | ? | + | ? |
| Fenig et al. 2001 | - | - | ? | ? | + | + | ? |
| Fisher et al. 2000 | ? | ? | - | - | + | + | ? |
| Gosselin et al. 2010 | + | + | + | + | + | + | + |
| Pommier et al. 2004 | + | + | + | + | ? | + | + |
| Ribet et al. 2008 | ? | ? | ? | - | ? | + | ? |

Figura 2 – Avaliação de risco de viés para estudos individuais. Brasília, DF, Brasil, 2016.

Resultados de estudos individuais

Os estudos utilizaram trolamina para prevenir ou tratar a radiodermatite e informaram resultados diferentes para todos os sete artigos. As características e os resultados dos estudos incluídos foram listados na Tabela 1.

Síntese dos resultados

Com relação às escalas de classificação, cinco estudos utilizaram exclusivamente a escala RTOG

(71,4%)^(16-18,21-22), um utilizou apenas NCI-CTC (14,1%)⁽²⁰⁾ e um estudo utilizou as escalas NCI-CTC e ONS para avaliação das radiodermatites dos pacientes⁽¹⁹⁾.

Os estudos foram agrupados em subgrupos de acordo com a graduação da radiodermatite^(16,18-22). Em geral, os resultados da meta-análise de efeitos aleatórios demonstram que não existe diferença entre o uso da trolamina e os controles avaliados para prevenir a radiodermatite (IR 1,02, IC de 95%: 0,92-1,14, I² = 49%) (Figura 3).

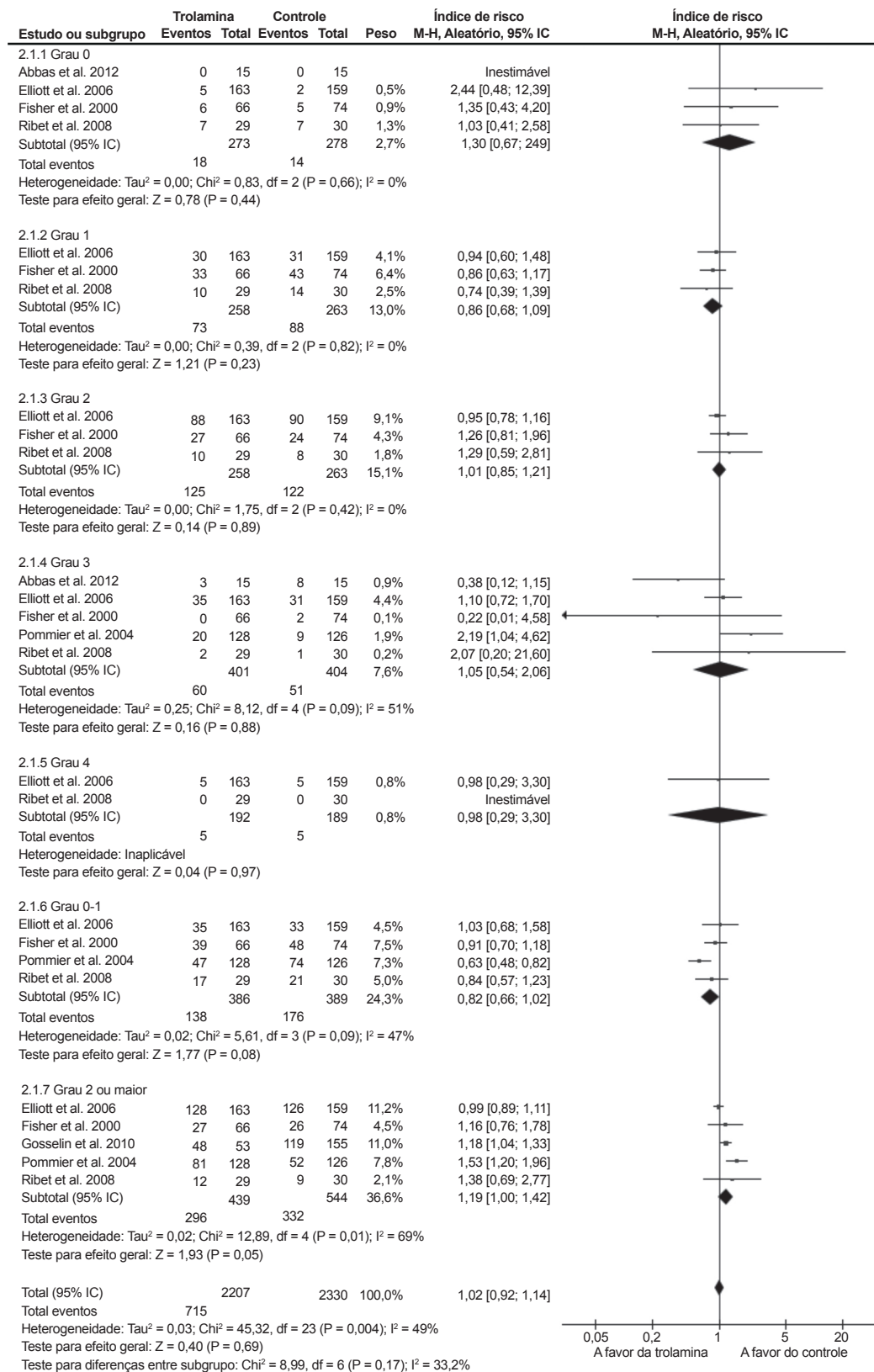


Figura 3 – Gráfico de floresta de trolamina vs. controles de acordo com o grau de radiodermatite

Risco de viés entre os estudos

A qualidade da evidência dos resultados avaliados pelo sistema GRADE foi avaliada como muito baixa (Figura 4), o que sugere confiança muito baixa no efeito estimado

dos resultados avaliados. Significa que é provável que o efeito real seja substancialmente diferente da estimativa do efeito. As limitações importantes nos estudos e a inconsistência foram os principais responsáveis pela baixa qualidade da evidência dos estudos avaliados.

| Avaliação de qualidade | | | | | | | Qualidade | Importância |
|--|----------------------|---------------|----------------|-----------------------------------|------------|----------------------|-------------|-------------|
| # de estudos | Desenho do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Incerteza se a evidência é direta | Imprecisão | Outras considerações | | |
| Incidência de reação moderada/severa (grau 2 ou superior) (avaliada com: <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> - RTOG) | | | | | | | | |
| 5 | ensaios randomizados | grave* | grave† | não grave | não grave | nenhuma | ⊕⊕○○ LOW | CRÍTICA |
| Incidência de nenhuma reação ou reação leve (grau 0 e 1) (avaliada com: <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> - RTOG) | | | | | | | | |
| 4 | ensaios randomizados | grave* | grave† | não grave | não grave | nenhuma | ⊕⊕○○ LOW | CRÍTICA |

*Dois estudos sem amostra cegada, indicando que a ausência de cegamento pode trazer viés. A geração da sequência aleatória em três estudos não está clara; †I²=69%; ‡I²=47%.

Figura 4 – Avaliação GRADE. Brasília, DF, Brasil, 2016

Discussão

Esta revisão incluiu sete estudos que avaliam a trolamina para prevenir ou tratar a radiodermatite. Em quatro estudos^(17-19,21) não se demonstrou nenhum benefício do uso de trolamina para prevenir a dermatite por radiação, e em dois estudos^(16,20) não houve diferenças para prevenir a radiodermatite entre a trolamina e os controles avaliados. Apenas um estudo⁽²²⁾ mostrou como satisfatória a utilização da trolamina na prevenção da radiodermatite, mas seus resultados mostraram benefício somente para a radiodermatite grau 3.

A trolamina tem sido considerada como um agente de boa tolerância e capacidade para hidratar a pele e reduzir o desconforto local, apesar de que não foi demonstrado que a trolamina seja um radioprotetor tópico⁽⁹⁾. Alguns controles apresentaram uma eficácia superior ou similar à trolamina⁽¹⁶⁻²¹⁾. De acordo com a meta-análise, não há diferença entre a trolamina e os controles na prevenção da radiodermatite^(16,18-22).

A umidade da pele e as reações cutâneas da radioterapia poderiam ser influenciadas pelo número de aplicações da intervenção ao longo do dia. Alguns estudos instruíram os pacientes a aplicar a intervenção três vezes ao dia^(16,19,22) ou duas vezes ao dia^(17,21) ou cinco vezes ao dia⁽²⁰⁾. Apenas um estudo⁽¹⁸⁾ permitiu que os pacientes aplicassem a intervenção duas vezes ao dia ou mais de acordo com a frequência da radiodermatite e a dor. Nenhum desses estudos descreveu uma relação entre a frequência de aplicação das intervenções, controles e da umidade da pele. Um dos estudos⁽¹⁷⁾ solicitou aos pacientes que iniciassem a aplicação do produto 10 dias antes do início da radioterapia, mas não contribuiu para a prevenção da radiodermatite.

A quantidade do produto em cada aplicação não foi medida por estudos, exceto em um dos estudos⁽¹⁸⁾, em que o número médio total de tubos foi 1,62 vezes mais usado no grupo de trolamina que no grupo de calêndula.

O uso da trolamina foi considerada pelos pacientes mais satisfatória que os controles em comparação com a calêndula⁽¹⁸⁾ e Aquaphor® e RadiaCare™⁽²¹⁾.

Alguns estudos demonstraram que a quimioterapia e o tamoxifeno aumentaram a intensidade das reações cutâneas em pacientes submetidos à radioterapia⁽²³⁻²⁶⁾. Dois estudos utilizaram quimio e radioterapia^(19,22) e, em um estudo, utilizo o tamoxifeno concomitante com radioterapia em pacientes com câncer de mama⁽¹⁷⁾, mas esses estudos não observaram diferenças significativas nas reações cutâneas entre os grupos que usavam trolamina ou controles.

Apenas um estudo avaliou a eficácia da trolamina para tratar a radiodermatite e não considerou a eficácia da trolamina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço⁽¹⁹⁾. É importante que outros estudos avaliem a trolamina para tratar a radiodermatite grau 1 e grau 2, já que esses graus exigem produtos com ação hidratante e anti-inflamatório. Um dos estudos⁽²²⁾ considerou que a trolamina impede o grau 3 de radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, apesar dessa conclusão estar baseada apenas em pacientes que não desenvolveram grau 3 de radiodermatite. Importante destacar que os níveis máximos de radiodermatite se desenvolvem de acordo com fatores extrínsecos (dose total, fracionamento, energia de radiação, volume das regiões tratadas, duração do tratamento, aplicação de reforço e local de tratamento) e fatores intrínsecos (idade, condições de comorbidade, fototipo da pele e predisposição genética)⁽²⁷⁾.

Conclusão

Com base nos estudos incluídos nesta revisão, a trolamina não pode ser considerada um produto padrão para prevenção ou tratamento da radiodermatite em pacientes com câncer de mama e cabeça e pescoço. Para avaliar a ação hidratante e anti-inflamatória, são necessários estudos clínicos bem estruturados que utilizam a trolamina de forma terapêutica.

Referencias

1. Cui Z, Xin M, Yin H, Zhang J, Han F. Topical use of olive oil preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in nasopharyngeal carcinoma

- patients. *Int J Clin Exp Med*. [Internet] 2015 [cited June 14 2016];8(7),11000–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565279/>.
2. Häfner MF, Fetzner L, Hassel JC, Debus J, Potthoff K. Prophylaxis of Acute Radiation Dermatitis with an Innovative FDA-Approved Two-Step Skin Care System in a Patient with Head and Neck Cancer Undergoing a Platin-Based Radiochemotherapy: A Case Report and Review of the Literature. *Dermatology*. 2013;227: 171–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000353974>
 3. Fernández-Castro M, Martín-Gil B. Effectiveness of topical therapies in patients with breast cancer that experience radiodermatitis. A systematic review. *Enferm Clin*. 2015;25(6):327–43. doi: 10.1016/j.enfcli.2015.06.003
 4. McQuestion M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy: Clinical Update. *Semin Oncol Nurs*. 2011;27(2):e1–e17. doi: 10.1016/j.soncn.2011.02.009
 5. González-Sanchís A, Vicedo-González A, Brualla-González L, Gordo-Partearroyo JC, Iñigo-Valdenebro R, Sánchez-Carazo J, et al. Looking for complementary alternatives to CTCAE for skin toxicity in radiotherapy: quantitative determinations. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(10):892–7. doi: 10.1007/s12094-014-1163-0
 6. O'Donovan A, Coleman M, Harris R, Herst P. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin toxicity: a survey of practice across Europe and the USA. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24(3):425–35. doi: 10.1111/ecc.12213
 7. 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
 8. Manas A, Santolaya M, Ciapa VM, Belinchón B, Tully F. Topical R1 and R2 Prophylactic Treatment of Acute Radiation Dermatitis in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Breast Cancer Patients Treated With Chemoradiotherapy. *Eplasty*. [Internet] 2015 [cited June 14 2016];15, e25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485614/>
 9. Del Rosso JQ, Bikowski J. Trolamine-containing topical emulsion: clinical applications in dermatology. *Cutis*. 2008;81(3):209–14.
 10. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, Stacey E, Mitera G, Breen D, et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol*. [Internet] 2010 [cited June 14 2016];17(4):94–112. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913836/>
 11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. [Internet] 2009 [cited June 14 2016];151(4):264–9. Available from: <http://annals.org/aim/article/744664/preferred-reporting-items-systematic-reviews-meta-analyses-prisma-statement>
 12. PROPERO. International Prospective Register of Systematic Reviews Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016032805.
 13. Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from: www.cochrane-handbook.org.
 14. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
 15. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from: www.guidelinedevelopment.org/handbook.
 16. Fisher J, Scott C, Stevens R, Marconi B, Champion L, Freedman GM, et al. Randomized phase III study comparing best supportive care to biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation therapy oncology group (RTOG) 97-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(5):1307–10. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00782-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00782-3)
 17. Fenig E, Brenner B, Katz A. Topical Biafine and Lipiderm for the prevention of radiation dermatitis: a randomized prospective trial. *Oncol Rep*. 2001;8(2):305–9. doi: <http://dx.doi.org/10.3892/or.8.2.305>
 18. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1447–53. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.07.063>
 19. Elliott EA, Wright JR, Swann RS, Nguyen-Tân F, Takita C, Bucci MK, 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. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2092–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.9148>
 20. Ribet V, Salas S, Levecq JM, Bastit L, Alfonsi M, De Rauglaudre G, et al. Interest of a sterilised anti-burning gel in radiation dermatitis: results of a comparative study. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2008;1:5–10. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638\(08\)70091-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(08)70091-7).

21. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1188/10.ONF.619-626>
22. Abbas H, Bensadoun RJ. Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Support Care Cancer*. 2012;20(1):185–90. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1110-3>
23. Giro C, Berger B, Bölke E, Ciernik IF, Duprez F, Locati L, 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. *Radiother Oncol*. 2009;90(2):166-71. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.09.007>
24. Merlano M, Russi E, Benasso M, Corvò R, Colantonio I, Vigna-Taglianti R, et al. Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: a phase II clinical study. *Ann Oncol*. 2011;22(3):712-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq412>
25. Studer G, Brown M, Salgueiro EB, Schmückle H, Romancuk N, Winkler G, et al. Grade 3/4 dermatitis in head and neck cancer patients treated with concurrent cetuximab and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(1):110-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.05.018>
26. De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, Remouchamps V, van Greveling A, Gilsoul M, et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer*. 2014;14:711. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-14-711>
27. Franco P, Potenza I, Moretto F, Segantin M, Grosso M, Lombardo A, 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. *Radiat Oncol*. 2014;9:297. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-014-0297-0>

Recebido: 8.2.2017

Aceito: 27.5.2017

Correspondência:
Paula Elaine Diniz dos Reis
Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde
Campus Universitário Darcy Ribeiro
Asa Norte
CEP: 70910-900, Brasília, DF, Brasil
E-mail: pauladiniz@unb.br

Copyright © 2017 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.