

Aplicación tópica de crema con nanopartículas con vitamina E para prevenir radiodermatitis en cáncer de mama: protocolo de ensayo clínico

Sinopsis: **Objetivo:** Poco se conoce sobre la eficacia de productos para la prevención de radiodermatitis, que afecta al 90–95% de las mujeres con cáncer de mama. El uso de antioxidantes es promisorio, sin embargo, poco estudiado. Los autores desarrollaron un protocolo de ensayo clínico para evaluar el efecto potencial de la aplicación de crema con nanopartículas con vitamina E para prevenir radiodermatitis aguda en mujeres con cáncer de mama. **Método:** El protocolo sugiere que 108 mujeres adultas con cáncer de mama, que estén recibiendo radioterapia, sean incluidas en este ensayo clínico, controlado, aleatorizado y triple ciego, en un hospital oncológico. Se prevé la distribución de pacientes en tres grupos de 36 personas: el grupo A recibirá una crema con nanopartículas lipídicas con vitamina E, el grupo B obtendrá una crema sin nanopartículas ni vitamina E, y el grupo C usará una crema con nanopartículas sin vitamina E. Los resultados primarios evaluarán la incidencia, el grado y el tiempo de surgimiento de la radiodermatitis. Los resultados secundarios se centrarán en la calidad de vida, los síntomas y la temperatura local. Las pacientes serán evaluadas tres veces por semana, desde el inicio de la radioterapia hasta dos semanas después de la última sesión. El presente proyecto fue aprobado por el comité de ética en investigación de las instituciones involucradas. **Conflicto de interés:** Ninguno.

radiodermatitis • cáncer de mama • nanopartículas • vitamina E • protocolo

Clinical protocol for the topical use of a cream with nanoparticles and vitamin E to prevent radiodermatitis in patients with breast cancer

Abstract: **Objective:** Little is known about the efficacy of products that aim to prevent radiodermatitis, which affects between 90–95% of women with breast cancer. The use of antioxidants is promising, however, there is a lack of evidence on their effectiveness. Here, the authors present a clinical trial protocol to evaluate the potential effects of applying a nanoparticle cream with vitamin E to prevent radiodermatitis in patients with breast cancer. **Method:** The protocol recommends that 108 women with breast cancer, who are receiving radiotherapy, be included in a triple-blinded, randomised, controlled study in an oncology hospital. Patients will be divided in three groups of 36 people each: group A will receive a cream with lipid nanoparticles and vitamin E, group B will obtain a cream without nanoparticles or vitamin E, and group C will receive a cream with nanoparticles without vitamin E. The primary endpoints will evaluate the incidence, degree and time of onset of radiodermatitis. The secondary endpoints will focus on quality of life, symptoms and local temperature. Patients will be assessed three times a week, from the start of their radiotherapy treatment to two weeks after the last session. This protocol was approved by the research ethics committee of the institutions involved. **Conflict of interest:** None.

radiodermatitis • breast cancer • nanoparticles • vitamin E • protocol

***Fernanda Mateus Queiróz Schmidt**,¹ Enfermera, estomaterapeuta, MSc, PhD, profesora doctora; **Carol V. Serna González**,² Enfermera, estomaterapeuta, MSc, estudiante de PhD; **Rodrigo Calixto Mattar**,³ Médico radioterapeuta; **Luciana Biagini Lopes**,⁴ Farmaceuta, MSc, PhD, profesora asociada; **Marinilce Fagundes dos Santos**,⁵ Odontóloga, MSc, PhD, profesora titular; **Vera L.C. de Gouveia Santos**,⁶ Enfermera, estomaterapeuta, MSc, PhD, profesora titular. ***Correspondencia:** fernanda.schmidt@ifsuldeminas.edu.br
1 Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais (IFSULDEMINAS), Passos, Minas Gerais, Brasil. **2** Programa de Pós-graduação em Enfermagem em la Salud del Adulto (PROESA), Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil. **3** Hospital Regional de Câncer, Santa Casa de Misericórdia de Passos, Minas Gerais, Brasil. **4** Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil. **5** Departamento de Biología Celular y del desarrollo, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil. **6** Departamento de Enfermería Médico-quirúrgica, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil.

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en la población femenina mundial.¹ En Brasil, el riesgo de desarrollarlo es de 56.3 casos por cada 100.000 mujeres.² Una de las modalidades de tratamiento es la radioterapia, ya que hasta 60% de los pacientes con cáncer serán sometidos a este tratamiento en algún momento.^{3–5}

La radioterapia se caracteriza por el uso de la radiación ionizante para afectar el medio en el que incide. Actúa sobre el ADN de las células, impidiendo que se multipliquen e induciendo su muerte por apoptosis.^{6–8} En el caso del cáncer de mama, es utilizada como

tratamiento adyuvante después de la mastectomía radical, para mejorar las tasas de recidiva localizada y la sobrevida (esto es, el tiempo de vida libre de la enfermedad que la paciente tendrá después del tratamiento) global.⁹

Aproximadamente, entre 90–95% de las pacientes tratadas con radioterapia externa (teleterapia) desarrollan algún grado de radiodermatitis.^{3,10} Esta reacción cutánea está caracterizada por inflamación aguda y descamación húmeda y seca, que provoca la pérdida de la epidermis y, en casos graves, la dermis.⁵

Por su rápida renovación celular, la piel es considerada un órgano radiosensible.¹¹ Cuando las células de la piel son estimuladas por la radiación ionizante, las moléculas de agua se destruyen (hidrólisis) y producen especies reactivas de oxígeno con estrés oxidativo tisular secundario. Esto, a su vez, provoca la destrucción de las membranas y el ADN celular, y puede generar inflamación aguda.⁵

Tales lesiones afectan la calidad de vida de la mujer, ya que producen hipersensibilidad local, dolor, ardor y prurito, lo cual complica el proceso de vestirse y cuidar de uno mismo, y puede contribuir al aumento del costo del tratamiento global del cáncer.^{11,12} Las mujeres con radiodermatitis tienen mayor riesgo de abandonar el tratamiento radioterápico o de tener que suspenderlo por indicación médica, lo cual compromete el control local del tumor.^{3,11,13}

A pesar de las investigaciones realizadas para prevenir estas lesiones, existe poca evidencia en la literatura, y la práctica clínica está normalmente basada en la tradición u opinión de expertos.^{5,9,14–17} La indicación de un producto hidratante tópico en conjunto con las medidas de cuidado de la piel irradiada es recomendada, aunque no existe consenso en la literatura acerca de su eficacia.^{4,17} Según una revisión sistemática de la literatura, productos como los corticoides tópicos fallan en demostrar su efectividad en la prevención prospectivamente.^{5,9,18} Por lo tanto, es necesario generar más evidencia para confirmar o refutar estas recomendaciones.

En correspondencia con la fisiopatología de la lesión y el estrés oxidativo presente, los tratamientos antioxidantes son una alternativa promisoriosa para la

prevención de la radiodermatitis. Su objetivo es complementar los mecanismos de defensa moleculares locales y contrarrestar sus efectos.^{19–25} Entre ellos, la literatura destaca la vitamina E, que actúa como cofactor de un complejo enzimático antioxidante que protege las células de la piel.^{22,26}

La nanotecnología sirve como vehículo de compuestos activos para el aumento de su penetración en las capas de la piel y la disponibilidad de mayor concentración para una mayor eficacia.^{18,27–33} Sin embargo, pocos estudios clínicos han explorado el encapsulamiento de vitamina E en nanopartículas para prevenir la radiodermatitis, lo que demuestra la necesidad de nueva evidencia.¹⁶

Objetivo

El objetivo general de este protocolo de ensayo clínico será evaluar el efecto potencial de la aplicación de crema con nanopartículas lipídicas con vitamina E (concentración 2%) para prevenir la radiodermatitis aguda en mujeres con cáncer de mama. Los autores partirán de la siguiente hipótesis: las pacientes sometidas a teleterapia que sigan los cuidados estándar para prevenir la radiodermatitis y realicen la aplicación tópica de una crema con nanopartículas lipídicas con vitamina E en la concentración final de 2% presentarán menor incidencia y grado de radiodermatitis, y/o tardanza en el surgimiento de reacción cutánea a la radiación ionizante, en comparación con las pacientes que, además de seguir los cuidados estándar, apliquen una crema con nanopartículas lipídicas vacías (sin vitamina E) o crema sin nanopartículas lipídicas y sin vitamina E.

Específicamente, los autores esperan poder identificar y comparar incidencia con grados de severidad de la radiodermatitis en los tres diferentes tratamientos, en la muestra total y estratificada por número de sesiones de radioterapia; evaluar y comparar el tiempo para el surgimiento de cada grado de reacción cutánea; identificar la frecuencia y localización de las características específicas de las radiodermatitis; estudiar la calidad de vida relacionada con la salud percibida por las pacientes al inicio y al término de la radioterapia; evaluar y comparar los síntomas locales relatados por las

pacientes durante el tratamiento radioterápico, y verificar y comparar la temperatura de las mamas irradiadas y de las mamas contralaterales durante la radioterapia, en los tres grupos de estudio.

Método

Diseño del estudio

Los autores desarrollarán un ensayo clínico de prevención, randomizado, controlado, paralelo, prospectivo, triple ciego y con tres brazos, registrado en el Registro Brasileiro de Ensayos Clínicos (REBEC), no. RBR-784F3Y; número universal de ensayo (UTN) U1111-1201-5923. El mismo seguirá las directrices y recomendaciones internacionales de Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) para este tipo de estudios.³⁴⁻³⁶

Las pacientes serán distribuidas en tres grupos:

- Grupo A (intervención): este grupo recibirá la aplicación tópica de crema con nanopartículas con vitamina E (concentración 2%)
- Grupo B (control 1): este grupo usará crema con nanopartículas sin vitamina E
- Grupo C (control 2): este grupo aplicará la crema base, sin nanopartículas ni vitamina E.

La composición y función de la crema base a ser utilizada en los tres tipos de tratamientos está descrita en el Cuadro 1. Será una crema con formulación básica, que sólo ofrecerá hidratación a la piel, y servirá de intervención estándar para todos los grupos.

El principio activo, las nanopartículas con vitamina E, es fabricado en Brasil y será adquirido comercialmente, según la accesibilidad, seguridad y calidad comprobada previamente por la empresa fabricante, que tendrá que estar debidamente registrada en el sistema vigilancia sanitaria nacional de Brasil. Esta materia prima se agregará a la crema base en la farmacia de manipulación habilitada para tal finalidad.

Las nanopartículas previstas para este estudio son del tipo transportador lipídico nanoestructurado, dispuestas en suspensión homogénea coloidal líquida, blanca y opaca. Están compuestas por una mezcla de lípidos sólidos y líquidos, con cadenas carbonadas diferentes y

una base acuosa con uno o varios surfactantes, lo cual constituye una matriz heterogénea que permite una mayor capacidad de incorporación de principios activos^{37,38} reconocidos como una nueva generación de sistemas de entrega de medicamentos.³⁹

Además de las pruebas de caracterización y seguridad clínica ofrecidas por el fabricante de la materia prima, los investigadores del presente estudio realizaron análisis de laboratorio de caracterización de la materia prima (estabilidad del tamaño, dispersión de las nanopartículas y comportamiento reológico) para obtener un mejor conocimiento del producto. También, se realizaron pruebas de penetrabilidad cutánea y de pérdida de agua transepidérmica para lograr una mejor comprensión de los efectos biológicos in vitro y en piel de cerdo ex-vivo (datos no publicados). La conclusión fue que las cremas no generarían ningún efecto oclusivo después de ser aplicadas, lo cual asegura, en teoría, un menor riesgo de efecto bolus (es decir, de recibir una gran cantidad de radiación en un corto período de tiempo) de la radiación ionizante cuando la paciente aplica el producto antes de la radioterapia.

Resultados

Los resultados primarios evaluarán la incidencia de la radiodermatitis y su clasificación por grados, así como el tiempo necesario para el surgimiento de la primera reacción cutánea compatible con este diagnóstico. Como resultados secundarios, se evaluarán la calidad de vida, los síntomas relatados por las pacientes y la variación de la temperatura de la mama irradiada a lo largo del tratamiento (termografía).

Elegibilidad

Los criterios de inclusión serán tener más de 18 años y la piel íntegra al inicio de la radioterapia. Los criterios de exclusión, por otro lado, incluirán:

- Haber sido sometida a radioterapia previa en la misma región, o a una mastectomía radical
- Recibir tratamiento de quimioterapia concomitante
- Tener una herida neoplásica maligna
- Estar embarazada

- Tener antecedentes de enfermedad del colágeno, como lupus eritematoso sistémico y/o esclerodermia
- Presentar afecciones dermatológicas, como psoriasis, pénfigo bulloso o epidermólisis ampollosa o bullosa
- Tener alteraciones inflamatorias visibles en la piel del área a ser irradiada
- Contar con antecedentes de reacción adversa a los componentes de la formulación tópica
- Utilizar antiinflamatorios orales o tópicos
- Recibir algún otro tipo de intervención para la prevención de radiodermatitis, no incluido en el protocolo estándar o experimental.

Aleatorización, cegamiento y reclutamiento

Los participantes serán distribuidos aleatoriamente en tres grupos. La randomización se hará en bloques y estará estratificada por número de sesiones de radioterapia, según el programa estadístico R 3.5.1 (R Core Team, 2018; Viena, Austria). Surgirán, así, dos listas: una para las pacientes que reciban 30 sesiones de radioterapia (grupo con refuerzo de dosis, conocido como *boost*) y otra para las pacientes que reciban 25 sesiones (grupo sin dosis de *boost*).

Las pacientes serán reclutadas en el servicio de radioterapia a través del médico radioterapeuta, que le indicará a la investigadora principal cuando haya una candidata para el estudio. La agenda de tomografías computarizadas de mama también servirá como fuente de datos de posibles pacientes: el día de la tomografía, la investigadora principal abordará a la paciente, le explicará los objetivos del estudio y la invitará a participar, dejándole en claro la posibilidad de pertenecer a cualquier grupo de los tres tratamientos disponibles. Una vez que la paciente acepte participar, se verificarán los criterios de inclusión y solicitará la firma del consentimiento informado. Luego, comenzará la primera valoración y aplicación de instrumentos, conforme al protocolo del estudio (Fig 1).

Protocolo del servicio de radioterapia

Todas las pacientes seguirán el protocolo regular de tratamiento radioterápico establecido por el Hospital Regional de Cáncer de la Santa Casa de la Misericordia

Cuadro 1. Nombre y función de cada componente de las cremas utilizadas

Componente	Función
Vaselina líquida	Emoliente
Miristato de isopropilo	Solvente, emoliente
Nipazol	Antimicótico (conservante)
Polawax	Espesante (emulsionante)
Ácido láctico	Acidificante y antipruriginoso
Nipagin	Antimicótico (conservante)
Propilenoglicol	Solvente
Agua purificada	Diluyente
Nanopartículas con vitamina E	Principio activo
Nanopartículas sin vitamina E	Principio activo

(entidad filantrópica) de la ciudad de Pasos, en el estado de Minas Gerais, Brasil, que comienza con una consulta con el médico radioterapeuta para definir tratamiento, dosis total, posición, volúmenes foco y órganos en riesgo, en conjunto con el personal técnico y profesional en física.

En el caso del presente estudio, el tratamiento consistirá en 25 sesiones, con entrega de dosis fraccionada en días hábiles (excluyendo fines de semana). Las pacientes recibirán 50 gray (Gy) de radiación ionizante fraccionado en 2 Gy por día. Aquellas pacientes sometidas previamente a cirugía de mama conservadora recibirán una dosis *boost* de 10 Gy en el lecho operatorio, durante cinco sesiones extra. En caso de compromiso linfonodal en la axila, identificado después de la retirada quirúrgica de los nódulos, las regiones de la axila y la fosa supraclavicular serán incluidas en el volumen de tejido tratado.

Antes de iniciar el tratamiento, las pacientes tendrán una consulta con enfermería, donde se explicarán las orientaciones generales y de prevención de los efectos

adversos. Cada cinco sesiones, las pacientes tendrán una consulta médica para revaloración (una vez por semana).

Intervención

Las pacientes recibirán la instrucción de aplicar la crema en el área a ser irradiada, tres veces al día, cada ocho horas aproximadamente (mañana, tarde y noche); siempre, después de la sesión de radioterapia y comenzando la noche anterior al día de inicio de la radioterapia, para evitar la aplicación de la crema justo antes de la sesión. También recibirán instrucciones para seguir el protocolo de prevención de radiodermatitis con cuidados estandarizados.

Protocolo de prevención de radiodermatitis

El protocolo estándar incluye instrucciones generales para prevenir que el área de la piel irradiada sea afectada.^{4,8}

- Utilizar agua y jabón neutro para una suave higienización de la piel irradiada
- Mantener la piel seca con uso toallas de tejido suave y sin realizar fricción
- Utilizar ropas suaves y anchas
- Proteger el área irradiada de agentes irritantes
- Utilizar accesorios para protegerse del sol como sombreros y chales.

Sugiere, además, evitar:

- Uso de desodorantes, perfumes o cosméticos
- Depilación. En caso de ser necesario, utilizar una máquina tricotomizadora (afeitadora) eléctrica
- Nadar en lagos, piscinas, mar
- Uso de bañeras con agua caliente o saunas
- Uso de cintas adhesivas y adhesivos en general
- Compresas térmicas (frías o calientes)
- Exposición solar en el área irradiada
- Uso de productos tópicos con metales (zinc o aluminio).

Seguimiento

Las pacientes serán evaluadas desde el momento de inclusión en el estudio, antes del inicio de la radioterapia, y hasta 14 días (dos semanas) después de la última sesión

(Fig 1). El seguimiento consistirá en la valoración tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes) por la investigadora principal y por el médico radioterapeuta.

En caso de que la paciente presente radiodermatitis de grado 1 o 2, el protocolo del estudio se mantendrá inalterado con la continuación de la aplicación de la crema, ya que el tratamiento estándar de estas lesiones es la aplicación de hidratantes tópicos, función ya desempeñada por la crema estudiada. En caso de que la paciente presente radiodermatitis de grado 3 o 4, la radioterapia y la aplicación de la crema podrán ser suspendidas por el médico radioterapeuta hasta que la lesión de piel mejore; el tratamiento tópico de las lesiones corresponderá a sus características, conforme con el protocolo institucional. La paciente deberá continuar aplicando la crema en las regiones irradiadas no afectadas por la lesión.

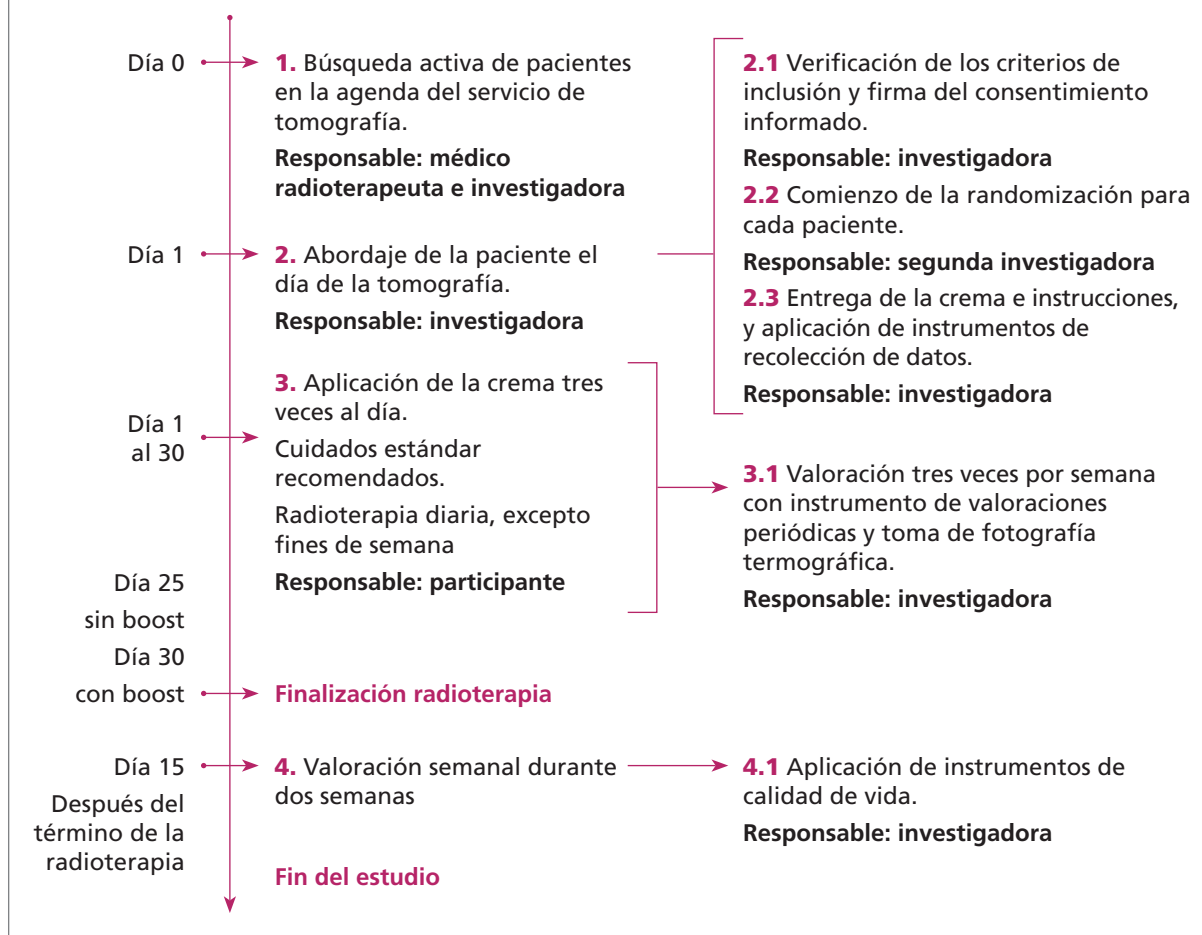
Lugar del estudio

El estudio se realizará en el servicio de radioterapia del Hospital Regional de Cáncer de la Santa Casa de la Misericordia de Passos, referencia en oncología para todos los municipios del suroccidente de Minas Gerais. El tratamiento radioterápico ofrecido será del tipo conformacional tridimensional (three-dimensional conformal radiotherapy (3D CRT)), realizado con dos aceleradores lineares Elekta con energía de fotones de 6 a 15MeV y energía de electrones de 4, 6, 8, 9, 10, 12 y 15MeV.

El servicio mencionado tiene una media de 700 pacientes sometidos a teleterapia y braquiterapia por año, que realizan 80 sesiones por día. Los tipos de tumores más tratados son de próstata (25%) y mama (17%).

Población y muestra

La población estará compuesta por mujeres con cáncer de mama sometidas a radioterapia. La muestra consistirá en 108 mujeres adultas con piel íntegra que acepten participar del estudio. Se buscará alcanzar un poder del 80% en las pruebas de hipótesis estadísticas y nivel de significancia de 5%. La ausencia de estudios publicados en la literatura con uso del principio activo estudiado en

Fig 1. Protocolo del estudio

este proyecto dificultó el cálculo de la muestra, con lo cual, se realizó un estudio piloto con 40 mujeres (datos no publicados) para servir de base para el cálculo con el uso del programa G Power 3.1.9.^{40,41}

Cegamiento

Este estudio contará con tres tipos de cegamiento: las pacientes no conocerán el tratamiento que les será asignado, así como tampoco los investigadores ni el

profesional en estadística que analizará los datos. Las listas de randomización permanecerán bajo el sigilo de una segunda investigadora radicada en una ciudad diferente a la del estudio, para garantizar que la secuencia no sea revelada ni por la investigadora principal, ni por las pacientes, antes de su inclusión en el estudio. Una vez que la paciente es incluida, la segunda investigadora comunicará virtualmente el grupo de tratamiento que le será asignado.

Adicionalmente, las cremas correspondientes a los tres diferentes tratamientos serán envasadas en tubos de plástico con las mismas características, con capacidad para almacenar 100g, sin identificación de su composición en el rótulo. Las tres cremas tendrán la misma coloración, consistencia y textura, para impedir su diferenciación. Esto se logrará a través de la participación de un profesional en farmacia, que fabricará los productos en una farmacia de manipulación habilitada y con experiencia en estudios clínicos. Para diferenciar el grupo de tratamiento al que le corresponde cada tubo, el rótulo indicará el modo de uso en tres variaciones: uso tópico (grupo A), externo (grupo B) y externo (grupo C). La farmacia será la salvaguarda de la información sobre qué tratamiento le corresponde a cada grupo.

Recolección de datos

Se usarán cuatro instrumentos, a partir de los cuales se creará una base de datos codificada en Microsoft Excel, que será verificada por un profesional de la salud no involucrado en la recolección de los datos:

- Instrumento de datos sociodemográficos y clínicos, que incluye también los detalles sobre la radioterapia
- Instrumento para el registro de las evaluaciones periódicas, que incluye la valoración física de la piel irradiada, clasificación de las reacciones agudas de piel por medio de dos escalas Radiation Therapy Oncology Group (RTOG),^{42,43} y clasificación por los Criterios de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) de National Cancer Institute⁴⁴ versión 5.0 (Cuadro 2), escala verbal numérica (EVN) de la intensidad del dolor (1-10), localización del dolor y duración; otros síntomas en los últimos dos días; grado de satisfacción con la crema (0-10), evaluado a cada 10 sesiones; complicaciones; interrupciones del tratamiento y observaciones; y lista de chequeo del cumplimiento del protocolo de investigación
- Cuestionario de valoración de la calidad de vida (Quality of Life Questionnaire, en inglés) EORTC QLQ-30,^{45,46} traducido, adaptado culturalmente y validado para el portugués brasileño⁴⁷

- Cuestionario de calidad de vida para pacientes con cáncer de mama (Quality of Life Questionnaire Breast Cancer, en inglés) EORTC QLQ-BR23,^{45,47} traducido, adaptado culturalmente y validado para el portugués brasileño.⁴⁸

Junto con lo anterior, se realizará una verificación de la temperatura local de las mamas, como parte del instrumento para evaluaciones periódicas. Esto consistirá en captar la radiación infrarroja emitida por la piel, para poder mapear los cambios de temperatura relacionados con la alteración en el flujo sanguíneo, compatible con el proceso inflamatorio presente durante el desarrollo de la radiodermatitis, responsable del eritema y ardor en la piel.⁴⁹⁻⁵¹

Esta metodología es una medición objetiva, no invasiva y segura que no interfiere con el curso espontáneo del tratamiento de las pacientes. Se usará una cámara Seek Thermal Reveal Pro (Seek Thermal, Santa Barbara, California, Estados Unidos) para la captura de imágenes termográficas tres veces por semana de las regiones frontal, lateral e inframamaria, siempre en el mismo horario. Antes de la toma de la fotografía, las pacientes permanecerán 15 minutos en el consultorio con control de temperatura ambiente.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas serán descritas por medio de medidas de tendencia central (media o mediana) y escala (desviación estándar rango intercuartil), según la distribución de los datos. Las variables categóricas, en tanto, serán descritas por frecuencia absoluta y relativa. La comparación de las variables cuantitativas entre los grupos se realizará con la prueba de hipótesis ANOVA o Kruskal-Wallis, y prueba exacta de Fisher o chi-cuadrado para las categóricas, según la distribución de los datos. Se usará el *software* R 3.6.1 (R Core Team, 2019; Viena, Austria) y será considerado como nivel de significancia 5% ($p < 0,05$).

Procedimientos éticos

El proyecto fue aprobado por las instituciones involucradas (Escola de Enfermagem da Universidade de

Cuadro 2. Escalas utilizadas para la clasificación de las radiodermatitis (RTOG y CTCAE v5.0)^{42,43}

Escala	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
RTOG (traducción libre al español)	Eritema leve; descamación seca; depilación; transpiración disminuida	Eritema moderado y brillante; dermatitis exudativa en placas; edema moderado	Dermatitis exudativa confluyente, sobrepasa los pliegues cutáneos; edema intenso	Ulceración; hemorragia; necrosis
CTCAE v5.0 (traducción libre al español)	Eritema leve o descamación seca	Eritema moderado a intenso; descamación húmeda localizada, principalmente confinada a dobleces y pliegues cutáneos; edema moderado	Descamación húmeda en otras áreas, sobrepasa los dobleces y pliegues cutáneos; sangrado inducido por trauma menor o abrasión	Consecuencias con riesgo de vida; necrosis de la piel o ulceración del espesor total de la dermis; sangrado espontáneo en el lugar comprometido; injerto de piel indicado
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events				

São Paulo y Santa Casa de Misericórdia de Passos) y obtuvo los pareceres no. 2.026.691 y 2.245.048. Durante el reclutamiento de las pacientes, se explicará el formato de consentimiento libre, que describe los objetivos del estudio y flujo de tratamiento al cual las participantes serán sometidas, así como el derecho de solicitar información y/o dejar de participar en cualquier momento. Cada participante tendrá una copia de este.

Discusión

La prevención de radiodermatitis en pacientes con cáncer de mama es de alta relevancia, debido al compromiso de la calidad de vida con las pacientes y el gran impacto clínico que podría tener intervenir en este problema,^{3,11-13,52,53} ya que la literatura es inconclusa y no existe consenso. La combinación de un principio activo conocido (vitamina E) con una tecnología recientemente creada (nanotecnología) en respuesta a la necesidad de antioxidación como parte de la fisiopatología de la radiodermatitis es una alternativa promisorio.

Aclaraciones

El presente trabajo fue financiado parcialmente gracias al apoyo de la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES), Código de Financiamento 001, por intermedio de la Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, en San Pablo, Brasil. La base de datos a ser construida estará disponible a través de consulta por correspondencia a la autora de correspondencia.

Agradecimientos

Programa de Posgrado en Enfermería en la Salud del Adulto (PROESA). Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo (EEUSP). Grupo de Investigación en Enfermería en Estomatología de la EEUSP (GPET-EEUSP). Bernardo dos Santos, profesional en estadística de la EEUSP. Hospital Oncológico Regional de Passos, Minas Gerais. Hospital Regional de Câncer, Santa Casa de Misericórdia de Passos, Minas Gerais. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais (IFSULDEMINAS). Laboratorio de Nanofármacos del Instituto de Ciências Biomédicas de la Universidade de São Paulo ICB-USP.

Referencias

- 1 American Cancer Society. How Common Is Breast Cancer? Breast Cancer Statistics 2019-2020. <https://tinyurl.com/y5clvctn> (accessed 5 December 2019)
- 2 Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. 2018. <https://tinyurl.com/vna9vjv> (accessed 5 December 2019)
- 3 Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: recognition, prevention, and management. *Oncology* 2017; 31(12):885-7, 894-9
- 4 Seité S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer* 2017; 9:551-7. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S149752>
- 5 Singh M, Alavi A, Wong R et al. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(3):277-92. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0186-4>
- 6 Matsubara MGS, Villela DM, Hashimoto S et al. Feridas e Estomas em Oncologia: Uma abordagem interdisciplinar. *Radiodermite - aspectos preventivos e terapêuticos*. 1 edn. São Paulo: Lemar; 2012. p.111-125.
- 7 Murray LJ, Robinson MH. Radiotherapy: technical aspects. *Medicine* 2011; 39(12):698-704. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.09.004>
- 8 Waghmare CM. Radiation burn—from mechanism to management. *Burns* 2013; 39(2):212-9. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.09.012>
- 9 Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer* 2017; 9:313-23. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S109763>
- 10 Sundaresan P, Sullivan L, Pendlebury S et al. Patients' perceptions of health-related quality of life during and after adjuvant radiotherapy for T1N0M0 breast cancer. *R Coll Radiol* 2015; 27(1):9-15. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.09.007>
- 11 Warnock C, Lee N. Skin reactions from radiotherapy. *Cancer Nursing Practice* 2014; 13, 9, 16-22. <https://tinyurl.com/wokhh53> (accessed 5 December 2019)
- 12 McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation

- therapy: clinical update. *Semin Oncol Nurs* 2011; 27(2):e1-17. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2011.02.009>
- 13 Azam AA, Oraby AH, Awad IA et al. Study the Influence of Treatment Interruptions in the radical irradiation of breast cancer. *Journal of advances in physics* 2017; 13:4857-67. <https://doi.org/10.24297/jap.v13i5.6094>
- 14 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. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2015.06.003>
- 15 Glover D, Harmer V. Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management. *Br J Nurs* 2014; 23(4):S28, S30-35. <https://doi.org/10.12968/bjon.2014.23.Sup2.S28>
- 16 Kodiyar J, Amber KT. Topical antioxidants in radiodermatitis: a clinical review. *Int J Palliat Nurs* 2015; 21(9):446-52. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2015.21.9.446>
- 17 Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 2017; 37(10):5343-53. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11960>
- 18 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. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1622-5>
- 19 Addor FAS. Antioxidants in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(3):356-62. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175697>
- 20 Burke KE. Protection from environmental skin damage with topical antioxidants. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105(1):36-8. <https://doi.org/10.1002/cpt.1235>
- 21 Montenegro L. Lipid-based nanoparticles as carriers for dermal delivery of antioxidants. *Curr Drug Metab* 2017; 18(5):469-80. <https://doi.org/10.2174/138920021866170222152038>
- 22 Pessoa AF, Florim JC, Rodrigues HG et al. Oral administration of antioxidants improves skin wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen* 2016; 24(6):981-93. <https://doi.org/10.1111/wrr.12486>
- 23 Pessoa AFM. A administração sistêmica e tópica de vitaminas antioxidantes acelera a cicatrização de feridas cutâneas em camundongos diabéticos. [tese]. : Universidade de São Paulo; 2014
- 24 Sanchez M, Lancel S, Boulanger E et al. Targeting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the treatment of impaired wound healing: a systematic Review. *Antioxidants* 2018; 7(8). <https://doi.org/10.3390/antiox7080098>
- 25 Silva SAM e, Michniak-Kohn B, Leonardi GR. An overview about oxidation in clinical practice of skin aging. *An Bras Dermatol* 2017; 92(3):367-74. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175481>
- 26 Wagener FADTG, Carels CE, Lundvig DMS. Targeting the Redox Balance in Inflammatory Skin Conditions. *Int J Mol Sci* 2013; 14(5):9126-67. <https://doi.org/10.3390/ijms14059126>
- 27 De Almeida MM. Desenvolvimento, caracterização, avaliação da estabilidade e da penetração cutânea de nanopartículas de ácido ursólico incorporadas em formulação cosmética [tese]. : Universidade de São Paulo; 2012
- 28 Gomes - 2013 - Nanotecnologia aplicada ao tratamento da acne [dissertação]. Lisboa: Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade de Humanidades e Tecnologias; 2013.
- 29 Gonçalves JC. Nanotecnologia aplicada à pele [dissertação]. Lisboa: Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade de Humanidades e Tecnologias; 2014.
- 30 Kavooosi F, Modaresi F, Sanaei M et al. Medical and dental applications of nanomedicines. *APMIS* 2018; 126(10):795-803. <https://doi.org/10.1111/apm.12890>
- 31 Khan I, Khan M, Umar MN, Oh D-H. Nanobiotechnology and its applications in drug delivery system: a review. *IET Nanobiotechnol* 2015; 9(6):396-400. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2014.0062>
- 32 Pivetta TP, Simões S, Araújo MM et al. Development of nanoparticles from natural lipids for topical delivery of thymol: Investigation of its anti-inflammatory properties. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2018; 164:281-90. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.01.053>
- 33 Rigon RB, Fachinetti N, Severino P et al. Skin delivery and in vitro biological evaluation of trans-resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for skin disorder therapies. *Molecules* 2016; 21(1):E116. <https://doi.org/10.3390/molecules21010116>
- 34 Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *BMJ* 2016; 355. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5239>
- 35 Kelly WMK, Halabi S. *Oncology Clinical trials: successful design, conduct, and analysis*. New York: demosMedical; 2010.
- 36 Mahan VL. Clinical trial phases. *IJCM* 2014; 05(21):1374-83. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2014.521175>
- 37 Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. *Int J Pharm* 2002a; 242(1-2):121-8. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(02\)00180-1](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(02)00180-1)
- 38 Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Deliv Rev* 2002b; 54 Suppl 1:S131-155. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00118-7](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00118-7)
- 39 Beloqui A, Solinis MA, Rodríguez-Gascón A et al. Nanostructured lipid carriers: promising drug delivery systems for future clinics. *Nanomedicine* 2016; 12(1):143-61. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.09.004>
- 40 Faul F, Erdfelder E, Buchner A et al. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods* 2009; 41(4):1149-60. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>
- 41 Faul F, Erdfelder E, Lang A-G et al. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 2007; 39(2):175-91. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- 42 Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1341-1346
- 43 RTOG Foundation. RTOG/EORTC Late radiation morbidity scoring schema. <https://tinyurl.com/y37fcmwa> (accessed 10 December 2019)
- 44 National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. 2017. <https://tinyurl.com/sulgrp3> (accessed 5 December 2019)
- 45 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365-76. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
- 46 Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K et al. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. 3rd edn Brussels: EORTC; 2001
- 47 Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII, Aloisio da Costa Vieira R et al. Instrumentos de avaliação quantitativa e qualitativa das sequelas relacionadas ao tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Mastol* 2016; 26(3):126-32. <https://doi.org/10.5327/Z201600030008RBM>
- 48 European organisation for research and treatment of cancer. EORTC Quality of Life Group. 2018. <https://tinyurl.com/t5zy9uq> (accessed 5 December 2019)
- 49 Addor FAS, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras Dermatol* 2010; 85(2):184-94. <https://tinyurl.com/vspfr9e> (accessed 5 December 2019)
- 50 Maillot O, Leduc N, Atallah V et al. Evaluation of acute skin toxicity of breast radiotherapy using thermography: results of a prospective single-centre trial. *Cancer Radiother* 2018; 22(3):205-10. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.10.007>
- 51 Côrte ACR e, Hernandez AJ. Termografia Médica infravermelha aplicada à medicina do esporte. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 2016; 22(4):315-9. <https://doi.org/10.1590/1517-869220162204160783>
- 52 Andrade M, Clapis MJ, Nascimento TG et al. Prevenção de reações de pele devido à teleterapia em mulheres com câncer de mama: revisão integrativa. *Rev Latino-am Enfermagem* 2012; 20(3):8. <https://tinyurl.com/tqds5ytf> (accessed 5 December 2019)
- 53 Ryan JL. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest Dermatol* 2012; 132(302):985-993. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.411>