

Efetividade de protetores cutâneos e *calendula officinalis* para prevenção e tratamento de radiodermatites: revisão integrativa

Effectiveness of skin protectors and calendula officinalis for prevention and treatment of radiodermatitis: an integrative review

Eficacia de los protectores de la piel y Calendula officinalis para la prevención y tratamiento de la radiodermatitis: revisión integrativa

Fabiana Verdan Simões¹

ORCID: 0000-0002-1109-9363

Valdete Oliveira Santos¹¹

ORCID: 0000-0003-1777-155X

Rodrigo Nogueira da Silva¹

ORCID: 0000-0002-3870-5239

Rafael Celestino da Silva¹

ORCID: 0000-0002-5211-9586

RESUMO

Objetivo: analisar a efetividade de protetores cutâneos spray e da *Calendula officinalis* para a prevenção e tratamento de radiodermatites. **Método:** revisão integrativa, nas bases de dados CINAHL, Cochrane Library, Embase, MEDLINE/PubMed, IBECs, LILACS e Web of Science. A amostra final foi composta por cinco estudos, quatro pesquisas clínicas e uma pré-clínica. Foram realizadas a apreciação crítica e síntese narrativa dos achados dos estudos. **Resultados:** o protetor cutâneo Cavilon™ foi mais efetivo que Sorbolene (creme com 10% de glicerina) e menos efetivo que creme de Furoato de Mometasona. *Calendula officinalis* foi mais efetivo que Trolamina e ácidos graxos essenciais e menos efetivo que *Ching Wan Hung*[®] para a prevenção e tratamento de radiodermatite. **Conclusão:** os dados confirmam o potencial da *Calendula officinalis* na prevenção e tratamento da radiodermatite e apontam resultados promissores quanto ao uso dos protetores cutâneos spray, entretanto há necessidade de novas testagens quanto à efetividade de tais produtos.

Descritores: Neoplasias; Radiodermatite; Calendula; Enfermagem Oncológica; Revisão.

ABSTRACT

Objective: to analyze the effectiveness of skin protectors spray and *Calendula officinalis* for prevention and treatment of radiodermatitis. **Method:** an integrative review conducted at CINAHL, Cochrane Library, Embase, MEDLINE/PubMed, IBECs, LILACS, and Web of Science. The final sample consisted of five studies, four clinical studies and one preclinical. Critical appreciation and narrative synthesis of the findings were carried out. **Results:** the Cavilon™ skin protector was more effective than Sorbolene (cream with 10% glycerin) and less effective than Mometasone Furoate cream. *Calendula officinalis* was more effective than Trolamine and essential fatty acids and less effective than *Ching Wan Hung*[®] for prevention and treatment of radiodermatitis. **Conclusion:** data confirm the potential of *Calendula officinalis* for prevention and treatment of radiodermatitis and point to promising results regarding skin protector spray use; however, there is a need for further testing as to the effectiveness of such products. **Descriptors:** Neoplasms; Radiodermatitis; Calendula; Oncology Nursing; Review.

RESUMEN

Objetivo: analizar la eficacia de los protectores cutáneos spray y *Calendula officinalis* para la prevención y el tratamiento de la radiodermatitis. **Método:** revisión integradora, en las bases de datos CINAHL, Cochrane Library, Embase, MEDLINE/PubMed, IBECs, LILACS y Web of Science. La muestra final consistió en cinco estudios, cuatro estudios clínicos y uno preclínico. Se llevó a cabo una apreciación crítica y síntesis narrativa de los hallazgos del estudio. **Resultados:** el protector de piel Cavilon™ fue más efectivo que S butterflyene (crema con 10% de glicerina) y menos efectivo que la crema de Furoato de Mometasona. *Calendula officinalis* fue más eficaz que la trolamina y los ácidos grasos esenciales y menos eficaz que *Ching Wan Hung*[®] para la prevención y el tratamiento de la radiodermatitis. **Conclusión:** los datos confirman el potencial de *Calendula officinalis* en la prevención y el tratamiento de la radiodermatitis y apuntan a resultados prometedores en cuanto al uso de protectores cutáneos spray, sin embargo, existe la necesidad de nuevas pruebas sobre la efectividad de dichos productos. **Descritores:** Neoplasias; Radiodermatitis; Calendula; Enfermería Oncológica; Revisión.

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

¹¹ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Como citar este artigo:

Simões FV, Santos VO, Silva RN, Silva RC. Effectiveness of skin protectors and calendula officinalis for prevention and treatment of radiodermatitis: an integrative review. Rev Bras Enferm. 2020;73(Suppl 5):e20190815. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0815>

Autor Correspondente:

Rafael Celestino da Silva
Email: rafaenfer@yahoo.com.br



EDITOR CHEFE: Dulce Barbosa
EDITOR ASSOCIADO: Ana Fátima Fernandes

Submissão: 04-02-2020 **Aprovação:** 18-07-2020

INTRODUÇÃO

O câncer é uma condição de saúde em que células de uma determinada parte do corpo, devido a alguma mutação no genoma, crescem e se reproduzem descontroladamente. Mais de 18 milhões de novos casos de câncer foram registrados no mundo apenas em 2018, além de mais de 9,5 milhões de mortes por câncer no mesmo período⁽¹⁾. Estima-se que, só no Brasil, em 2018, houve mais de 630 mil casos novos de neoplasias malignas⁽²⁾.

Dentre as formas de tratar o câncer, como cirurgia, quimioterapia, ou transplante de medula óssea, destaca-se neste estudo a radioterapia. A radioterapia é um tratamento seguro e altamente efetivo contra o câncer, seja para cura ou para palição, que atua emitindo radiação ionizante em uma região do corpo, a fim de destruir e impedir que células tumorais aumentem⁽³⁾. Cerca de metade dos pacientes com câncer recebem radioterapia, embora ela não se restrinja ao tratamento deste tipo de doença⁽⁴⁾. Apesar de ser uma técnica muito precisa, tecidos normais que são expostos à radiação podem sofrer efeitos tóxicos, que podem ser de curto prazo, durante o tratamento ou até três meses após o seu término, ou a longo prazo, após três meses de finalizado o tratamento⁽³⁾.

A radiodermatite é um desses efeitos tóxicos da radioterapia que pode ocorrer em curto prazo. Noventa e cinco por cento dos pacientes tratados com radioterapia desenvolvem reações moderadas ou severas na pele⁽⁵⁾. A radiação ionizante atua na epiderme atacando suas propriedades autorregeneradoras, não oferecendo tempo para que as células reparem danos tissulares ou do DNA quando a exposição à radiação ionizante é repetida, o que leva à radiodermatite⁽³⁾.

A radiodermatite clínica varia desde efeitos a curto prazo, como eritema, descamação seca e descamação úmida, a efeitos a longo prazo, como mudança na pigmentação da pele, telangiectasias, alopecia, atrofia e ulcerações⁽³⁾. Quanto mais severos são os efeitos da radiodermatite, maior é a perda de qualidade de vida geral e nos domínios sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho e escola⁽⁶⁾.

Em algumas topografias, há maior prevalência de radiodermatites aliada a graus mais severos de toxicidade (a partir do grau 3 - descamação úmida confluyente), como é o caso dos pacientes que tratam câncer de canal anal e reto, câncer de cabeça e pescoço, mama e ginecológico⁽⁷⁻⁸⁾. Evidência disso é vista no estudo em que os autores analisaram 152 pacientes com câncer de canal anal, que fizeram quimio e radioterapia com intensidade modulada (IMRT), o qual identificou que 20% dos pacientes tiveram reações severas (Grau \geq 3) na pele e 11% em sistema gastrointestinal. Os autores consideraram que esse percentual de reações pode ser mais elevado em técnicas convencionais, considerando que o IMRT é melhor na diminuição da toxicidade do tratamento⁽⁷⁾.

O manejo desta toxicidade é realizado pelos enfermeiros na consulta de enfermagem e por médicos radio-oncologistas. Na observação de graus mais severos de radiodermatite, o paciente é encaminhado à revisão médica para avaliação da interrupção temporária da radioterapia, o que pode ocasionar em falha no controle local da doença e comprometer a segurança do paciente⁽⁹⁾.

Estudos relatam que interrupções não planejadas durante a radioterapia se relacionam com a possibilidade de influenciar de

forma negativa o prognóstico, com redução das taxas de cura da doença em várias regiões irradiadas, como cabeça e pescoço, colo de útero, mama, pulmão e ânus⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

O tratamento padrão para radiodermatites envolve a utilização de cremes aquosos com corticosteróides, como cremes com Furoato de Mometasona, ou com fitoterápicos, a exemplo da *Calendula officinalis*, além do uso da Sulfadiazina de Prata 1%. A *Calendula officinalis* é uma planta com finalidades terapêuticas reconhecidas pela Agência Europeia de Medicamentos desde 2008, possuindo propriedades anti-inflamatórias, antiespasmódicas, cicatrizantes, antioxidantes, antibacterianas, antifúngicas, imunoestimulantes, entre outras, e também tem sido aplicada e recomendada para a prevenção e tratamento de radiodermatites⁽¹²⁾. Contudo, esse fitoterápico ainda tem sua efetividade para prevenção e tratamento de radiodermatites classificada como "provável" pela *Oncology Nursing Society*, categoria na qual são necessários mais estudos empíricos e de síntese de evidências sobre a sua efetividade⁽¹³⁾.

Novas alternativas para a prevenção e tratamento de radiodermatites têm surgido envolvendo protetores cutâneos, como o Mepitel[®] e 3M[™] Cavilon[™] Película Protetora sem Ardor⁽¹³⁻¹⁴⁾. Protetores cutâneos para tratamento de radiodermatites são produtos não farmacológicos que podem ser apresentados na forma de *spray*, creme, ou filme de silicone, sendo aplicados sobre uma determinada região da pele, formando uma película protetora contra fricção e contaminação⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. A sua utilização para a dermatite associada à incontinência já é conhecida. A *Oncology Nursing Society* aponta protetores cutâneos como produtos cuja efetividade para a prevenção e tratamento de radiodermatites como ainda não estabelecida⁽¹³⁾.

No Protocolo Assistencial para Radiodermatites de um centro de referência em atendimento oncológico, elaborado com base na *Oncology Nursing Society*, em pacientes que iniciam tratamento e que estão com a pele íntegra, a primeira escolha para prevenção é um hidratante que tem *Calendula Officinalis* na composição, e a Sulfadiazina de Prata 1% para tratamento, quando observada a descamação úmida. Produtos, como protetor cutâneo sem ardor, hidrogel, hidrocoloides e ácidos graxos essenciais são de segunda ou terceira escolha, usados apenas em casos de alergia ou resistência à Sulfadiazina de Prata 1%.

Para os pacientes que sofrem radiação na pelve e que estão com a pele íntegra, mas se queixam de diarreia ou secreções anais ou vaginais intermitentes, é indicado o uso do protetor cutâneo em *spray* substituindo o hidratante a base de calêndula. A partir da expertise da pesquisadora, da análise da literatura e dos resultados clínicos obtidos com a utilização dos protetores cutâneos no referido centro de referência, conjecturou-se sobre os benefícios clínicos de tal produto caso estivesse indicado no protocolo institucional desde o início do tratamento. Isto posto, a pergunta de pesquisa que guiou o estudo foi: qual a efetividade de protetores cutâneos *spray* e da *Calendula officinalis* para a prevenção e tratamento de radiodermatites?

Reitera-se que a radiodermatite é uma das toxicidades ao tratamento mais frequente, cuja severidade pode ocasionar interrupção do tratamento, dor e pior qualidade de vida⁽¹⁶⁾. Em face disso, estudos que vislumbrem gerar evidências sobre produtos para prevenir e tratar as radiodermatites contribuem para a

atualização da prática do enfermeiro, visando à implementação de novas tecnologias de cuidado e um atendimento mais adequado às necessidades do paciente oncológico em radioterapia, o que tem relevância científica e social.

OBJETIVO

Analisar a efetividade de protetores cutâneos spray e da *Calendula officinalis* para a prevenção e tratamento de radiodermatites.

MÉTODO

Tipo de estudo

Trata-se de uma Revisão Integrativa, método de síntese de evidências que serve como ferramenta à Prática Baseada em Evidências e facilita o processo de incorporação de evidências científicas na prática clínica⁽¹⁷⁾. Foram aplicadas seis etapas do referido método: (1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; (2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos estudos; (4) avaliação dos estudos; (5) interpretação dos resultados; (6) apresentação da revisão⁽¹⁵⁾. Utilizou-se o suporte da ferramenta PRISMA para o desenvolvimento do estudo.

Cenário do estudo

As buscas na literatura foram realizadas em novembro de 2018 e revisadas nos meses de janeiro e fevereiro de 2019 nas seguintes bibliotecas, bases de dados e motores de busca: CINAHL via EBS-COhost, Cochrane Library, Embase, MEDLINE/PubMed, IBECs, LILACS e *Web of Science (All Databases)*. A pergunta de pesquisa foi definida de acordo com o modelo *Client Oriented, Practical Evidence Search (COPES)*⁽¹⁸⁾, que orienta sua estrutura em problema, intervenção, intervenção alternativa e desfecho, permitindo também selecionar pesquisas que avaliam a efetividade de uma intervenção por vez. Assim, a pergunta foi: qual a efetividade de protetores cutâneos spray e de *Calendula officinalis* para a diminuição ou retardamento dos sintomas das radiodermatites? O problema foi radiodermatite, a intervenção foram protetores cutâneos, a intervenção alternativa foi *Calendula officinalis* e o desfecho foi a prevenção, entendida como diminuição ou retardamento dos sintomas da radiodermatite.

Fonte de dados

A fonte de dados foram artigos científicos disponíveis nas bases escolhidas. Para a seleção de tais documentos, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: estudos primários; no idioma inglês, português ou espanhol; que abrangiam elementos significativos da pergunta de pesquisa; referiam-se à utilização do protetor cutâneo spray ou calêndula como princípio ativo ou associada a outros compostos ativos. Não houve recorte temporal para a busca. O critério de exclusão foi o uso dos produtos para tratamento de radiodermatite crônica. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores com experiência na área de enfermagem em radioterapia, de forma independente, não tendo havido discordâncias quanto à amostra final.

Os termos de busca, incluindo descritores e palavras-chave, correspondentes a cada elemento significativo da pergunta de pesquisa, foram reunidos e organizados utilizando-se operadores booleanos e códigos de busca de acordo com as fontes de informação consultadas. O Quadro 1 apresenta os termos utilizados para cada elemento significativo da pergunta de pesquisa.

Em atendimento à ferramenta PRISMA, utilizada como suporte à apresentação desta revisão, que possibilita a apresentação da estratégia de busca completa de apenas uma das bases de dados consultadas, apresenta-se, como exemplo, a estratégia de busca empregada na base Embase, considerando a restrição do número de páginas deste artigo, conforme Quadro 2.

Quadro 1 - Termos utilizados nas estratégias de busca

Problema/Desfecho	Intervenção	Intervenção Alternativa
Lesões por radiação Radiodermatite Toxicidade cutânea induzida por radiação	Filme barreira Filme de pele Película de barreira Película protetora Protetor cutâneo	<i>Calendula officinalis</i>

Quadro 2 - Estratégia de busca na base Embase

Base de dado	Estratégia de busca
Embase	('radiation dermatitis'/de OR 'radiation injury'/de OR 'radiation dermatitis':ti,ab,kw OR 'radiodermatitis':ti,ab,kw OR 'radioepithelitis':ti,ab,kw OR 'radiation injuries':ti,ab,kw OR 'radiation injury':ti,ab,kw OR 'radiation-induced dermatitis':ti,ab,kw OR 'radiation-induced skin toxicity':ti,ab,kw) AND ('barrier film':ti,ab,kw OR 'barrier films':ti,ab,kw OR nsbf OR 'film barrier':ti,ab,kw OR 'film barriers':ti,ab,kw OR 'barrier product':ti,ab,kw OR 'barrier products':ti,ab,kw OR 'moisture barrier':ti,ab,kw OR 'moisture barriers':ti,ab,kw OR 'liquid-film':ti,ab,kw OR 'liquid-films':ti,ab,kw OR 'cutaneous protector':ti,ab,kw OR 'skin protector':ti,ab,kw OR 'skin protectors':ti,ab,kw OR 'skin protectant':ti,ab,kw OR 'skin protectants':ti,ab,kw OR 'skin film':ti,ab,kw OR 'skin films':ti,ab,kw OR 'spray':ti,ab,kw OR 'calendula/exp OR 'calendula extract'/de OR 'calendula officinalis extract'/de OR 'calendula':ti,ab,kw) AND ([English]/lim OR [Portuguese]/lim OR [Spanish]/lim) AND [Embase]/lim

Coleta, organização e análise dos dados

Após a fase de seleção, foram extraídas informações dos artigos que compuseram o *corpus* final, com base em instrumento estruturado nas seguintes seções: características gerais do estudo (ano, revista, autores), desenho metodológico, contexto, população e intervenção testada, e os desfechos sobre os efeitos do protetor cutâneo spray e/ou da *Calendula officinalis* na prevenção ou tratamento de radiodermatites.

Os estudos foram categorizados de acordo com a intervenção aplicada e com as características da população em: estudos com calêndula em seres humanos; estudos com calêndula em camundongos; estudos com protetores cutâneos em seres humanos. Foi adotado, pelos autores, o nível de significância estatística menor ou igual a 5%, para análise da significância dos resultados.

Nos estudos com seres humanos, foram utilizadas duas escalas de avaliação da pele: a Escala de classificação de eventos adversos *Common Terminology Criteria for Adverse Events* do *National Cancer Institute* (CTCAE), que segue uma ordem crescente de toxicidade

aguda na pele: Grau 0, sem reações; Grau 1, leve; Grau 2, moderada; Grau 3, severa; Grau 4, risco de vida; Grau 5, morte pelo evento adverso⁽¹⁹⁾; e a escala *Radiation Therapy Oncology Group da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC)*, que recebe a seguinte classificação da avaliação da pele: Grau 0, sem mudanças em relação ao início; Grau 1, eritema leve, epilação e descamação seca, sudorese diminuída; Grau 2, eritema moderado a brilhante, descamação úmida desigual, edema moderado; Grau 3, descamação úmida confluyente além das pregas cutâneas, edema intenso; Grau 4, ulceração, hemorragia e necrose; Grau 5, morte⁽²⁰⁾.

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por meio da aplicação da ferramenta de apreciação crítica da *Joanna Briggs Institute (JBI)* para Ensaios Clínicos Randomizados⁽²¹⁾ e da ferramenta de avaliação de riscos de vieses em estudos envolvendo animais do *SYstematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE)*⁽²²⁾. Essas ferramentas de apreciação crítica auxiliam revisores a avaliar se há erros sistemáticos de condução dos estudos de acordo com o desenho empregado. Dois autores realizaram esta tarefa de forma independente. Não houve pretensão de excluir documentos da amostra com base na avaliação dos estudos.

Nesta revisão, apresenta-se uma síntese narrativa dos achados dos estudos e suas principais características, já que não foi possível realizar uma síntese quantitativa (metanálise) dos achados comparando o uso de protetores cutâneos com *Calendula officinalis* na prevenção e tratamento de radiodermatites, intenção inicial da proposta.

RESULTADOS

As buscas nas bases de dados resultaram em 218 documentos. Após a remoção das duplicatas, restaram 128 artigos. Cento e dezesseis foram excluídos na etapa de aplicação dos critérios de elegibilidade, a partir da leitura do título e do resumo dos documentos. Sete foram excluídos, com a aplicação dos critérios de elegibilidade a partir da leitura do texto completo. Desse modo, apenas cinco estudos compuseram a amostra final da revisão. O processo de busca e seleção dos estudos está representado graficamente como fluxograma na Figura 1.

No Quadro 3, estão presentes as principais características dos estudos, e, nos Quadros 4 e 5, estão presentes os resultados do processo de apreciação crítica.

O A1⁽¹⁵⁾, Ensaio Clínico Randomizado do tipo *split-cluster*⁽²⁶⁾, comparou a efetividade do 3M™ Cavilon™ Película Protetora sem Ardor e do creme de Furoato de Mometasona (Elomet™), um corticosteróide sintético, para prevenção de radiodermatites em pacientes com câncer de mama que realizam tratamento com radioterapia e que passaram por mastectomia ou cirurgia conservadora de mama. Trinta e nove participantes do estudo

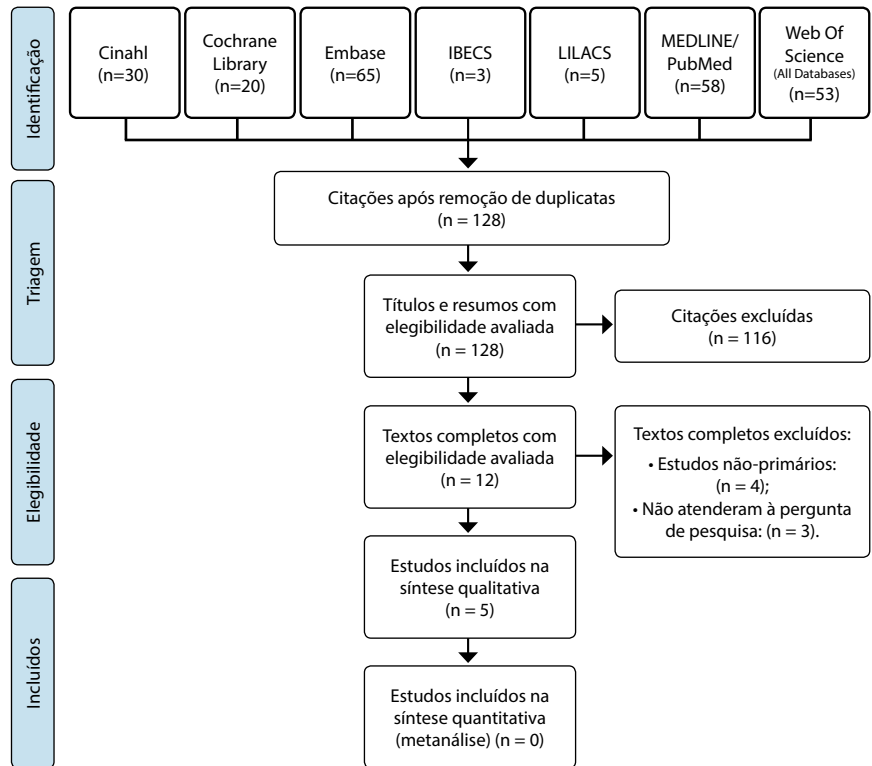


Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos

foram aleatoriamente alocados em 3 grupos: (1) 3M™ Cavilon™ Película Protetora sem Ardor versus sem tratamento (n= 13); (2) Elomet™ versus sem tratamento (n= 9); (3) Elomet™ versus 3M™ Cavilon™ Película Protetora sem Ardor (n= 17). As áreas de aplicação dos produtos avaliados foram divididas a partir da linha perpendicular em relação à cicatriz da cirurgia, porém os autores não informaram que produtos foram aplicados do lado mais medial ou mais lateral. A avaliação foi feita por meio da aplicação da escala CTCAE, versão 3.0. O único resultado estatisticamente significativo foi Elomet™, alcançando 53,4 dias até a ocorrência de radiodermatite Grau 2 no grupo em que foi comparado com 3M™ Cavilon™ Película Protetora sem Ardor, que alcançou 44,5 dias.

O A2⁽²³⁾, um Ensaio Clínico Randomizado, também do tipo *split-cluster*⁽²⁶⁾, comparou a efetividade do 3M™ Cavilon™ Película Protetora sem Ardor e do creme Sorbolene, composto de água e óleos com 10% de glicerina, para a prevenção de descamação úmida em pacientes mastectomizadas em tratamento com radioterapia. Sessenta e um participantes foram alocados aleatoriamente em dois grupos de acordo com a região de aplicação do tratamento (medial ou lateral) em função da linha hemiclavicular e de acordo com o tipo de tratamento (Cavilon™ ou Sorbolene): (1) aplicação medial de 3M™ Cavilon™ Película Protetora sem Ardor e lateral de creme Sorbolene (n= 31) e (2) aplicação lateral do 3M™ Cavilon™ Película Protetora sem Ardor e medial de creme Sorbolene (n=30). A avaliação foi feita por meio da aplicação da escala RTOG semanalmente até a resolução das reações da pele à radioterapia ou até 12 semanas, o que fosse menor. A análise de intenção de tratamento evidenciou 46 pacientes com escore RTOG =2 nas áreas tratadas com Sorbolene, contra 33 nas áreas tratadas com 3M™ Cavilon™ Película Protetora sem Ardor.

Quadro 3 - Características dos estudos incluídos na revisão

Identificação do artigo Ano/País	Delineamento/número de participantes	Intervenções	Desfecho
A1 ⁽¹⁵⁾ 2015 Taiwan	Ensaio Clínico Randomizado 39 seres humanos com câncer de mama Escala de avaliação da pele: CTCAE, versão 3.0	Comparações intraindividuais: Cavilon™ x sem tratamento (13); Elomet™ x sem tratamento (9); Elomet™ x Cavilon™ (17)	Dias para radiodermatite: Cavilon™ = 44,2 x sem tratamento = 46,6 (p=0,196); Elomet™ = 52 x sem tratamento = 43 (p=0,092); Elomet™ = 53,4 x Cavilon™ = 44,5 (p=0,002).
A2 ⁽²³⁾ 2004 Austrália	Ensaio Clínico Randomizado 61 seres humanos com câncer de mama Escala de avaliação da pele: RTOG acute skin score	Comparações intraindividuais: Cavilon™ x creme Sorbolene (61)	Escore de reação da pele >2: Sorbolene = 46% x Cavilon™ = 33% (p=0,096).
A3 ⁽²⁴⁾ 2014 EUA	Ensaio Pré-Clínico 40 camundongos Escala de avaliação da pele:-----	Controle (10) x Radiação Ionizante: 10Gy/dia por 4 dias (10) x Radiação Ionizante + <i>Calendula officinalis</i> (10) x Radiação Ionizante + pomada CWH (10)	No 14º dia, para eritema: Controle = 10 sem lesão; Radiação Ionizante = 7 sem lesão, 3 lesões moderadas; Radiação Ionizante + <i>Calendula officinalis</i> = 8 sem lesão, 2 lesões moderadas; Radiação Ionizante + CWH = 10 sem lesão (p=0,033)
A4 ⁽⁹⁾ 2004 França	Ensaio Clínico Randomizado 254 seres humanos com câncer de mama Escala de avaliação da pele: RTOG acute skin score	<i>Calendula officinalis</i> (126) x Trolamina (128)	Toxicidade da pele no geral (p=<0,001): <i>Calendula officinalis</i> - escore 0-1 = 74, escore 2-3 = 52; Trolamina - escore 0-1 = 47, escore 2-3 = 81
A5 ⁽²⁵⁾ 2015 Brasil	Ensaio Clínico Randomizado 51 seres humanos com câncer de cabeça e pescoço Escala de avaliação da pele: RTOG acute skin score	AGE (27) x <i>Calendula officinalis</i> (24)	Na última sessão de radioterapia, toxicidade da pele (p=>0,05): AGE - escore 0 = 1, 1 = 6, 2 = 3, 3 = 3; <i>Calendula officinalis</i> - escore 0 = 3, 1 = 8, 2 = 1, 3 = 2

Nota: AGE - ácidos graxos essenciais; CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events; CWH - Ching Wan Hung®; RTOG - Radiation Therapy Oncology Group; Gy - Gray, unidade de medida da radiação ionizante eletromagnética.

Quadro 4 - Resultado da aplicação da ferramenta de apreciação crítica de Joanna Briggs Institute para Ensaios Clínicos Randomizados

Identificação do artigo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
A1 ⁽¹⁵⁾	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
A2 ⁽²³⁾	U	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	N	Y	Y
A4 ⁽⁹⁾	Y	N	N	N	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N/A
A5 ⁽²⁵⁾	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N/A

Nota: Y - sim; N - não; U - não está claro; N/A - não se aplica.

Quadro 5 - Resultado da aplicação da ferramenta de risco de vieses do Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation para estudos de intervenção com animais

Identificação do artigo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A3 ⁽²⁴⁾	N	U	U	U	U	N	U	Y	Y	Y

Nota: Y - sim; N - não; U - não está claro.

O A3⁽²⁴⁾ avaliou os efeitos preventivos da toxicidade cutânea pela radiação ionizante (RI) de dois produtos em camundongos SKH-hr1 (nome de espécie de camundongos sem pelos): (1) *Ching Wan Hung*® (CWH), pomada chinesa de ervas que é vendida como loção para queimaduras, e (2) o extrato de *Calendula officinalis*. Nesse estudo, 40 camundongos foram divididos em quatro grupos de 10 animais: (1) controle (sem RI); (2) 10 Gy de RI por quatro dias; (3) RI + *Calendula officinalis*; e (4) RI + CWH. A avaliação do desfecho eritema foi feita a partir de dermatoscopia em quatro momentos (dias 8, 10, 12 e 14) utilizando uma gradação de três níveis: (1) sem lesão visível; (2) lesão moderada; (3) lesão severa. CWH demonstrou melhor efetividade para prevenção de eritema que *Calendula officinalis* nos camundongos, mantendo a pele em todas as avaliações sem lesão visível, enquanto o grupo tratado

com *Calendula officinalis* chegou a ter seis lesões severas e quatro lesões moderadas no dia 10 e, na última avaliação, oito sem lesão e duas lesões moderadas.

O A4⁽⁹⁾ comparou a efetividade da *Calendula officinalis* (Pommade au *Calendula par Digestion*, Boiron Ltda.) e de Trolamina

(Biafine, Genmedix Ltda.) na prevenção de radiodermatite aguda durante radioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama. Duzentos e cinquenta e quatro participantes foram alocados aleatoriamente em dois grupos. Em um grupo, os pacientes eram tratados com emulsão de Trolamina (n=128), e, no outro, eram tratados com *Calendula officinalis* (n=126). A avaliação do desfecho toxicidade da pele foi feita utilizando a escala RTOG. Na avaliação geral, 59% dos participantes tratados com *Calendula officinalis* foram avaliados com 0 ou 1 contra 37% dos tratados com Trolamina, e, portanto, 41% dos tratados com *Calendula officinalis* foram avaliados com 2 ou 3 contra 63% dos tratados com Trolamina.

O A5⁽²⁵⁾ comparou a efetividade de *Calendula officinalis* e de ácidos graxos essenciais (AGE) para a prevenção e tratamento de radiodermatite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Cinquenta e um participantes foram alocados aleatoriamente nos grupos *Calendula officinalis* (n= 24) e AGE (n= 27). A avaliação do desfecho toxicidade da pele foi feita utilizando a escala RTOG em oito momentos, na 5^a, 10^a, 15^a, 20^a, 25^a, 30^a, 35^a sessão e 30 dias após a última sessão de radioterapia. Na última sessão, 7,69% dos participantes tratados com AGE foram classificados com grau 0 contra 21,43% dos tratados com *Calendula officinalis*; 46,15% do grupo AGE tinham Grau 1, contra 57,14% do grupo *Calendula officinalis*; 23,08% tinham Grau 2 no grupo AGE, contra 7,14% no grupo *Calendula officinalis*; e 23,08% tinham Grau 3 no grupo AGE, contra 14,29% no grupo *Calendula officinalis*. Na avaliação realizada 30 dias após o tratamento, os resultados se mantiveram favoráveis ao grupo *Calendula officinalis* em relação ao grupo AGE.

Quanto à qualidade dos estudos, o resultado da aplicação das ferramentas de apreciação crítica revelou fragilidades quanto à validade interna, principalmente relacionadas aos vieses de seleção, de performance e de atrito.

DISCUSSÃO

Os estudos A1, A2 e A4 continham vieses de seleção, devido a problemas com randomização verdadeira e/ou com o sigilo de alocação dos participantes, e de performance, em razão do não cegamento dos que aplicavam e dos que receberam o tratamento e com o controle. Os estudos A1 e A2 possuíam ainda viés de detecção, pois não houve cegamento dos que avaliaram os desfechos. Embora A2 e A4 tenham realizado a análise de intenção de tratamento, os impactos das perdas de acompanhamento dos participantes que deixaram os estudos não foram adequadamente analisados. Portanto, possuíam vieses de atrito, tal como o estudo A5, que não realizou análise de intenção de tratamento nem do impacto da perda de acompanhamento. Já o estudo A3 apresentou poucas informações referentes aos erros sistemáticos de condução do estudo.

Os resultados apresentados evidenciam que há uma importante escassez de estudos sobre a efetividade tanto de protetores cutâneos spray quanto de *Calendula officinalis* para a prevenção e tratamento de radiodermatites. Dentre os resultados identificados, o protetor cutâneo Cavilon™ foi mais efetivo que Sorbolene e menos efetivo que Elomet®, para a prevenção e tratamento de radiodermatite na área da mama.

Esse resultado pode ser comparado com uma revisão de escopo que mapeou evidências sobre a eficácia do filme barreira sem ardor em spray, protetor cutâneo que foi desenvolvido como uma alternativa às pomadas a base de petrolato e fórmulas de óxido de zinco. Foram incluídos na pesquisa seis estudos, que investigaram a ação desse protetor cutâneo em relação às úlceras por pressão ou úlceras vasculares nas pernas, incontinência urinária ou fecal e irradiação pós-mastectomia. Os principais desfechos clínicos avaliados foram: cicatrização de feridas, exsudatos e controle de eritema; incidência de dermatite associada à incontinência e reações cutâneas; intensidade de prurido e reações cutâneas. As formulações de óxido de zinco e petrolato foram as intervenções de comparação mais comuns em pesquisas sobre úlceras crônicas e incontinência. Creme de Sorbolene e corticosteróides tópicos foram as comparações mais frequentes nas situações de irradiação pós-mastectomia⁽²⁷⁾.

A pesquisa concluiu que o protetor cutâneo pode ser usado para proteção da pele ferida em pacientes com feridas crônicas, com incontinência urinária ou fecal e para mulheres submetidas à irradiação pós-mastectomia, mas indicou a necessidade de estudos experimentais mais robustos em todos os campos clínicos⁽²⁷⁾.

Outra pesquisa avaliou o uso da barreira filme na redução da gravidade da radiodermatite em pacientes com câncer de mama e em relação à percepção dessas pacientes quanto aos resultados da sua utilização. Foram incluídas no estudo 101 pacientes dinamarquesas, randomizadas com base na aplicação do filme Mepitel® na parte lateral ou medial da mama, sendo as pacientes o seu próprio controle. O desfecho primário avaliado foi o relato da paciente sobre os sintomas e experiência, e o secundário, a avaliação da radiodermatite pela equipe de radioterapia⁽²⁸⁾.

As pacientes relataram um nível significativamente menor de dor, prurido, queimação, bem como de edema e redução da sensibilidade na área da pele coberta pelo filme. A maioria das pacientes preferiu o filme em toda a área de tratamento e o filme Mepitel® como opção de tratamento padrão. As pacientes tratadas após a mastectomia apresentaram uma severidade menor de radiodermatite ao final da radioterapia com o uso do filme em comparação ao tratamento padrão⁽²⁸⁾.

Esse resultado positivo obtido com o filme Mepitel® é congruente com uma revisão sistemática que avaliou as evidências sobre a eficácia dos curativos semi-permeáveis na prevenção das radiodermatites em pacientes com câncer. A eficácia foi avaliada a partir dos indicadores objetivos da reação cutânea e dos sintomas subjetivos das pacientes. Seis Ensaios Clínicos Randomizados foram incluídos. Três analisaram a aplicação do Mepilex® Lite em pacientes com câncer de mama e câncer de cabeça e pescoço; um avaliou a aplicação do filme Mepitel® em pacientes com câncer de mama; e dois avaliaram o uso de curativos de nylon de prata em pacientes com câncer de mama e com câncer gastrointestinal baixo. A análise indicou que os curativos semi-permeáveis foram benéficos no controle da toxicidade da pele relacionada à radioterapia, mas ensaios rigorosos mostrando evidências mais fortes são necessários⁽²⁹⁾.

Pelo exposto, considerando que a *Oncology Nursing Society* classifica os protetores cutâneos como sem eficácia estabelecida, a presente revisão evidencia que os protetores cutâneos se mostram como uma alternativa promissora na prevenção da radiodermatite. Todavia, houve predomínio de estudos com pacientes com câncer de mama e câncer de cabeça e pescoço. Logo, é importante o desenvolvimento de novos estudos que avaliem a efetividade de protetores cutâneos para a prevenção e tratamento de radiodermatite em pacientes com câncer em outras regiões irradiadas, em particular, regiões com maior risco de radiodermatite, a exemplo do canal anal e reto.

Outro resultado obtido nesta revisão mostrou maior efetividade da *Calendula officinalis* em relação à Trolamina e ao AGE, o que vai ao encontro dos resultados de revisão sistemática com metanálise sobre o uso da Trolamina, a qual concluiu que a Trolamina não é recomendada como alternativa padrão para a prevenção ou tratamento da radiodermatite em pacientes com câncer de mama e cabeça e pescoço⁽³⁰⁾.

O CWH foi mais efetivo que a *Calendula officinalis*. Esse dado ainda requer novas investigações para avaliação da efetividade

do CWHna prevenção e tratamento de radiodermatites, já que há escassez de estudos sobre a sua utilização. Uma das pesquisas captadas para essa discussão avaliou a efetividade do composto no tratamento de queimaduras em camundongos⁽³¹⁾. A despeito disso, há evidências sobre a ação anti-inflamatória de dois de seus principais componentes ativos, a mirra⁽³²⁻³⁴⁾ e a sanguisorba⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Ressalta-se que, a partir dos resultados obtidos, a ocorrência da radiodermatite compromete a segurança do paciente, já que a severidade desta lesão, especialmente quando ocorre uma descamação úmida extensa, além de ocasionar interrupção do tratamento também, está relacionada com a pior qualidade de vida pela hipersensibilidade local, prurido, dor por exposição de terminações nervosas e perda da barreira protetora, com risco de infecção^(14,38).

Neste contexto, a participação do enfermeiro no manejo das toxicidades na pele da radioterapia é essencial. Revisão sistemática realizada na Grécia mostrou que 50% dos estudos selecionados relataram benefícios ao paciente com câncer de cabeça e pescoço em tratamento com radioterapia após aplicação das intervenções de enfermagem. Os enfermeiros, mais frequentemente, lideraram as intervenções voltadas ao abandono do uso de álcool e cessação do tabagismo, redução dos sintomas depressivos, atenção às necessidades de informação, melhora da adesão à radioterapia, avaliação do trismo, com resultados positivos na qualidade de vida⁽³⁹⁾.

Na consulta de enfermagem, o enfermeiro realiza a avaliação da pele com a utilização de escalas que classificam as características observadas. Tais escalas fornecem parâmetros importantes para o acompanhamento das condições da pele durante a radioterapia e direcionam a implementação de intervenções e o processo de educação ao paciente/familiar.

O uso de produtos faz parte das intervenções planejadas pelo enfermeiro para o paciente em tratamento de radioterapia na consulta de enfermagem, e precisa estar alinhada à Prática Baseada em Evidência. Essas intervenções devem ser de cunho holístico e multidisciplinar, com identificação dos fatores de risco extrínsecos e intrínsecos para radiodermatites, consideração sobre a eficácia e efetividade dos produtos, seus impactos na qualidade de vida, a análise dos custos, bem como em face das variáveis individuais dos pacientes e as regiões irradiadas.

Sob essa perspectiva, os resultados da revisão em tela apontam que apesar de as intervenções para radiodermatites serem alvos de interesse da comunidade científica, ainda são necessários estudos robustos que direcionem a prática clínica, em especial no campo da prevenção, objetivando o alcance do êxito das intervenções de acordo com as especificidades da área irradiada.

Contribuições para a saúde e para a área da enfermagem

Estudos sobre a efetividade de produtos na prevenção e tratamento das radiodermatites contribuem para a diminuição dos seus impactos sociais e econômicos, possibilitando menos sofrimento ao paciente oncológico e menos tempo de aparelho ocioso pela interrupção do tratamento. Desta feita, os resultados apresentados contribuem para orientar a discussão de protocolos institucionais

que deem sustentação à prática clínica dos profissionais, em especial dos enfermeiros no âmbito da consulta de enfermagem.

Limitação do estudo

Há limitações na análise da efetividade de protetores cutâneos e de *Calendula officinalis* para a prevenção e tratamento de radiodermatite proposta pela revisão, dada a escassez de estudos, a baixa qualidade metodológica e o pequeno tamanho das amostras.

CONCLUSÃO

A presente revisão demonstrou que o protetor cutâneo Cavilon™ foi mais efetivo que Sorbolene e menos efetivo que Elomet® para a prevenção e tratamento de radiodermatite na área da mama. Além disso, a *Calendula officinalis* foi mais efetiva que a Trolamina e AGE em humanos que sofrem radiação na mama e cabeça e pescoço, respectivamente, e menos efetivo que o CWH em camundongos para a prevenção e tratamento de radiodermatite. Assim, os dados confirmam o potencial da *Calendula officinalis* na prevenção da radiodermatite e apontam resultados promissores quanto ao uso dos protetores cutâneos spray, que demandam novas testagens. Tal fato ocorre, porque os estudos não foram conclusivos, seja devido a erros sistemáticos de condução ou por resultados sem significância estatística.

ERRATA

No artigo "Efetividade de protetores cutâneos e *calendula officinalis* para prevenção e tratamento de radiodermatites: revisão integrativa", com número de DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0815>, publicado no periódico Revista Brasileira de Enfermagem, 73(Suppl 5):e20190815:

Inclui-se a palavra "spray":

em Resumo, na 1ª e 11ª linha,
após o termo "protetores cutâneos".

em Abstract, na 1ª e 10ª linha,
após o termo "skin protectors".

em Resumen, na 1ª e 11ª linha,
após o termo "protectores cutâneos".

No corpo do artigo, incluir a palavra "spray" após o termo "protetores cutâneos" nas linhas: 106 (Introdução), 118 (Objetivo), 143 (Método), 155 (Método), 179 (Método), 345 (Discussão), 434 (Conclusão).

No parágrafo 11º, excluir o termo: (fatores de risco para radiodermatite)

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492
2. INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2017 [cited 2019 Oct 10]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
3. Ruysscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):13. doi: 10.1038/s41572-019-0064-5
4. Citrin DE. Recent developments in radiotherapy. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1065-75. doi: 10.1056/NEJMra1608986
5. Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):558-67. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.047
6. Fuzissaki MA, Paiva CE, Oliveira MA, Lajolo Canto PP, Paiva Maia YC. The impact of radiodermatitis on breast cancer patients' quality of life during radiotherapy: a prospective cohort study. *J Pain Symptom Manage.* 2019;58(1):92-9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.03.017
7. Call JA, Prendergast BM, Jensen LG, Ord CB, Goodman KA, Jacob R, et al. Intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: results from a multi-institutional retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):8-12. doi: 10.1097/COC.000000000000009
8. Santa Cruz O, Tsoutsou P, Castella C, Khanfir K, Anchisi S, Bouayed S, et al. Locoregional control and toxicity in head and neck carcinoma patients following helical tomotherapy-delivered intensity-modulated radiation therapy compared with 3D-CRT Data. *Oncology.* 2018;95(2):1–8. doi: 10.1159/000489217
9. 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: 10.1200/JCO.2004.07.063
10. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Egleston BL, Wang LS, Mehra R, et al. Survival impact of increasing time to treatment initiation for patients with head and neck cancer in the United States. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):169-78. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5906
11. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007[cited 2019 Oct 10];68(3):654-61. Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(07\)00504-4/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(07)00504-4/fulltext)
12. Cruceriu D, Balacescu O, Rakosy E. Calendula officinalis: potential roles in cancer treatment and palliative care. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1068–78. doi: 10.1177/1534735418803766
13. Oncology Nursing Society Radiodermatitis (Radiation Skin Reactions): Improving symptom management in cancer care through evidence based practice [Internet]. Pittsburgh, PA: ONS; c2019 [cited 2019 Jun 17]. [about 2 screens]. Available from: <https://www.ons.org/pep/radiodermatitis>
14. Wan BA, Chan S, Herst P, Yee C, Popovic M, Lee J, et al. Mepitel Film and Mepilex Lite for the prophylaxis and treatment of skin toxicities from breast radiation. *Breast.* 2019;46:87–9. doi: 10.1016/j.breast.2019.05.012
15. Shaw S-Z, Nien H-H, Wu C-J, Lui LT, Su J-F, Lang C-H. 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
16. Pignol JP, Vu TT, Mitera G, Bosnic S, Verkooijen HM, Truong P. Prospective evaluation of severe skin toxicity and pain during postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(1):157-64. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.09.022
17. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. *Texto Contexto Enferm.* 2008;17(4):758–64. doi: 10.1590/S0104-07072008000400018
18. Shlonsky A, Gibbs L. Will the real evidence-based practice please stand up? tea the process of evidence-based practice to the helping professions. *Br Treat Cris Interv.* 2004;4(2):137–53. doi:10.1093/brief-treatment/mhh011
19. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 19]. Available from https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf
20. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6.
21. The Joanna Briggs Institute. Checklist for Randomized Controlled Trials [Internet]. Adelaide; 2017[cited 2020 Dec 19]. Available from: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_RCTs_Appraisal_tool2017_0.pdf
22. Hooijmans CR, Rovers MM, Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCL's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14(1):43. doi: 10.1186/1471-2288-14-43
23. Graham P, Browne L, Capp A, Fox C, Graham J, Hollis J, et al. Randomized, paired comparison of No-Sting Barrier Film versus sorbolene cream (10% glycerine) skin care during postmastectomy irradiation. *Int J Radiat Oncol.* 2004;58(1): 241–6. doi: 10.1016/S0360-3016(03)01431-7
24. Hu JJ, Cui T, Rodriguez-Gil JL, Allen GO, Li J, Takita C, et al. Complementary and alternative medicine in reducing radiation-induced skin toxicity. *Radiat Environ Biophys.* 2014;53(3):621–6. doi: 10.1007/s00411-014-0540-y

25. Schneider F, Danski MTR, Vayego SA. Usage of *Calendula officinalis* in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Rev Esc Enferm USP*. 2015;49(2):221–8. doi: 10.1590/S0080-623420150000200006
26. Shoukri MM, Colak D, Donner A. Likelihood inference on the relative risk in split-cluster designs. *Clin Trials J Soc Clin Trials*. 2011;8(1):37–47. doi: 10.1177/1740774510392254
27. Micheli C, Palese A, Canzan F, Ambrosi E. Sting barrier film to protect skin in adult patients: findings from a scoping review with implications for evidence-based practice. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2017;14(5):403-11. doi:10.1111/wvn.12232
28. Moller PK, Olling K, Berg M, Habaek I, Haislund B, Iversen AM. 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;7:20-25. doi:10.1016/j.tipsro.2018.05.004
29. Fernandez-Castro M, Martín-Gil B, Peña-García I, López-Vallecillo M, García-Puig ME. Effectiveness of semi-permeable dressings to treat radiation-induced skin reactions: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):10.1111/ecc.12685. doi: 10.1111/ecc.12685
30. Menêses AG, Reis PED, Guerra ENS, Canto GDL, 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). doi: 10.1590/1518-8345.2035.2929
31. Feng X, Cheng G, Chen S, Yang H, Huang W. Evaluation of the burn healing properties of oil extraction from housefly larva in mice. *J Ethnopharmacol*. 2010;130(3):586–92. doi: 10.1016/j.jep.2010.05.044
32. Morikawa T, Matsuda H, Yoshikawa M. A Review of anti-inflammatory terpenoids from the incense gum resins frankincense and myrrh. *J Oleo Sci*. 2017;66(8):805–14. doi: 10.5650/jos.ess16149
33. Mahmoud AM, Zaki AR, Hassan ME, Mostafa-Hedeab G. Commiphora molmol resin attenuates diethylnitrosamine/phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis by modulating oxidative stress, inflammation, angiogenesis and Nrf2/ARE/HO-1 signaling. *Chem Biol Interact*. 2017;270:41–50. doi: 10.1016/j.cbi.2017.04.012
34. Han X, Beaumont C, Stevens N. Chemical composition analysis and in vitro biological activities of ten essential oils in human skin cells. *Biochim Open*. 2017;5:1–7. doi: 10.1016/j.biopen.2017.04.001
35. Jang E, Inn K-S, Jang YP, Lee K-T, Lee J-H. Phytotherapeutic activities of *sanguisorba officinalis* and its chemical constituents: a review. *Am J Chin Med*. 2018;46(02):299–318. doi: 10.1142/S0192415X18500155
36. Na E-J, Kim D-J, Kim J-H, Kim G-R. Recent trends in anti-obesity and anti-inflammatory studies in modern health care. *Technol Heal Care*. 2019;1–12. doi: 10.3233/THC-191736
37. Su XD, Guo RH, Li HX, Ma JY, Kim YR, Kim YH, et al. Anti-allergic inflammatory components from *Sanguisorba officinalis* L. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018;28(12):2210–6. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.04.033
38. Borghini A, Vecoli C, Mercuri A, Petruzzelli MF, D'errico MP, Portaluri M, et al. Genetic risk score and acute skin toxicity after breast radiation therapy. *Cancer Biotherapy Radiopharm*. 2014;29(7):267-72. doi: 10.1089/cbr.2014.1620
39. Stylianou C, Kafasi A, Papageorgou DK. Nurse led interventions for patients with head and neck cancer. *Nosileftiki [Internet]*. 2017 [cited 2019 Mar 18];56(2):97–106. Available from: https://www.researchgate.net/publication/325582126_Nurse_led_interventions_for_patients_with_head_and_neck_cancer