



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

RAYLANE FARIAS DE ALBUQUERQUE

**EFICÁCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO EXTRAORAL NA PREVENÇÃO DO
HIPOFLUXO SALIVAR EM PACIENTES TRATADOS COM RADIOTERAPIA
PARA CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: Ensaio clínico randomizado duplo-cego**

Recife

2020

RAYLANE FARIAS DE ALBUQUERQUE

EFICÁCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO EXTRAORAL NA PREVENÇÃO DO HIPOFLUXO SALIVAR EM PACIENTES TRATADOS COM RADIOTERAPIA PARA CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: Ensaio clínico randomizado duplo-cego

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada.

Orientador: Profº Drº Jair Carneiro Leão.

Coorientador: Profº Drº Igor Henrique Morais Silva.

Recife

2020

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

A345e

Albuquerque, Raylane Farias de

Eficácia da fotobiomodulação extraoral na prevenção do hipofluxo salivar em pacientes tratados com radioterapia para câncer de cabeça e pescoço: ensaio clínico randomizado duplo-cego/ Raylane Farias de Albuquerque. – 2020

49 f.: il.

Orientador: Jair Carneiro Leão.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde - CCS. Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2020.

Inclui referências, apêndice e anexos.

1. Terapia com Luz de Baixa Intensidade. 2. Neoplasias de cabeça e pescoço. 3. Radioterapia. 4. Xerostomia. 5. Saliva. I. Leão, Jair Carneiro (Orientador). II. Título.

617.6 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2020 -111)

RAYLANE FARIAS DE ALBUQUERQUE

EFICÁCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO EXTRAORAL NA PREVENÇÃO DO HIPOFLUXO SALIVAR EM PACIENTES TRATADOS COM RADIOTERAPIA PARA CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: Ensaio clínico randomizado duplo-cego

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Aprovada em: 27 de fevereiro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^º. Dr. Luiz Alcino Monteiro Gueiros (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dra. Ana Claudia Amorim Gomes Dourado (Examinadora Externa)

Universidade de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

A Deus sempre, pela saúde e determinação que me permite chegar onde jamais poderia imaginar, por renovar minhas esperanças a cada manhã, por ser o meu sustento.

A Universidade Federal de Pernambuco, na pessoa do seu reitor – Prof. Alfredo Macedo Gomes, e ao Centro de Ciências da Saúde, na pessoa do seu diretor – Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho, pela oportunidade de pertencer a uma renomada instituição.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de estudo que permitiu a realização dessa pesquisa e da minha formação como mestra.

Ao PPGO da UFPE, através de todos os professores pertencentes, minha admiração e gratidão pelos ensinamentos prestados.

A todos os funcionários do PPGO UFPE, secretários e serviços gerais, obrigada.

Ao Coordenador do PPGO e meu Orientador Prof. Dr. Jair Carneiro Leão, minha gratidão, admiração e respeito, por incentivar e permitir o início de minha jornada na vida docente, apontar caminhos e oportunidades, além de todos os ensinamentos passados.

Ao meu Coorientador, chefe e amigo, Prof. Dr. Igor Henrique Morais Silva, minha admiração e gratidão pela paciência, pelo incentivo diário, suporte e amizade.

A Profa. Dra. Alessandra Carvalho por todos os ensinamentos e paciência durante as clínicas de Estomatologia, serei sempre grata.

Aos colegas da UFPE que compartilharam essa jornada, do mestrado, doutorado, da clínica de estomatologia, obrigada pelo apoio, que sigamos juntos.

A Maria Heloísa Tavares e Lucas Nascimento Ribeiro colegas de pesquisa que trouxe para vida, por todo auxílio, empenho e dedicação que tornaram nosso trabalho real, obrigada.

Ao Hospital de Câncer de Pernambuco, através de todos os profissionais envolvidos e especialmente aos pacientes, razão de todo esse empenho, pela oportunidade de desenvolver essa pesquisa e tentar agregar mais qualidade de vida, obrigada.

A toda equipe de Odontologia do Hospital de Câncer de Pernambuco, auxiliares, residentes, secretária e colegas, instituição a qual tenho extremo respeito e admiração, minha gratidão pela paciência e suporte necessário.

Aos meus amigos de vida que acompanharam a jornada, familiares que me apoiaram de longe (meu pai Antônio Carlos de Albuquerque e todos os demais) e aos colegas que torceram por isso, gratidão.

Por último e não menos importante, à minha mãe Lídia Cavalcanti, minha irmã Lidiane Albuquerque e minha sobrinha Elise Albuquerque, meu alicerce e apoio nesse mundo, razão de tudo que sou e serei um dia, muito obrigada.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da fotobiomodulação extraoral na prevenção do hipofluxo salivar em pacientes tratados com radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. Amostra de 52 pacientes divididos em grupo intervenção com 23 pacientes submetidos a fotobiomodulação extraoral e grupo controle com 29 pacientes submetidos a fotobiomodulação extraoral placebo, três vezes por semana em dias alternados, durante todo o período da radioterapia. Os parâmetros utilizados foram: 30mW, 7,5J/cm², 10s/ponto, 0,3J/ponto, comprimento de onda de 830nm e área de 0,028cm². Foram avaliados o fluxo salivar em repouso e o inventário de xerostomia em três momentos do início ao fim da radioterapia e um mês após o término. O desfecho primário foi ausência de hipofluxo salivar, sendo os desfechos secundários maior prevalência de xerostomia, hipossalivação e complicações orais associadas. Quando comparados os volumes salivares antes e depois da radioterapia, a maior parte da amostra permaneceu com fluxo salivar > 0,2 ml/min (controle 69% x intervenção 65% p>0,05). A prevalência de xerostomia foi maior no grupo controle (21% x 17% p>0,05) assim como a queixa de xerostomia severa ao término da radioterapia (35% x 30% p>0,05). Dor oral foi a complicação mais frequente (controle 26% x intervenção 20% p>0,05). A fotobiomodulação extraoral não foi eficaz para impedir a redução do fluxo salivar durante a radioterapia, porém foi responsável por valores de fluxo maiores quando comparado ao grupo controle. Permitiu uma menor prevalência e severidade da xerostomia, possibilitando menos complicações secundárias como infecções fúngicas, dor oral, mucosite oral e disfagia.

Palavras-chave: Terapia com Luz de Baixa Intensidade. Neoplasias de cabeça e pescoço Radioterapia. Xerostomia. Saliva.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the efficacy of extraoral photobiomodulation in preventing salivary hypoflow in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. 52 patients divided into an intervention group (23 patients) and a control group (29 patients), submitted to extraoral photobiomodulation and placebo respectively, three times a week, during the radiotherapy period. The parameters used were: 30mW, 7.5J / cm², 10s / point, 0.3J / point, a wavelength of 830nm and area of 0.028cm². The salivary flow at rest and the xerostomia inventory were evaluated three times from the beginning to the end of the radiotherapy and one month after the end. The primary outcome was the absence of salivary hypoflux, with secondary outcomes with a higher prevalence of dry mouth and hyposalivation. Most of the sample remained with salivary flow > 0.2 ml / min before and after radiotherapy (control 69% x 65% intervention p > 0.05). The prevalence of xerostomia was higher in the control group (21% x 17% p > 0.05) as well as the complaint of severe xerostomia at the end of radiotherapy (35% x 30% p > 0.05). Oral pain was the most frequent complication (control 26% x intervention 20% p > 0.05). Extraoral photobiomodulation was not effective in preventing the reduction of salivary flow during radiotherapy, but it was responsible for higher flow values when compared to the control group. It allowed a lower prevalence and severity of xerostomia, allowing fewer secondary complications such as fungal infections, oral pain, oral mucositis and dysphagia.

Keywords: Low-Level Light Therapy. Head and Neck Neoplasms. Radiotherapy. Xerostomia. Saliva.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Divisão dos grupos de estudo.....	18
FIGURA 2 - Fluxograma CONSORT para inclusão dos pacientes na amostra.....	19
FIGURA 3 - Pontos de aplicação da fotobiomodulação intraoral.....	22
FIGURA 4 - Pontos de aplicação da fotobiomodulação extraoral.....	22
FIGURA 5 - Gráfico de comparação do volume salivar entre os grupos nos quatro momentos estudados.....	26
FIGURA 6 - Gráfico de comparação do valor do inventário entre os grupos nos quatro momentos estudados.....	27

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes estudados por grupo.....	24
TABELA 2 - Frequência das alterações apresentadas durante a radioterapia por grupo.....	25
TABELA 3 - Relação entre as variáveis volume salivar (ml/min) e inventário de xerostomia nos grupos estudados.....	27
TABELA 4 - Relação entre o volume salivar (ml/min), valores do inventário e a dose de radioterapia.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia
MO	Mucosite Oral
SUS	Sistema Único de Saúde
PBM	Photobiomodulation/Fotobiomodulação
HCP	Hospital de Câncer de Pernambuco
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
FSr	Fluxo Salivar em Repouso
Gy	Gray (unidade de medida da dose de Radioterapia)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO, TRATAMENTOS E SUAS COMPLICAÇÕES ORAIS.....	13
1.2	XEROSTOMIA E HIPOSSALIVAÇÃO INDUZIDAS POR TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS.....	14
1.3	MANEJO DA HIPOSSALIVAÇÃO E XEROSTOMIA.....	16
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3	METODOLOGIA.....	18
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	18
3.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	18
3.3	AMOSTRA.....	19
3.4	ELEGIBILIDADE.....	20
3.4.1	Critérios de Inclusão.....	20
3.4.2	Critérios de Exclusão.....	20
3.5	RANDOMIZAÇÃO.....	20
3.6	COLETA DE DADOS.....	21
3.7	PROCEDIMENTOS.....	21
3.7.1	Procedimentos clínicos.....	21
3.7.2	Aplicação da Fotobiomodulação.....	21
3.7.3	Coleta da Saliva.....	22
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
4	RESULTADOS.....	24
5	DISCUSSÃO.....	29
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
	REFERÊNCIAS.....	35
	APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA.....	39
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	40

ANEXO A - INVENTÁRIO DE XEROSTOMIA.....	42
ANEXO B - SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE XEROSTOMIA.....	43
ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	44

1 INTRODUÇÃO

A xerostomia definida como sensação subjetiva de boca seca podendo ou não estar acompanhada do hipofluxo salivar está entre as principais complicações dos pacientes submetidos à radioterapia (RT) para tratamento das neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço, seja a RT isolada ou concomitante à quimioterapia (QT). A maioria dos casos ocorre de forma tardia, porém, pode acontecer ainda durante o tratamento, trazendo prejuízos e por vezes até a interrupção do tratamento. Outras complicações orais apresentam o risco elevado de ocorrer na presença da hipossalivação, como mucosite oral (MO), infecções orais e cárie. Além dos prejuízos funcionais como dificuldade na fala, alteração da percepção do paladar, e dificuldades na deglutição.

O desenvolvimento da hipossalivação vai estar diretamente relacionado à dose de RT recebida e o volume de glândula salivar irradiado, portanto, entre os métodos de prevenção encontra-se o uso de técnicas modernas de RT que permitam preservar o maior volume possível das glândulas salivares. Tendo em vista que essas técnicas ainda não são realidade na maioria dos serviços, especialmente os que contemplam o Sistema Único de Saúde (SUS), faz-se necessário buscar alternativas no manejo dessa complicação com efeito negativo na qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

Entre os tratamentos atualmente descritos encontra-se o uso de estimuladores mecânicos e gustatórios, sialogogos sistêmicos e terapias alternativas como a acupuntura. Porém, esses dependem que exista parênquima glandular disponível para ser estimulado. Nos casos em que isso não ocorre, os pacientes ficam limitados ao uso de produtos que mimetizem a saliva, conhecidos como salivas artificiais, que apresentam baixo nível de satisfação e efeitos limitados. Entre as terapias menos descritas encontra-se a fotobiomodulação (PBM) através do laser de baixa intensidade, por promover síntese proteica, crescimento e diferenciação celular sem efeitos mutagênicos e fototérmicos. Apresenta fácil aplicação, baixo custo e geralmente já está disponível na rotina dos serviços oncológicos para prevenção da MO, podendo ser utilizado de forma preventiva.

Os dados disponíveis na literatura acerca da efetividade dessa terapia na prevenção e/ou tratamento do hipofluxo salivar ainda são limitados, devido aos poucos ensaios clínicos, variações nos protocolos utilizados e pequenas amostras estudadas. Diante disso encontra-se justificada a realização desse ensaio clínico que teve como objetivo avaliar o impacto da

fotobiomodulação extraoral na prevenção do hipofluxo salivar em pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço submetidos a tratamento com radioterapia.

1.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO, TRATAMENTOS E SUAS COMPLICAÇÕES ORAIS.

A estimativa de incidência de câncer no Brasil para cada ano do triênio 2020-2022 aponta a ocorrência de aproximadamente 15.190 casos novos de neoplasias de cavidade oral e 7.650 novos casos de laringe. Especialmente na região Nordeste do Brasil foi estimado 3.300 novos casos de câncer de cavidade oral, para ambos os sexos (1). Cirurgia, RT e QT são os tratamentos curativos frequentemente empregados nos cânceres de cabeça e pescoço, podendo ser utilizados de forma combinada, a depender do estadiamento tumoral (2). Nos últimos anos, as alterações no fracionamento de dose da RT e a adição de QT têm melhorado o controle local do tumor e a sobrevida nesta população, porém, tem agregado um aumento nas complicações decorrentes destes tratamentos (3).

Na RT, o objetivo é causar danos ao DNA levando à morte de células neoplásicas, para isso várias técnicas podem ser utilizadas. A dose total de radiação empregada no tratamento com intenção curativa se baseia na localização e tipo do tumor, ficando em torno de 50 a 70 Gy nos modelos da RT convencional, distribuída em frações de 1,8 a 2 Gy/dia, cinco dias por semana (4). A radioterapia convencional bidimensional (RT2D), é executada por meio da delimitação do volume de tratamento a partir de radiografias simples. Na radioterapia conformacional tridimensional (RT3D) o planejamento é realizado a partir de tomografias computadorizadas, com a visualização do tumor e dos tecidos normais de forma volumétrica (5). Na Radioterapia com Intensidade Modulada (IMRT) a intensidade da radiação é modulada em cada campo de tratamento, através de filtros para subcampos (6).

A RT em região de cabeça e pescoço é tipicamente associada com toxicidades que podem ser divididas em agudas, quando ocorrem até três meses após o tratamento, e tardias que podem surgir a partir de três meses pós-tratamento e ter efeitos profundos sobre a qualidade de vida do paciente. Entre as mais comuns estão mucosite, xerostomia, disgeusia, disfagia, trismo, dermatite e candidíase (7). A toxicidade aguda mais frequente da irradiação de cabeça e pescoço é a MO, que se manifesta como eritema, edema ou ulceração geralmente acompanhada por uma sensação de queimadura, podendo ser acompanhada de outras complicações como dor oral, má nutrição e infecções, com risco de vida em alguns pacientes

(8). A toxicidade tardia mais comum é a xerostomia (sensação subjetiva de boca seca), podendo ou não haver diminuição do fluxo salivar, levando à persistente sensação de secura da boca, desconforto oral, além de dificuldade na fala e deglutição. Acompanhada da disfagia, participam do processo de desnutrição nesses pacientes (9, 10).

No tocante à QT, os agentes quimioterápicos são medicamentos de natureza citotóxica que agem para evitar a rápida divisão das células malignas e/ou destruí-las. Para as neoplasias de cabeça e pescoço utilizam-se principalmente os derivados da platina e 5-fluorouracila, em protocolos semanais. Os efeitos citotóxicos da QT são sistêmicos, ocorrendo nas células tumorais e nas normais, porém, grande parte dos mecanismos e manifestações clínicas nos órgãos, tecidos e células humanas ainda é desconhecida (11). As complicações orais mais comumente encontradas, decorrentes da toxicidade associada aos quimioterápicos são: mucosite e xerostomia, causando dificuldade de deglutição, acúmulo de placa bacteriana, cáries, infecções oportunistas e sangramento oral (12).

1.2 XEROSTOMIA E HIPOSSALIVAÇÃO INDUZIDAS POR TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS.

A xerostomia pode ser definida como a sensação de secura de boca descrita pelo paciente, podendo ou não estar associada à hipossalivação (redução patológica do fluxo salivar), e que traz outros problemas ao sistema estomatognático. Está entre as principais complicações decorrentes do tratamento oncológico na região de cabeça e pescoço (13, 14). Aproximadamente 60-65% de saliva total é produzida pelas glândulas parótidas, 20-30% é produzida pela glândula submandibular e os restantes 2-5% pelas glândulas sublinguais (15). A saliva é fundamental para saúde bucal e bem estar, apresentando funções essenciais como lubrificação, digestão, atividade antibacteriana e antifúngica entre outras. Além disso, funções orais, como falar, engolir e degustar, requerem saliva (16). Pacientes com boca seca frequentemente têm mucosa oral atrófica e eritematosa, perda de papilas na língua e lábios que descascam e racham. Lesões traumáticas podem ser visíveis na mucosa bucal e nas bordas laterais da língua. As próteses podem ficar desadaptadas, causando ulcerações dolorosas (17). A mudança na microbiota bucal em relação às bactérias cariogênicas em combinação com o fluxo reduzido de saliva e a composição alterada da saliva pode levar à cárie mais facilmente (18).

A terapia de radiação desempenha um papel importante no tratamento das neoplasias de cabeça e pescoço, é regulada pela localização dos tumores primários e dos nódulos linfáticos, apresentando, portanto, a necessidade de as glândulas salivares, mucosa oral, e os ossos gnáticos serem inclusos nos campos de tratamento de radiação (19). As glândulas salivares são marcadamente sensíveis à RT, e os danos geralmente são irreversíveis em doses superiores a 50Gy (20). Quanto à QT, tratamentos citotóxicos sistêmicos têm como alvo células que se dividem rapidamente e, como tal, podem danificar as papilas gustativas e suas células receptoras. Entre as drogas antineoplásicas que foram associadas a mudanças no paladar encontram-se cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil (21).

A literatura destaca que a ocorrência de hipossalivação está relacionada a vários fatores, como a dose de radiação, o volume de tecido irradiado e o uso de QT concomitante de sensibilização à radiação (22). Além da alteração quantitativa também ocorre alteração qualitativa dos constituintes salivares, com diminuição na atividade das amilases, capacidade tampão, pH, e consequente acidificação. Também sofrem alterações eletrólitos, como cálcio, potássio, sódio e fosfato, ficando os indivíduos mais susceptíveis ao desenvolvimento da doença periodontal, cáries, infecções orais e disfagia (20, 23).

Medições precisas e confiáveis de xerostomia são necessárias para avaliar adequadamente a sua gravidade, tempo de curso, relações de dose-resposta, e a eficácia de medidas para proteger as glândulas ou para estimular a produção de saliva após a irradiação (24). Vários métodos têm sido propostos para avaliação do fluxo salivar. A escolha da técnica pode ser feita coletando-se a saliva total ou de uma glândula específica. Além disso, a amostra pode ser obtida para avaliar o fluxo de saliva com e sem estímulo. Na prática clínica utiliza-se com maior frequência o método de escoamento passivo para se avaliar a saliva não estimulada. Em relação à natureza do estímulo, têm-se valido mais do estímulo mecânico. Verifica-se que o período de cinco minutos de coleta tem sido muito utilizado para avaliar a taxa de fluxo de saliva não estimulada e estimulada (25)

Quanto a classificação da taxa de fluxo salivar total (ml/min), foi considerada como normal ($>0,2$ sem estímulo e $>1,0$ com estímulo), baixa ($0,1-0,2$ sem estímulo e $0,7-1,0$ com estímulo) e muito baixa ($<0,1$ sem estímulo e $<0,7$ com estímulo) de acordo com Eisbruch *et al.*, 2003 (26).

1.3 MANEJO DA HIPOSSALIVAÇÃO E XEROSTOMIA

Como prevenção para minimizar os efeitos da xerostomia em pacientes em tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço pode ser citada a utilização da técnica de IMRT que tem demonstrado reduzir as toxicidades nos tecidos normais, como a xerostomia, uma vez que irradia em menor quantidade as zonas glandulares (27). Uma ampla gama de intervenções para hipofluxo salivar está disponível. A estimulação glandular pode ser apropriada para pacientes com algum grau de parênquima residual das glândulas salivares, e podem ser tentadas através de medicações sialogogas (como a pilocarpina e a cevimelina), gomas de mascar ou pastilhas. A aplicação tópica de substitutos salivares pode oferecer algum benefício, fornecendo um revestimento de retenção de umidade na mucosa oral. Outras intervenções, como a acupuntura, também têm sido usadas para aumentar a produção de saliva, possivelmente aumentando o fluxo sanguíneo periférico (20).

Visto que o uso de saliva artificial e estimulantes mecânicos e gustatórios muitas vezes não são bem aceitos pelos pacientes, e os sialogogos sistêmicos, como a pilocarpina e o betanecol, podem resultar em efeitos colaterais importantes, outras opções vêm ganhando destaque e interesse clínico. Entre estas, destacam-se a acupuntura e o uso do laser de baixa potência (11). A terapia com laser de baixa potência é conhecida por sua alta penetração nos tecidos e ação nas membranas mitocondriais pelo aumento da produção de ATP e espécies reativas de oxigênio, que desempenham um papel significativo na ativação celular, influenciando a síntese de proteínas, crescimento, diferenciação e proliferação celular (28). Estudos têm relatado que a fotobiomodulação realizada para prevenção de MO induzida por RT-QT também aumenta a produção salivar através da estimulação indireta das glândulas salivares menores e maiores (11). Por não ser invasiva, apresentar baixo custo e facilidade de aplicação, a terapia com laser de baixa potência está disponível na rotina clínica de alguns serviços oncológicos, sendo utilizada há muito tempo para tratamento e prevenção da MO (29). No entanto, ainda são poucos os dados disponíveis baseados em pesquisas clínicas e não há padronização dos protocolos a serem utilizados. Uma vez que o hipofluxo salivar é uma importante complicação nos pacientes submetidos à esse tipo de tratamento, com influência direta na qualidade de vida, justificou-se a realização deste estudo que busca avaliar a eficácia da fotobiomodulação extraoral, realizada concomitante a RT para prevenção do hipofluxo salivar em pacientes submetidos ao tratamento de câncer de cabeça e pescoço.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia da fotobiomodulação extraoral na prevenção do hipofluxo salivar em pacientes tratados com radioterapia para câncer de cabeça e pescoço.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os valores do fluxo salivar antes, durante e depois do tratamento para câncer de cabeça e pescoço em pacientes submetidos a diferentes protocolos de fotobiomodulação.

- Identificar a prevalência de xerostomia em pacientes em tratamento para câncer de cabeça e pescoço com radioterapia, submetidos a diferentes protocolos de fotobiomodulação.

- Identificar as alterações orais em pacientes em tratamento para câncer de cabeça e pescoço submetidos à diferentes protocolos de fotobiomodulação.

- Estabelecer correlação entre as doses de radiação utilizadas e os valores de fluxo salivar durante o tratamento para câncer de cabeça e pescoço com radioterapia

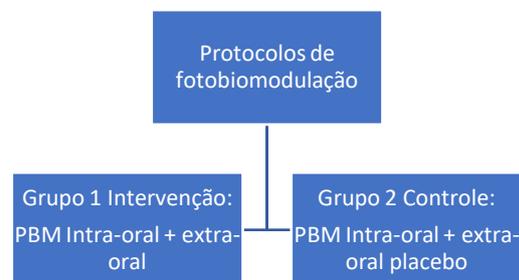
- Estabelecer parâmetros comparativos entre diferentes protocolos de fotobiomodulação para pacientes em tratamento para câncer de cabeça e pescoço com radioterapia.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um ensaio clínico randomizado duplo cego, com o propósito de comparar alterações no fluxo salivar de pacientes em tratamento para câncer de cabeça e pescoço com RT, com ou sem QT concomitante, submetidos a diferentes protocolos de PBM. Para isto foram criados dois grupos de estudo, com protocolos de PBM diferentes. Para ambos os grupos, os pacientes receberam PBM intraoral com intuito de prevenção e tratamento de MO induzida por RT. Todas as informações sobre parâmetros dosimétricos em cada grupo de estudo encontram-se no item *Aplicação da fotobiomodulação*.

Figura 1 - Divisão dos grupos de estudo.



Fonte: Próprio autor.

A classificação do estudo como duplo cego foi possível graças à realização de PBM por profissional habilitado e externo à pesquisa utilizando aparelho de laser com todos os parâmetros dosimétricos idênticos aos dois grupos, porém no grupo controle ao ser realizada a PBM extraoral, o aparelho não emitia laser. Em virtude da utilização do laser infravermelho tanto para prevenção de MO quanto para estímulo ao fluxo salivar neste estudo, foi possível omitir tanto para o paciente quanto para o avaliador principal, o tipo de protocolo utilizado. Não foi possível o cegamento total onde o aplicador também fosse cego, devido as características inerentes ao procedimento. O estudo foi descrito seguindo as recomendações CONSORT.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

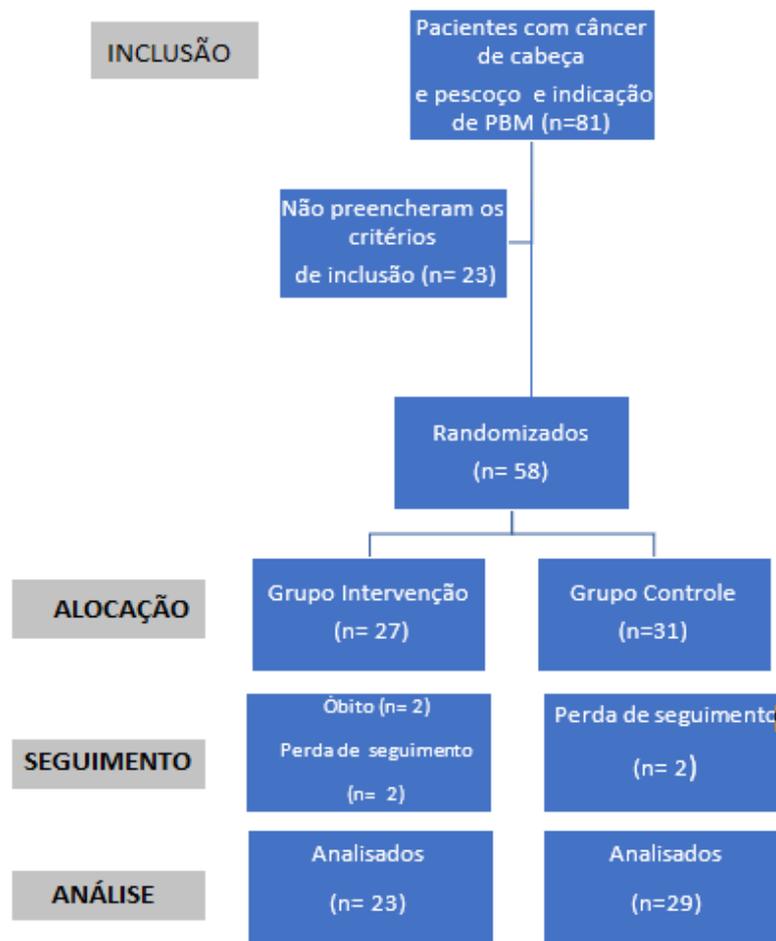
O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCP, CAAE: 04330118.8.0000.5205 (ANEXO 3). Os protocolos estabelecidos foram enviados ao CEP, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Protocolo de Pesquisa, respeitando os aspectos éticos e legais vigentes, de acordo com a Resolução 466/2012. Todos os pacientes foram individualmente informados sobre a natureza e a proposta do tratamento,

bem como quanto aos riscos e benefícios da pesquisa. A pesquisa encontra-se cadastrada na plataforma REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) sob número de registro RBR-5746z9.

3.3 AMOSTRA

A amostra de conveniência foi composta por pacientes com indicação de tratamento com RT para neoplasia maligna de cabeça e pescoço no HCP e encaminhados ao Departamento de Odontologia para realização de PBM. A coleta de dados foi realizada de fevereiro de 2019 à setembro de 2019. Inicialmente a amostra contemplava 58 pacientes, após as perdas foram analisados 52 pacientes.

Figura 2 – Fluxograma CONSORT para inclusão dos pacientes na amostra.



Fonte: Próprio autor.

3.4 ELEGIBILIDADE

3.4.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço (cavidade oral, faringe, laringe e primário oculto) com indicação de tratamento com RT com ou sem QT concomitante.
- Pacientes que o campo de irradiação englobe obrigatoriamente todas as glândulas salivares maiores.

3.4.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes menores de 18 anos de idade ou incapacitados a responderem as perguntas.
- Tumores iniciais (T1 e T2) e limitados à laringe, outras localizações como metástases e tumores em pele.
- Indicação de RT com intuito paliativo.
- Pacientes portadores de Diabetes Melitus, doenças autoimunes, infectocontagiosas e do colágeno.
- Pacientes que façam uso de drogas que possam interferir no fluxo salivar.
- Pacientes com trismo ou limitação de abertura de boca por sequela cirúrgica.

3.5 RANDOMIZAÇÃO

Pacientes consecutivos que compareceram ao ambulatório de Odontologia do HCP com indicação de fotobiomodulação no período de fevereiro à setembro de 2019 foram randomizados através de sorteio utilizando envelopes pardos, opacos, selados e numerados, que indicaram o protocolo de tratamento a ser instituído. A alocação dos pacientes foi realizada por um pesquisador sem contato com os mesmos. A randomização e alocação dos pacientes só foram realizadas após apresentação e assinatura do TCLE com uma linguagem clara, para que os voluntários da pesquisa não apresentassem dúvidas.

3.6 COLETA DE DADOS

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B), todos os dados foram registrados em ficha própria, elaborada pela pesquisadora principal. Foram considerados o perfil sociodemográfico, numeração do paciente na ficha, diagnóstico, estadiamento da lesão, tratamento da neoplasia, complicações orais durante o tratamento, presença e classificação do grau de xerostomia e os valores da análise do FSR (APÊNDICE A).

3.7 PROCEDIMENTOS

3.7.1 Procedimentos Clínicos

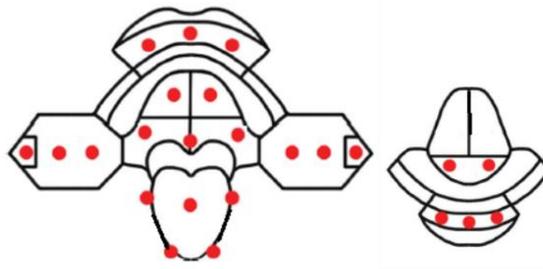
Todos os pacientes foram submetidos a preparo e adequação bucal prévio à RT, que incluíram: tratamento periodontal e restaurador, exodontias, remoção de fatores que pudessem influenciar na gravidade dos efeitos agudos e tardios da RT (próteses mal adaptadas, restaurações inadequadas) e aconselhamento da suspensão do uso de aparelhos protéticos removíveis. Foram também esclarecidos a respeito das complicações orais mais frequentes e orientados quanto à higiene oral. Todos foram avaliados três vezes por semana durante a RT, conforme rotina do serviço.

3.7.2 Aplicação da Fotobiomodulação

O aparelho de laser utilizado foi o Flash Laser III (DMC, São Paulo, Brasil) de arseneto de gálio e alumínio (AsGaAl), com comprimentos de onda de 660 nm (laser vermelho) e 830 nm (laser infravermelho). A escolha do aparelho de laser foi baseada na disponibilidade do aparelho no serviço e possibilidade de controlar os parâmetros conforme a necessidade. Nesse estudo foi utilizado apenas o laser infravermelho (830 nm) com os seguintes parâmetros baseados nos estudos de Lima *et al.*, (2010) e Palma *et al.*, (2017), adaptados à metodologia proposta: Aplicação Intraoral: 15mW, 12J/cm², 10s por ponto, 2.4 J/ponto (30). Aplicação extraoral: 30mW, 7,5J/cm², 10s por ponto, 0,3J/ponto (31). O tipo de condutor óptico foi a fibra de sílica, 10 cm de comprimento e área de 0,028cm². O protocolo da fotobiomodulação seguido foi de três vezes semanais em dias alternados e sempre pelo mesmo cirurgião-dentista. A PBM foi iniciada previamente à primeira sessão de RT e encerrada posteriormente à última sessão de RT. Para a aplicação intraoral, sempre excluindo a área do tumor, foram iluminados três pontos em ambas as mucosas jugais (direita

e esquerda), três na mucosa labial superior e três na inferior, dois no palato duro, um no palato mole, um no dorso da língua, dois nas bordas da língua bilateralmente, um no pilar amigdaliano direito e um no esquerdo, e dois no assoalho bucal. Para a aplicação extraoral, foram iluminados seis pontos em cada glândula parótida e três em cada glândula submandibular bilateralmente (Figuras 3 e 4). A fibra óptica da peça de mão do laser foi colocada sempre perpendicularmente e em contato com o tecido durante as aplicações. O método de desinfecção química (álcool 70%) foi utilizado na limpeza do aparelho, além de barreira plástica individual. Durante o tratamento, o operador do laser e o paciente usaram óculos de proteção com lentes específicas.

Figura 3 – Pontos de aplicação da fotobiomodulação intraoral.



Fonte: Adaptado de Lima et al., 2010.

Figura 4 – Pontos de aplicação da fotobiomodulação extraoral.



Fonte: Palma et al., 2017.

3.7.3 Coleta da Saliva

Para se determinar e classificar a xerostomia foi utilizado o Inventário de Xerostomia de Thomson *et al.*, (1999) na versão para língua portuguesa, que avalia valores de 11 a 55 de acordo com a severidade (31) (ANEXO A) e a tabela proposta por Eisbruch *et al.*, (2003) (ANEXO B) que avalia um fator subjetivo com graus de 1 a 3 e outro objetivo relacionado à taxa de fluxo salivar (não estimulada) também com grau que varia de 1 a 3 (24). Em seguida

foi realizada a sialometria. O fluxo salivar e a classificação da xerostomia foram registrados em quatro momentos:

D0 – antes do início do tratamento com RT

D1 – no meio do tratamento de RT (aproximadamente 17ª sessão)

D2 - Ao final do tratamento de RT

D3 – Um mês após o término do tratamento com RT

A realização da sialometria foi pela pesquisadora principal, utilizando-se a técnica descrita por Sreebny e Vissink onde os pacientes foram orientados a remover qualquer tipo de prótese oral, a ficarem sentados em uma cadeira com a cabeça levemente abaixada, engolir a primeira saliva e assim que o pesquisador orientava para início da coleta de saliva, os pacientes cuspiam em copos descartáveis, durante 5 minutos. Com esta técnica se consegue determinar o FSR. Para determinar o peso utilizou-se uma balança de precisão, onde os recipientes para depósito de saliva foram pesados antes do início e após a coleta da saliva. Para o cálculo do fluxo salivar total, e assumindo que 1g de saliva corresponde a 1 ml, foi utilizada a fórmula de conversão (32, 33):

$$\text{Fluxo Salivar (ml/ min)} = \frac{\text{Peso do tubo pós (g)} - \text{Peso do tubo pré (g)}}{\text{Período da coleta (min)}}$$

Após análise do fluxo salivar a saliva foi desprezada na cuspeira própria do equipo odontológico e o recipiente (copo descartável) foi descartado em lixeira própria para lixo biológico.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados no Excel 2010 e foi utilizado o Software STATA/SE 12.0. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança. Os resultados estão apresentados em forma de tabelas e gráficos com suas respectivas frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Para verificar a existência de associação entre as variáveis categóricas foram utilizados os testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher, para as variáveis quantitativas o Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação com dois grupos foram utilizados Teste t Student (Distribuição Normal) e Mann-Whitney (Não Normal) e para correlação não-paramétrica foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Spearman's.

4 RESULTADOS

A amostra foi constituída de 52 pacientes, divididos em grupo intervenção com 23 pacientes e grupo controle com 29 pacientes, ambos com idade média de 60 anos. O sexo masculino esteve mais presente nos dois grupos (70% x 79%). Tabagistas e etilistas concomitantes foram maioria (96% x 90%). Entre as ocupações, a maior parte da amostra nos dois grupos era composta por agricultores (26% x 28%), aposentados (22% x 17%) e autônomos (22% x 14%). O diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermóide foi responsável pela maioria dos casos nos dois grupos (96% x 94%), sendo orofaringe a localização mais frequente no grupo intervenção (35%) e laringe no grupo controle (49%). Quanto ao estadiamento clínico a maior parte encontrava-se no estágio IV (44% x 45%). Quando analisados os tratamentos realizados, QT + RT concomitante foi responsável por 48% do grupo intervenção e 62% do placebo e cisplatina foi a droga de escolha em todos os casos. A cirurgia esteve presente em 48% do grupo intervenção e 45% do grupo controle. Entre os tipos de radioterapia, a tridimensional foi maioria nos dois grupos (91% x 86%), seguida por bidimensional (9% x 14%) A dose total de radioterapia variou de 50Gy à 70Gy (Dose média intervenção 70Gy x controle 67Gy). Em relação a quantidade de sessões de laser realizadas a média no grupo intervenção foi de 17 sessões e no grupo controle de 18 sessões. (Tabela 1).

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes estudados por grupo.

Características	Grupo 1 – intervenção (n = 23)	Grupo 2 – controle (n = 29)
Idade, média (intervalo)	60 (42-79)	60 (17-85)
Sexo, n (%)		
Feminino	7 (30)	6 (21)
Masculino	16 (70)	23(79)
Hábitos, n (%)		
Tabagismo	22 (96)	26 (90)
Etilismo	22 (96)	26 (90)
Ocupação, n (%)		
Agricultor	6 (26)	8 (28)
Aposentado	5 (22)	5 (17)
Autônomo	5 (22)	4 (14)
Outros	4 (17)	8 (28)
Pedreiro	1 (4)	3 (10)
Pintor	2 (9)	1 (3)
Histopatológico, n (%)		
Carcinoma Epidermóide	22 (96)	27 (94)
Carcinoma Adenóide Cístico	1 (4)	-
Adenocarcinoma	-	1 (3)
Carcinoma folicular	-	1 (3)

Localização Tumoral, n (%)		
Cavidade Oral	3 (13)	5 (17)
Orofaringe	8 (35)	5 (17)
Laringe	7 (30)	14 (49)
Outras	5 (22)	5 (17)
TNM, n (%)		
I	3(13)	4 (14)
II	6 26)	5 (17)
III	4 (17)	7 (24)
IV	10 (44)	13 (45)
Tipo de radioterapia, n (%)		
2D	2 (9)	4 (14)
3D	21(91)	25 (86)
Dose total de radioterapia, Gy, média (intervalo)	70 (63-70)	67 (50-70)
Quimioterapia, n (%)	11 (48)	18 (62)
Cisplatina	11	18
Cirurgia, n (%)	11 (48)	13 (45)
Sessões de laser, média (intervalo)	17 (12-23)	18 (10-24)

Fonte: Próprio autor.

Entre as complicações apresentadas durante a RT, não houve diferença estatisticamente significativa quando analisadas as complicações em relação aos grupos. A dor oral foi a complicação mais frequente nos dois grupos (intervenção 20% x controle 26%). Em ordem decrescente as outras alterações encontradas com maior frequência foram, no grupo intervenção xerostomia (73,9%), disfagia (69,6%) e mucosite oral (56,5%) e no grupo controle disfagia (75,9%), xerostomia (72,4%) e mucosite oral (55,2%) (Tabela 2).

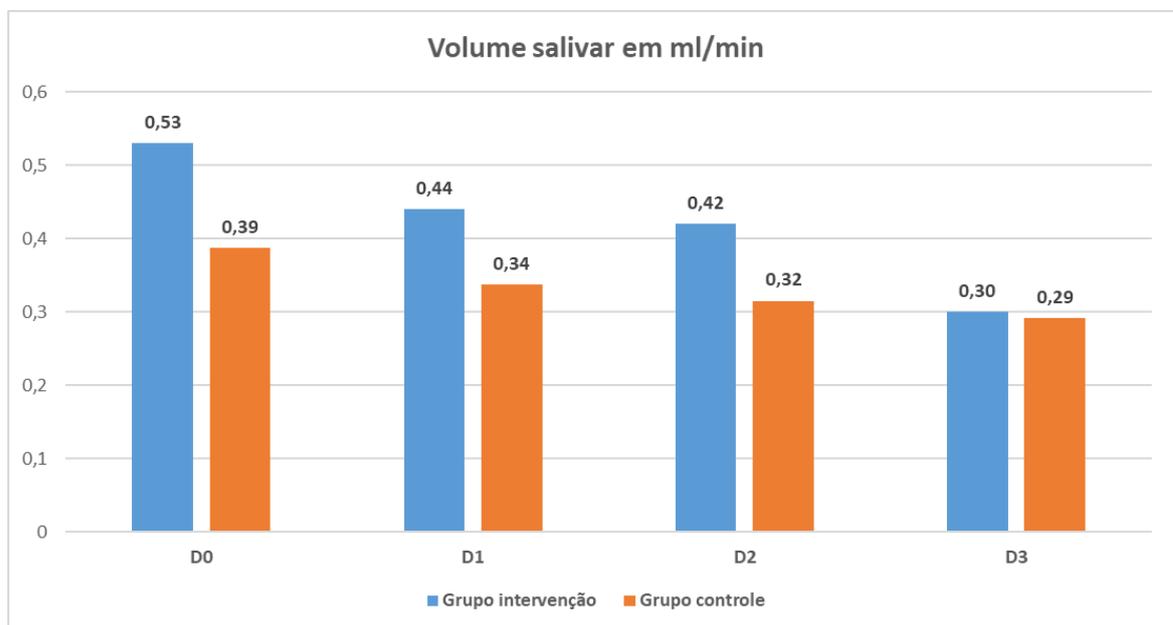
Tabela 2 – Alterações presentes durante a radioterapia.

Variáveis	Grupos		p-valor
	Extraoral n (%)	Intraoral n (%)	
Complicações da RT			
Queilite	3 (13,0)	2 (6,9)	0,644 *
Cárie	1 (4,3)	0 (0,0)	0,442 *
Boca seca	17 (73,9)	21 (72,4)	0,904 **
Disfagia	16 (69,6)	22 (75,9)	0,611 **
Dor gengival	0 (0,0)	1 (3,4)	1,000 *
Mucosite	13 (56,5)	16 (55,2)	0,922 **
Hemorragia oral	1 (4,3)	0 (0,0)	0,442 *
Dor oral	20 (87,0)	26 (89,7)	1,000 *
Dor de dente	0 (0,0)	1 (3,4)	1,000 *
Radiodermite	4 (17,4)	4 (13,8)	1,000 *
Infecção fúngica	6 (26,1)	8 (27,6)	0,904 **
Língua pilosa	3 (13,0)	0 (0,0)	0,080 *

Fonte: Próprio autor. (*) Teste Exato de Fisher (**) Teste Qui-Quadrado.

Em relação ao volume salivar, os dois grupos foram comparados nos quatro momentos descritos e o fluxo salivar em repouso manteve-se satisfatório ($> 0,2\text{ml/min}$) para os dois grupos durante todo o tratamento. Observa-se que o fluxo salivar reduz com o passar do tratamento nos dois grupos, porém a redução é maior no grupo placebo. Na avaliação após o término da radioterapia (30 dias após) os valores praticamente se igualam ($0,3 \times 0,29 \text{ ml/min}$) (Gráfico 1).

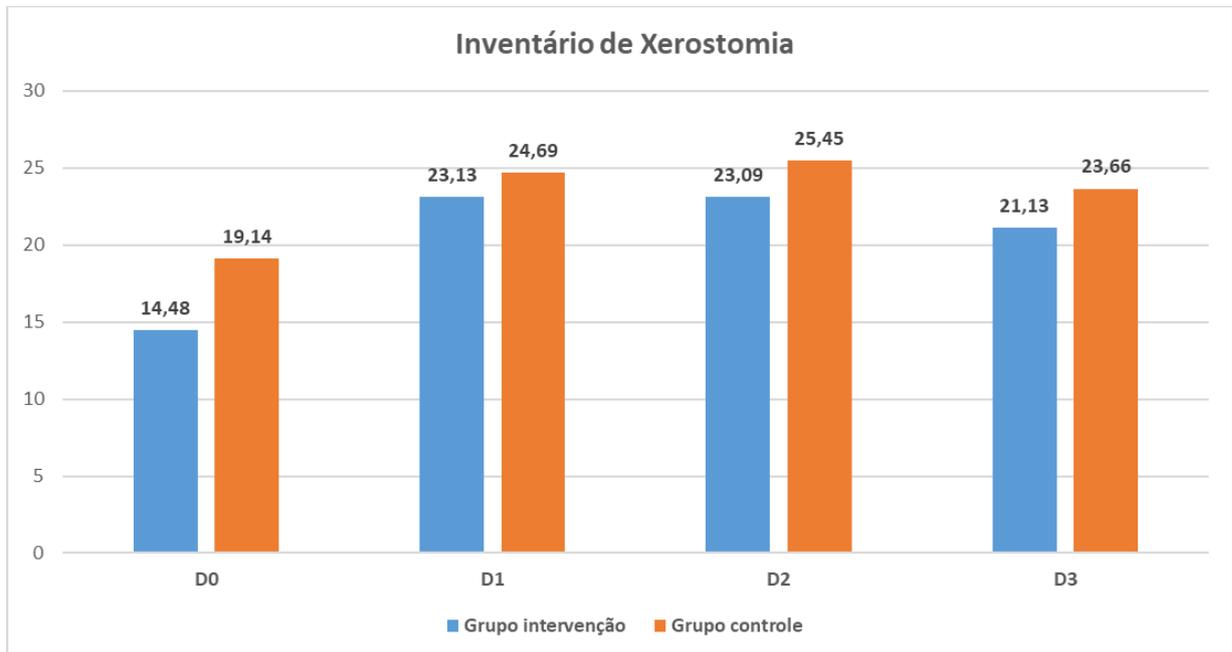
Figura 5 – Gráfico de comparação do volume salivar entre os grupos nos quatro momentos estudados.



Fonte: Próprio autor.

Quando analisados os valores do inventário de xerostomia pode-se observar que o Score aumenta na primeira fase da RT de forma proporcional para os dois grupos, se mantém praticamente estável do meio ao término do tratamento e reduz discretamente na primeira avaliação após o término da radioterapia (30 dias após). Embora as variações tenham sido proporcionais, o grupo intervenção manteve sempre valores mais baixos do inventário do que o grupo controle, indicando uma xerostomia menos severa (Gráfico 2).

Figura 6 – Gráfico de comparação do valor do inventário entre os grupos nos quatro momentos estudados.



Fonte: Próprio autor.

Quando avaliados os valores do volume salivar e do inventário de xerostomia nos dois grupos, observamos que só houve relação estatisticamente significativa nos valores de inventário no D0 (início do tratamento), momento em que os pacientes ainda não foram expostos aos efeitos da radioterapia, portanto os valores do inventário mais se aproximam do mínimo que é 11 ($p = 0,006$) (Tabela 3). A tabela descreve os valores do volume salivar e do inventário de xerostomia nos quatro momentos estudados para os dois grupos. Em todos os momentos analisados o valor do inventário se manteve mais próximo de uma xerostomia amena do que severa (D0 = 14,48 D1 = 23,13, D2 = 23,09, D3 = 21,13), levando em consideração que a análise varia entre 11 e 55 pontos.

Tabela 3 – Relação entre as variáveis volume salivar (ml/min) e inventário de xerostomia nos grupos estudados.

Variáveis	Grupos		p-valor
	Extraoral	Intraoral	
	Média ± DP	Média ± DP	
Volume salivar D0	0,53 ± 0,42	0,39 ± 0,38	0,055 **
Volume salivar D1	0,44 ± 0,31	0,34 ± 0,21	0,175 **
Volume salivar D2	0,42 ± 0,36	0,32 ± 0,20	0,236 **
Volume salivar D3	0,30 ± 0,26	0,29 ± 0,22	0,841 **
Inventário D0	14,48 ± 4,80	19,14 ± 8,96	0,006**
Inventário D1	23,13 ± 8,40	24,69 ± 9,73	0,545 **
Inventário D2	23,09 ± 7,53	25,45 ± 10,60	0,371 **
Inventário D3	21,13 ± 6,41	23,66 ± 9,76	0,290 **

(*) Teste Mann-Whitney (**) Teste t Student Fonte: Próprio autor.

Ao se relacionar o FSR e a severidade da xerostomia com a dose de RT, só houve correlação estatisticamente significativa entre a dose de RT (Gy) e o volume salivar no momento D0 para o grupo intervenção ($p=0,027$). O que não nos traz significado clínico, uma vez que no momento D0 o paciente ainda não estava exposto às alterações salivares decorrentes da radioterapia. Os valores do coeficiente de Spearman demonstram que não houve correlação entre as variáveis, uma vez que as alterações no volume salivar e nos valores do inventário não acompanham de forma proporcional as alterações na dose de RT (Gy) (Tabela 4).

Tabela 4 – Relação entre o volume salivar (ml/min), valores do inventário e a dose de radioterapia.

Variáveis	Dose de RT (Gy)	
	Coeficiente *	p-valor
Extraoral		
Peso D0	0,460	0,027
Peso D1	0,338	0,115
Peso D2	-0,027	0,904
Peso D3	-0,073	0,742
Inventário D0	0,012	0,958
Inventário D1	-0,006	0,980
Inventário D2	-0,119	0,588
Inventário D3	-0,053	0,809
Intraoral		
Peso D0	0,249	0,075
Peso D1	0,077	0,589
Peso D2	-0,026	0,853
Peso D3	-0,047	0,741
Inventário D0	0,037	0,792
Inventário D1	-0,136	0,335
Inventário D2	-0,110	0,436
Inventário D3	0,085	0,551

(*) Correlação de Spearman's

Fonte: Próprio autor.

5 DISCUSSÃO

Até o momento são poucos os dados disponíveis na literatura acerca da efetividade da PBM na prevenção da xerostomia e hipofluxo salivar em pacientes submetidos ao tratamento oncológico. Este ensaio clínico randomizado apresenta a maior amostra presente entre os estudos clínicos com objetivo semelhante, sendo ainda o único estudo duplo-cego realizado. O estudo de Simões et al., 2010 demonstrou que a PBM utilizada para tratar a MO pode ser eficaz no alívio dos sintomas da xerostomia induzida por RT (34). Outro estudo mais antigo já sugeria que os pacientes submetidos à PBM para tratar a MO relataram uma melhora na produção de saliva e na capacidade de engolir (35). Os resultados apresentados nessa pesquisa demonstraram que os dois protocolos utilizados com laser infravermelho foram capazes de manter os pacientes com o FSR dentro dos parâmetros de normalidade durante e após a RT, porém o estímulo extraoral das glândulas salivares permitiu uma menor prevalência e severidade de xerostomia nos pacientes que receberam a intervenção em comparação ao grupo placebo. O fato de o grupo controle também não ter evoluído para hipossalivação leva a acreditar que mesmo a PBM realizada no intuito de prevenção da MO parece influenciar positivamente no estímulo das glândulas salivares, ainda que os benefícios sejam discretos. Por outro lado, cabe destacar que após um mês do término da RT (momento D3) o volume salivar praticamente se iguala entre os grupos, refletindo maior redução no grupo intervenção que se encontrava com FSR maior até então. Esse achado demonstra que o estímulo realizado pela PBM foi capaz de manter o fluxo aumentado durante o tratamento, mas não impediu a redução após o término da RT para valores semelhantes ao grupo controle.

Ao avaliar a média do total de sessões de laser realizadas, consegue-se observar um equilíbrio em relação aos grupos, para ambos a média foi próxima de 3 sessões semanais, número estipulado na metodologia. Esses dados corroboram os achados de outro estudo onde ao se comparar dois grupos em relação a quantidade de vezes que recebiam a PBM, os pacientes submetidos à PBM três vezes por semana não apresentaram uma redução significativa no fluxo salivar em comparação ao grupo que recebeu PBM uma vez por semana (34). Em uma revisão sistemática que avaliou as intervenções no manejo da xerostomia e hipossalivação induzidas por radioterapia os autores trazem que não há evidências, ou há evidências muito fracas, de que tratamentos como pilocarpina tópica, acupuntura, fitoterapia ou terapia com laser de baixa intensidade possam reduzir os sintomas da xerostomia, aumentar o fluxo salivar ou melhorar a qualidade de vida desses pacientes, mas sugere que novos estudos devem ser realizados (36). Cabe pontuar as vantagens da PBM observadas

nesse estudo, uma vez que não agregou custo ao tratamento dos pacientes, visto que os mesmos já compareciam ao serviço para realização da RT e o aparelho de laser já faz parte da rotina do serviço na prevenção da MO.

Foi possível observar que os pacientes que não tiveram as glândulas salivares estimuladas através da PBM extraoral apresentaram além de uma maior prevalência de xerostomia, mais complicações associadas como disfagia, dor oral, MO e infecção fúngica, sendo essas as complicações mais encontradas na amostra, o que vai de encontro ao descrito na literatura que apresenta como complicações mais frequentes MO, xerostomia, disgeusia, disfagia, trismo, dermatite e candidíase (7). Essas complicações influenciam o apetite e ingestão desses pacientes, podendo levar à níveis inadequados de energia e nutrientes, causando desnutrição. Estudo conduzido por Nuchit et al., (2019) mostrou que a xerostomia foi o fator mais importante associado à perda de peso em sobreviventes de câncer após a conclusão da RT. Desnutrição essa que pode levar a interrupção no tratamento com prejuízo no prognóstico, bem como o impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes (37). Os achados desse estudo demonstram que nenhum paciente precisou interromper o tratamento por complicações orais, independente do grupo, visto que todos permaneceram com FSR dentro do esperado, corroborando o que vem sendo descrito na literatura.

Diante da ausência das técnicas mais modernas, a RT na região de cabeça e pescoço continua associada com toxicidades que podem ser agudas ou tardias em detrimento da irradiação dos tecidos normais adjacentes (38, 39). Ainda que tenham apresentado baixa frequência nessa amostra, tais complicações orais já eram esperadas levando em consideração o fato de os pacientes terem sido submetidos a técnicas radioterápicas que não possibilitaram a maior preservação dos tecidos normais circundantes ao tumor. Outro achado interessante foi o desenvolvimento de língua pilosa em três pacientes da amostra estudada. A literatura coloca o tratamento com RT entre possíveis fatores etiológicos dessa condição benigna, porém sem um mecanismo conhecido e pontuam a possibilidade de ser um efeito secundário do processo de secura bucal (40). De forma contraditória, os três casos pertencem ao grupo intervenção que permaneceu com maiores valores de fluxo salivar em repouso (FSR) e os pacientes apresentaram a alteração nas primeiras semanas de tratamento, portanto devido as diversas causas que podem levar ao desenvolvimento da língua pilosa, se faz necessária uma avaliação mais aprofundada para excluir outros possíveis fatores etiológicos.

Ao levar em consideração as causas que contribuem para o desenvolvimento de xerostomia e/ou hipossalivação considera-se principalmente o dano a parótida e glândulas

submandibulares, sendo as principais glândulas salivares que produzem mais de 80% da saliva (41). Um maior dano as glândulas salivares era esperado no grupo intervenção, visto que a maior parte dos pacientes possuíam como localização tumoral a região de orofaringe, sendo mais difícil preservar parte das glândulas salivares maiores da radiação. Tal expectativa não foi confirmada, sendo maior a redução do fluxo no grupo controle onde a localização mais frequente foi laringe, o que poderia ser justificado pelo fato de a maioria dos tumores apresentarem estadiamento avançado, exigindo, portanto, campos de irradiação mais amplos. Quando possível, a redução da dose para parótidas leva à preservação de função salivar após a RT. Nessa pesquisa as localizações mais frequentes foram orofaringe e laringe, semelhante ao que vem sendo descrito na literatura, onde em um estudo que avaliou a dosimetria no laser de baixa intensidade para MO foram avaliados 363 pacientes com câncer de cabeça e pescoço e a localização mais frequente foi cavidade oral, seguido por orofaringe e laringe (42).

A literatura destaca que a ocorrência de hipossalivação está relacionada a vários fatores, como a dose de radiação, o volume de tecido irradiado e o uso de QT concomitante para sensibilização à radiação (22). Nesse estudo houve maior presença de QT concomitante à RT no grupo controle, que também apresentou menores valores de fluxo salivar ao longo do tratamento quando comparado ao grupo submetido à PBM extra oral. Porém, não há dados disponíveis na literatura que confirmem essa relação. De forma antagônica, estudos trazem que a adição de QT administrada concomitante a RT não foi responsável por uma severidade maior de xerostomia quando comparado à RT isolada, ao contrário de complicações como a MO, que apresenta risco maior de ocorrer diante da associação dos dois tratamentos (43, 44). Nesse estudo houve uma limitação associada ao perfil dos pacientes e da rotina do hospital, não sendo possível incluir apenas pacientes que fariam QT + RT concomitante, pois isso limitaria o tamanho da amostra e inviabilizaria a pesquisa. Quanto à relação entre a dose de RT e a disfunção das glândulas salivares, todos os pacientes da amostra foram expostos à dose passível de danos irreversíveis, uma vez que as doses variaram entre 50Gy e 70Gy, sendo a dose média maior no grupo intervenção. A literatura demonstra que o dano às glândulas salivares se torna irreversível após doses cumulativas superiores a 50Gy (20). Acredita-se que por toda a amostra ter sido exposta a doses suficientemente altas, não foi possível estabelecer parâmetros comparativos entre a dose de RT, o volume salivar e o inventário de xerostomia, devido ao tamanho da amostra e ausência de grandes variações de dose entre os grupos.

Os achados desse estudo corroboram o que a literatura apresenta no tocante aos tratamentos indicados, visto que grande parte da amostra nos dois grupos foi submetida à RT + QT concomitante. A cirurgia não apresentou alta frequência entre os tratamentos realizados, o que pode ser justificado pelos estadiamentos avançados que inviabilizaram o tratamento cirúrgico. Devido à localização anatômica das neoplasias malignas de cabeça e pescoço e a radiosensibilidade relativamente alta dos tumores, a RT está quase sempre entre os tratamentos de escolha para alcançar um prognóstico satisfatório. Para tumores em estágio avançado, a RT em combinação com QT e/ou cirurgia é o tratamento padrão, visando o controle local e das metástases (11, 38). A literatura aponta que nos últimos vinte anos, o tratamento padrão para RT do carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço passou de RT 2D para RT 3D e posteriormente para RT com intensidade modulada (IMRT) (45). Na amostra estudada o tratamento com RT 3D foi predominante, seguido pela RT 2D, nenhum paciente realizou IMRT pois essa tecnologia não se encontra disponível no hospital onde o estudo foi realizado. A limitação apresentada favorece os resultados encontrados, uma vez que, se foi possível manter os pacientes sem hipofluxo salivar durante a RT 3D acredita-se que com uma técnica mais moderna que preserve maior volume glandular, os resultados seriam ainda melhores.

Ainda são escassas as pesquisas clínicas que comprovem o benefício do laser na prevenção e/ou tratamento do hipofluxo salivar. Estudo de Saleh et al., (2014) relata que nos parâmetros utilizados, a terapia com laser de baixa intensidade não foi capaz de aumentar o FSR ou diminuir a xerostomia e associaram esses resultados negativos aos efeitos tardios da RT na estrutura glandular, como fibrose e atrofia acinar (46). Esse achado, somado aos resultados apresentados nesta pesquisa destaca o possível benefício em estimular as glândulas salivares de forma concomitante à realização da RT ou RT + QT. Em uma revisão sistemática que avaliou o efeito da acupuntura na xerostomia e hipossalivação, os autores destacam que são necessários outros estudos bem projetados, duplamente cegos e com número suficiente de participantes para determinar o potencial benefício das terapias atualmente propostas para manejo dessas condições (16).

Finalmente, os resultados até o momento não são capazes de comprovar a eficácia e estabelecer protocolos definitivos para uso da PBM na prevenção do hipofluxo salivar induzido pela RT. As limitações encontradas, semelhante aos estudos já publicados, estão na dificuldade em obter uma amostra satisfatória e homogeneizar os grupos devido ao perfil dos pacientes e dos tratamentos indicados, por outro lado, vale ressaltar a importância da

realização de um estudo randomizado duplo-cego, conferindo maior veracidade aos resultados encontrados.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da fotobiomodulação extraoral não impediu a redução do fluxo salivar associado à radioterapia, porém, apesar da ausência de significância estatística, os dados descritivos permitiram observar valores de fluxo maiores no grupo intervenção, bem como uma menor prevalência e severidade da xerostomia, acarretando menos complicações secundárias como infecções fúngicas, dor oral, mucosite oral e disfagia.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA) - Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
2. Matuschek C, Bolke E, Geigis C, Kammers K, Ganswindt U, Scheckenbach K, et al. Influence of dosimetric and clinical criteria on the requirement of artificial nutrition during radiotherapy of head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):28-35.
3. Zhang HH, D'Souza WD. A Treatment Planning Method for Better Management of Radiation-Induced Oral Mucositis in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Med Phys.* 2018;43(1):9-15.
4. Gonnelli FA, Palma LF, Giordani AJ, Deboni AL, Dias RS, Segreto RA, et al. Low-level laser therapy for the prevention of low salivary flow rate after radiotherapy and chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Radiol Bras.* 2016;49(2):86-91.
5. HARA, W.K. General principles of radiation therapy for head and neck cancer. UpToDate. 2015.
6. Sociedade Brasileira de Radioterapia. 2018. Disponível em: < <http://sbradioterapia.com.br/> >. Acesso em: 10 de agosto.
7. Gonzalez-Arriagada WA, Ramos LMA, Andrade MAC, Lopes MA. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20(2):117-22.
8. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):13-20.
9. Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):343-8.
10. Irune E, Dwivedi RC, Nutting CM, Harrington KJ. Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(9):1106-17.
11. Gonnelli FAS, Faculdades Metropolitanas SP, Brazil, Palma LF, Universidade Federal de São Paulo SP, Brazil, Giordani AJ, Universidade Federal de São Paulo SP, Brazil, et al. Low-level laser therapy for the prevention of low salivary flow rate after radiotherapy and chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Radiologia Brasileira.* 2016;49(2):86-91.
12. Gunn GB, Frank SJ. Advances in radiation oncology for the management of oropharyngeal tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013;46(4):629-43.
13. Kho HS. Understanding of xerostomia and strategies for the development of artificial saliva. *Chin J Dent Res.* 2014;17(2):75-83.

14. Sasportas LS, Hosford DN, Sodini MA, Waters DJ, Zambricki EA, Barral JK, et al. Cost-effectiveness landscape analysis of treatments addressing xerostomia in patients receiving head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(1):e37-51.
15. Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev.* 2011;37(7):511-9.
16. Assy Z, Brand HS. A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):57.
17. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(8):867-73.
18. Delli K, Spijkervet FK, Kroese FG, Bootsma H, Vissink A. Xerostomia. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:109-25.
19. Rahman S, Maillou P, Barker D, Donachie M. Radiotherapy and the oral environment the effects of radiotherapy on the hard and soft tissues of the mouth and its management. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2013;21(2):80-7.
20. Garcia MK, Meng Z, Rosenthal DI, Shen Y, Chambers M, Yang P, et al. Effect of True and Sham Acupuncture on Radiation-Induced Xerostomia Among Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1916910.
21. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:581795.
22. Lou J, Huang P, Ma C, Zheng Y, Chen J, Liang Y, et al. Parotid gland radiation dose-xerostomia relationships based on actual delivered dose for nasopharyngeal carcinoma. *J Appl Clin Med Phys.* 2018;19(3):251-60.
23. Dost F, Farah CS. Stimulating the discussion on saliva substitutes: a clinical perspective. *Aust Dent J.* 2013;58(1):11-7.
24. Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Semin Radiat Oncol.* 2003;13(3):226-34.
25. Falcão D, et al. Sialometria: aspectos de interesse clínico. *Rev Bras Reumatol*, v. 53, n. 6, p. 525-531, 2013.
26. Ericsson V.; Hardwick L. Individual diagnosis, prognosis and counselling for caries prevention. *Caries Res*, v. 12, suppl1, p. 94-102, 1978.
27. Morgan HE, Sher DJ. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Cancers Head Neck.* 2020;5:1.

28. Terlevic Dabic D, Jurisic S, Vucicevic Boras V, Gabric D, Bago I, Vrdoljak DV. The Effectiveness of Low-Level Laser Therapy in Patients with Drug-Induced Hyposalivation: A Pilot Study. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(9):389-93.
29. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy--a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2013;21(5):1421-8.
30. Lima AG, Antequera R, Peres MP, Snitcosky IM, Federico MH, Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J.* 2010;21(3):186-92.
31. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, et al. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci.* 2017;32(4):827-32.
32. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:35s-40s.
33. Klein SL. Immune cells have sex and so should journal articles. *Endocrinology.* 2012;153(6):2544-50.
34. Simoes A, de Campos L, de Souza DN, de Matos JA, Freitas PM, Nicolau J. Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(3):357-63.
35. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(4):697-703.
36. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2017;66:64-74.
37. Nuchit S, Lam-Ubol A, Paemuang W, Talungchit S, Chokchaitam O, Mungkung OO, et al. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2019.
38. Wu VWC, Leung KY. A Review on the Assessment of Radiation Induced Salivary Gland Damage After Radiotherapy. *Front Oncol.* 2019;9:1090.
39. Chuong M, Bryant J, Hartsell W, Larson G, Badiyan S, Laramore GE, et al. Minimal acute toxicity from proton beam therapy for major salivary gland cancer. *Acta Oncol.* 2019:1-5.
40. Schlager E, St Claire C, Ashack K, Khachemoune A. Black Hairy Tongue: Predisposing Factors, Diagnosis, and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):563-9.

41. Ortholan C, Benezery K, Bensadoun RJ. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: salivary glands]. *Cancer Radiother.* 2010;14(4-5):290-4.
42. Peralta-Mamani M, da Silva BM, da Silva Pinto AC, Rubira-Bullen IRF, Honorio HM, Rubira CMF, et al. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:14-23.
43. Haussmann J, Tamaskovics B, Bolke E, Djiepmo-Njanang FJ, Kammers K, Corradini S, et al. Addition of chemotherapy to hyperfractionated radiotherapy in advanced head and neck cancer-a meta-analysis. *Strahlenther Onkol.* 2019;195(12):1041-9.
44. Suhag V, Sunita BS, Vats P, Chakravarty N, Pandya T, Lohia N. Tolerance of Chemoradiation in Advanced Head and Neck Cancers: Comparison Between Inpatients and Outpatients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl 1):192-8.
45. Paiar F, Cristaudo A, Gonnelli A, Giannini N, Cocuzza P, Montrone S, et al. Radiation-induced nausea and vomiting in head and neck cancer: Is it something worth considering in the intensity modulated radiotherapy era? "A narrative review". *Head Neck.* 2020;42(1):131-7.
46. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(10):546-52.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA



NOME: _____ TEL: _____
 REG: _____ PROFISSÃO: _____ IDADE: _____ SEXO: F () M ()
 LOCALIZAÇÃO: () CAVIDADE ORAL () OROFARINGE () HIPOFARINGE () LARINGE
 () RINOFARINGE () OUTRO: _____ ESTADIAMENTO: T__N__M__
 RADIOTERAPIA: Data inicial: / / TIPO: _____ DOSE TOTAL (Gy): _____
 QUIMIOTERAPIA: _____

COMPLICAÇÕES PRESENTES:

QUEILITE () CÁRIE DENTAL () BOCA SECA () DISFAGIA () DOR GENGIVAL ()
 MUCOSITE () FÍSTULA ORAL () HEMORRAGIA ORAL () DOR ORAL ()
 DOENÇA PERIODONTAL () DOR DE DENTE () RADIOTERMITE () ORN ()

CLASSIFICAÇÃO DA XEROSTOMIA:

- A. SINTOMAS SUBJETIVOS: GRAU 1 () GRAU 2 () GRAU 3 ()
- B. SINTOMAS OBJETIVOS: GRAU 1 () GRAU 2 () GRAU 3 ()
- C. INVENTÁRIO:

AVALIAÇÃO DO FSR:

D0:

D1:

D2:

D3:

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Convidamos o (a) Sr.(a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa “**Impacto da fotobiomodulação no fluxo salivar de pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia para câncer de cabeça e pescoço: Estudo Piloto Duplo Cego e Randomizado**”, que será realizada pela pesquisadora RAYLANE FARIAS DE ALBUQUERQUE, residente na Avenida Conselheiro Rosa e Silva 1350 apt 304, CEP 52050-345, Recife – PE. Telefone (81) 981515139. E-mail: nanealbuquerque_@hotmail.com, e está sob a orientação dos professores: Jair Carneiro Leão e Igor Henrique Morais Silva.

Após a leitura das informações abaixo, caso aceite fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável. Caso não aceite participar da pesquisa, não será penalizado de forma alguma e caso aceite, tem o direito de retirar o consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O objetivo principal da pesquisa é avaliar como o tratamento com laser de baixa potência (fotobiomodulação) interfere na prevenção da redução de saliva dos pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia para câncer de cabeça e pescoço no Hospital de Câncer de Pernambuco. No primeiro momento da pesquisa (1ª consulta) será realizada uma entrevista sobre os sintomas de boca seca relacionada ao tratamento e aspectos sociodemográficos do paciente (idade, sexo, hábitos, informações relativas ao diagnóstico), posteriormente será coletada saliva para avaliação do fluxo salivar inicial (D0). A saliva será coletada em mais três momentos, no meio do tratamento (D1), ao término do tratamento (D2) e um mês após o término (D3). A fotobiomodulação (aplicação do laser) será iniciada previamente a primeira sessão de RT+QT, sendo a partir desta data realizada três vezes por semana, em dias alternados, até o fim do tratamento de RT + QT.

Riscos: Pode-se considerar nesta pesquisa a presença de um risco mínimo. Existe a possibilidade de constrangimento em se submeter aos procedimentos que são inerentes à coleta de dados (entrevista, coleta da saliva e aplicação da fotobiomodulação). A coleta da saliva não envolve riscos aos pacientes. Os procedimentos de aplicação da fotobiomodulação poderão oferecer pequenos desconfortos e riscos mínimos, inerentes a qualquer manipulação intraoral, como algum eventual atrito leve. Porém, todos esses procedimentos serão realizados da forma menos invasiva e mais cautelosa possível, por profissional treinado, para que haja o menor desconforto possível, de modo a minimizar estes riscos. Caso haja algum atrito que cause desconforto ao paciente, o caso será conduzido por profissional habilitado conforme a necessidade específica. Nenhum paciente será excluído da pesquisa, caso apresente complicações decorrentes do tratamento, o mesmo será tratado no departamento de Odontologia do Hospital de Câncer de Pernambuco por um Estomatologista

Benefícios: como o paciente será avaliado quanto à existência ou ausência das complicações orais agudas do tratamento radioterápico o mesmo terá conhecimento se possui algumas destas patologias, caso possua será encaminhado e acompanhado por um Cirurgião-dentista no departamento de odontologia do HCP, para terapêuticas apropriadas durante a pesquisa. Caso seja identificado algum grau de boca seca durante e/ou após o tratamento, o paciente será devidamente tratado e acompanhado. Além disso, o estudo pretende oferecer a instituição uma melhor compreensão do impacto sobre a saúde oral

desse tipo de complicação comum nos pacientes que são submetidos aos tratamentos do câncer em cabeça e pescoço e com grande impacto na qualidade de vida; e a elaboração do artigo científico permitindo a veiculação de informações sobre esta temática.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa referentes às entrevistas ficarão armazenados em pastas de arquivo no computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora e do orientador, no endereço acima informado por período de no mínimo 5 anos. **Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária.**

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer / Hospital de Câncer de Pernambuco no endereço: (Avenida Cruz Cabugá, 1597 – Santo Amaro, Recife-PE, CEP: 50.040-000, Tel.: (81) 3217-8005 – e-mail: cep@hcp.org.br).

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, portador do documento _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Eficácia da fotobiomodulação extraoral na prevenção do hipofluxo salivar em pacientes tratados com radioterapia para câncer de cabeça e pescoço: Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Recife, _____ de _____ de 20__.

Nome/Assinatura participante

Nome/Assinatura pesquisador

Nome/Assinatura testemunha

Impressão Digital

Impressão Digital

ANEXO A - INVENTÁRIO DE XEROSTOMIA (XI)

Quesitos	Resposta
1. Sinto a boca seca	
1. Sinto os lábios secos	
2. Levanto-me durante a noite para beber água	
4. Sinto a boca seca durante as refeições	
5. Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos	
6. Chupo balas ou pastilhas para aliviar a secura da boca	
7. Sinto a pele da cara seca	
8. Sinto os olhos secos	
9. Tenho dificuldade em engolir certos alimentos	
10. Sinto o interior do nariz seco	
11. Tenho dificuldade em comer alimentos secos	

Opções de resposta:

“Nunca” (pontuação 1), “Raramente” (pontuação 2), “Ocasionalmente” (pontuação 3), “Muitas vezes” (pontuação 4), “Muito frequentemente” (pontuação 5)

O total calculado entre 11 e 55 vai representar a severidade da xerostomia, sendo 11 uma xerostomia amena e 55 uma xerostomia severa.

ANEXO B – SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE XEROSTOMIA

Sistema de classificação de xerostomia
<p>A. Sintomas Subjetivos (sem considerar aguda ou crônica)</p> <p>Grau 1: Ausência de incapacidade.</p> <p>Grau 2: Secura exigindo fluidos adicionais para a deglutição.</p> <p>Grau 3: Secura causando alterações dietéticas, interferência com o sono, falando ou outras atividades.</p>
<p>B. Sintomas Objetivos (fluxo não estimulado)</p> <p>Grau 1: Fluxo > 0.2 mL/ min</p> <p>Grau 2: Fluxo 0.1 - 0.2 mL/ min</p> <p>Grau 3: Fluxo < 0.1 mL/ min</p>
Fonte: Eisbruch et al., 2003

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA

SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO FLUXO SALIVAR DE PACIENTES TRATADOS COM RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA PARA CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: ESTUDO PILOTO DUPLO CEGO E RANDOMIZADO.

Pesquisador: Raylane Farias de Albuquerque

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 04330118.8.0000.5205

Instituição Proponente: SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER -SPCC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.164.635

Apresentação do Projeto:

A estimativa de incidência de câncer no Brasil para o ano de 2018 aponta a ocorrência de aproximadamente 14.700 casos novos de neoplasias de cavidade oral e 7.670 novos casos de laringe. Especialmente na região Nordeste do Brasil é estimado 2.810 novos casos de câncer de cavidade oral, para ambos os sexos (Inca, 2018). A Radioterapia (RT) e a Cirurgia são descritas como as terapias padrão para tumores malignos iniciais e localmente avançados em região de cabeça e pescoço, podendo ou não estar acompanhado de quimioterapia (QT) (Lanzos et al., 2015) Na radioterapia, uma carga de energia é dirigida para causar danos ao DNA levando à morte de células neoplásicas e normais (Hara, 2015). A Radioterapia em região de cabeça e pescoço é tipicamente associada com toxicidades que podem ter efeitos profundos sobre a qualidade de vida do paciente. Entre as mais comuns estão mucosite, xerostomia, disgeusia, disfagia, trismo, dermatite e candidíase (Gonzalez-Arriagada et al., 2018) Em relação à QT, utilizam-se principalmente os derivados da platina e 5-fluorouracila, em protocolos semanais. Os efeitos citotóxicos da QT são sistêmicos, ocorrendo nas células tumorais e nas normais, porém, grande parte dos mecanismos e manifestações clínicas nos órgãos, tecidos e células humanas ainda é desconhecida (Gonnelli, F. A. et al., 2016). As complicações orais mais comumente encontradas, decorrentes da toxicidade associada aos quimioterápicos são: mucosite e xerostomia, causando dificuldade de deglutição, acúmulo de placa bacteriana, cáries, infecções oportunistas e

Continuação do Parecer: 3.164.635

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto da fotobiomodulação no fluxo salivar de pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia para câncer de cabeça e pescoço no Hospital de Câncer de Pernambuco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos: Pode-se considerar nesta pesquisa a presença de risco mínimo, diante da possibilidade de constrangimento em se submeter aos procedimentos que são inerentes à coleta de dados (entrevista, coleta da saliva e aplicação da fotobiomodulação). Entre os riscos relacionados ao tratamento radioterápico, quando a radiação se dá na região de cabeça e pescoço, a mesma pode produzir alterações reversíveis e irreversíveis a depender da fonte, do campo e das doses de radiação, ocorrendo principalmente na mucosa, nas glândulas salivares, nas estruturas de suporte dental (osso) e nos dentes. Como exemplos de alterações podemos exemplificar a mucosite (inflamação da mucosa da boca), radiodermite (inflamação da pele na área irradiada), disfagia (dificuldade de engolir os alimentos), xerostomia (sensação de boca seca), osteorradionecrose (necrose óssea). Essas alterações podem ser minimizadas com cuidados odontológicos pré-radioterapia, eliminando os fatores de risco preexistentes e acompanhamento durante o tratamento de acordo com os protocolos do departamento. Porém, a participação na pesquisa, não expõe o paciente à maiores riscos, visto que, o paciente já terá o tratamento radioterápico indicado, antes e independente da aceitação em participar da pesquisa. Logo, os riscos em participar da pesquisa são os mesmos riscos inerentes ao tratamento do qual o paciente necessita. A coleta da saliva não envolve riscos aos pacientes. Os

procedimentos de aplicação da fotobiomodulação poderão oferecer pequenos desconfortos e riscos mínimos, inerentes a qualquer manipulação

intraoral, como algum eventual atrito leve. Porém, todos esses procedimentos serão realizados da forma menos invasiva e mais cautelosa possível, por profissional treinado, para que haja o menor desconforto possível, de modo a minimizar estes riscos. Caso haja algum atrito que cause desconforto ao paciente, o caso será conduzido por profissional habilitado conforme a necessidade específica. Nenhum paciente será excluído da pesquisa, caso apresente complicações decorrentes do tratamento, o mesmo será tratado no departamento de Odontologia do Hospital de Câncer de Pernambuco por um Estomatologista.

Benefícios:

Uma vez que o paciente será avaliado quanto à existência ou ausência das complicações orais agudas do tratamento radioterápico o mesmo terá conhecimento se possui algumas destas patologias, caso possua será encaminhado e acompanhado por um Cirurgião-dentista no departamento de odontologia do HCP, para terapêuticas apropriadas durante a pesquisa. Caso seja identificado algum grau de xerostomia e/ou hipossalivação durante e/ou após o tratamento, o paciente será devidamente tratado e acompanhado. Além disso, o estudo pretende oferecer a instituição uma melhor compreensão do impacto sobre a saúde oral desse tipo de complicação comum nos pacientes que são submetidos aos tratamentos antineoplásicos em cabeça e pescoço e com grande impacto na qualidade de vida; e a elaboração do artigo científico permitindo a veiculação de informações sobre esta temática.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

atrata-se de um estudo que visa avaliar o impacto da fotobiomodulação no fluxo salivar de pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia para câncer de cabeça e pescoço no Hospital de Câncer de Pernambuco. A Randomização será com Pacientes consecutivos que comparecerem ao ambulatório de Odontologia do Hospital de Câncer de Pernambuco no período da coleta de dados serão randomizados através de sorteio utilizando envelopes pardos e numerados, que indicarão o protocolo de tratamento a ser instituído. A alocação dos pacientes será realizada por um pesquisador sem contato com os mesmos. A randomização e alocação dos pacientes só serão realizadas após apresentação do TCLE com uma linguagem clara, para que os voluntários da pesquisa não apresentem dúvidas. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), todos os dados serão registrados em ficha própria. Será considerado o perfil sociodemográfico, numeração do paciente na ficha, diagnóstico, estadiamento da lesão, tratamento da neoplasia, complicações orais durante o tratamento, presença e classificação do grau de xerostomia e os valores da análise do Fluxo salivar em Repouso (FSR).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

em 20/12/2018 foi postado:

- CARTA DE RESPOSTA ÀS PENDÊNCIAS,;

- Projeto detalhado
- Cronograma
- Orçamento
- TCLE

com as seguintes alterações:

Página 12 - Item 4.1 Delineamento do estudo – Detalhamento do que será realizado em cada grupo.

Página 13 – Item 4.3 Período do estudo – Incluída a data de início da coleta de dados.

Página 13 - Item 4.4 População do estudo e amostra – Ajuste no tipo e quantidade da amostra conforme consta na plataforma Brasil.

Página 15 – Item 4.7.3 Coleta da saliva – Adicionadas informações sobre o descarte da saliva.

Página 16 – Item 4.10.1 – Riscos e Benefícios – Detalhamento dos riscos e medidas protetoras.

Página 18 – Cronograma – adequação aos novos prazos.

Página 19 – Orçamento – ênfase na total responsabilidade da pesquisadora quanto aos equipamentos e material de consumo (inclusive aparelho de laser e balança de precisão).

Página 24 – APÊNDICE TCLE – Detalhamento das etapas da pesquisa e ajuste nos riscos (detalhamento).

Todas as alterações necessárias também foram feitas na Plataforma Brasil.

Recomendações:

Recomenda-se que seja alterada a data de execução do projeto no cronograma , conforme recomenda a Resolução 466/12.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se que a data de execução do projeto no cronograma de execução seja alterada para uma data após a data de aprovação do projeto, conforme recomenda a Resolução 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

PROJETO APROVADO - APÓS ANÁLISE de PENDÊNCIA PELOS RELATORES

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio

da Notificação com o Relatório Final da Pesquisa. O pesquisador deverá enviar o Relatório Final via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Eventuais modificações na Pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA na Plataforma Brasil, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas, COMO DOCUMENTO ANEXO detalhado. Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/HCP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do pesquisador assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1217342.pdf	20/12/2018 23:14:43		Aceito
Outros	RESPOSTA.docx	20/12/2018 23:11:55	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	20/12/2018 22:32:10	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	20/12/2018 22:31:35	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	20/12/2018 22:31:11	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	20/12/2018 22:30:43	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.docx	13/11/2018 22:50:53	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Declaração de Pesquisadores	COMPROMISSOCONF.jpeg	13/11/2018 22:45:30	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Outros	AUTSAME.jpeg	13/11/2018 22:44:58	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Outros	AUTODONTO.jpeg	13/11/2018 22:44:08	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC**



Continuação do Parecer: 3.164.635

Outros	AUTCCP.jpeg	13/11/2018 22:43:06	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Outros	ANUENCIA.jpeg	13/11/2018 22:42:16	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Outros	FORMULARIO.docx	20/09/2018 20:28:23	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Outros	ANEXO2.docx	09/09/2018 21:42:55	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito
Outros	ANEXO1.docx	09/09/2018 21:42:46	Raylane Farias de Albuquerque	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 22 de Fevereiro de 2019

**Assinado por:
Taciana Maria da Silva
(Coordenador(a))**