

CAMILA FRANZON CHINI

IMPACTO DA TERAPIA FOTOBIMODULADORA EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SOB TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO

Brasília

2021

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CAMILA FRANZON CHINI

IMPACTO DA TERAPIA FOTOBIMODULADORA EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SOB TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a. Dra. Nilce Santos de Melo

Brasília, DF

2021

CAMILA FRANZON CHINI

IMPACTO DA TERAPIA FOTOBIMODULADORA EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SOB TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra. Nilce Santos de Melo (Presidente)
Universidade de Brasília

Prof^a Dra. Maria Alves Garcia Santos Silva (Membro)
Universidade de Goiás

Prof^a Dra. Paula Elaine Diniz dos Reis (Membro)
Universidade de Brasília

Prof^a Dr. Marcos Antonio dos Santos (Suplente)
Universidade de Brasília

Dedico esta dissertação a minha família.

AGRADECIMENTOS

À Universidade de Brasília, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, ao Hospital Universitário de Brasília, à Odontologia e ao Projeto de Extensão “Cuidados Odontológicos ao Paciente Oncológico”, por possibilitarem a realização do curso e da pesquisa de mestrado.

À minha orientadora, professora Nilce Santos de Melo, por me receber e abrir as portas desta Universidade. Foi uma honra ter convivido com ela neste período e poder ter aprendido tanto com alguém que é um exemplo de ser humano e de profissional. Compartilhou seu conhecimento e me deu a oportunidade de realizar este curso de pós-graduação. A sua capacidade de zelar pelo próximo é uma das maiores lições que me poderia ter ensinado; tenho imensa admiração pela pessoa que é.

Ao professor Paulo Tadeu de Souza Figueiredo, por quem tenho admiração e respeito, pois esteve presente neste período, auxiliando-me e dedicando seu tempo durante este curso de pós-graduação.

À professora Carla Ruffeil, pelas orientações dadas e pelo conhecimento que dividiu comigo: tenho grande admiração e respeito por ela.

À minha colega do curso Suzeli Sampaio Porto, que se tornou uma amiga. Foi atenciosa e esteve a meu lado em todos os momentos deste período. É uma profissional forte, inspiradora e batalhadora.

Aos colegas cirurgiões-dentistas da Residência Multiprofissional de Oncologia do Hospital Universitário de Brasília, os quais se mostraram sempre disponíveis para me receber e para transmitir seus conhecimentos na área.

À colega do programa, Nisley Tocchio, pela ajuda e pela experiência compartilhada.

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem o convite para integrá-la.

À minha família. Minha mãe, Terezinha, responsável por quem sou hoje, por tudo o que me proporcionou ou abdicou por mim. À minha irmã, Marina, que é quem me conhece como ninguém e que está sempre próxima a mim. Mesmo distantes fisicamente, ambas estão presentes todos os dias em meus pensamentos.

Ao meu namorado, Lucas, por seu companheirismo e amor. Seu apoio foi fundamental para o alcance deste objetivo.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo incentivo financeiro para esta formação acadêmica.

O sorriso enriquece os recebedores sem empobrecer os doadores.

Mário Quintana

RESUMO

Introdução: A mucosite bucal é uma inflamação dolorosa e debilitante, considerada um dos principais efeitos adversos decorrentes da terapia antineoplásica. Em casos graves, a mucosite pode levar à internação do paciente, ao uso de alimentação parenteral e até mesmo a interrupção do tratamento antineoplásico. A terapia fotobiomoduladora é uma das principais formas de manejo da mucosite tanto no regime terapêutico como no regime profilático ou preventivo.

Objetivo: Avaliar o impacto da terapia fotobiomoduladora nos quadros clínicos de mucosite bucal em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço, durante o tratamento antineoplásico, atendidos na Unidade de Saúde Bucal, do Hospital Universitário de Brasília. **Métodos:** No período pré-pandêmico foi realizada busca ativa de prontuários, entre os anos de 2016 a 2019, de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço sob regime profilático com a terapia fotobiomoduladora. Foram coletados dos prontuários físicos os dados demográficos, fatores de risco, condição bucal, número de sessões da terapia fotobiomoduladora preventiva, grau de mucosite, informações médico-hospitalares como o protocolo de tratamento oncológico, procedimentos, presença de complicações ou internações e reações adversas. Análise da regressão logística foi utilizada por meio do programa Stata 11.1; análise descritiva com o SPSS 13.0. **Resultados:** Não se encontrou relação estatisticamente significativa entre a terapia fotobiomoduladora profilática e a mucosite bucal. Os resultados também apontaram que pacientes que fizeram uso de ambos os regimes, profilático e terapêutico, tiveram uma menor probabilidade de apresentar lesões graves de mucosite bucal. Além disso, foi observado que pacientes submetidos também à quimioterapia apresentaram uma maior probabilidade no aparecimento de lesões graves. **Conclusão:** A ausência de associação estatisticamente significativa do regime profilático da terapia fotobiomoduladora contradiz as evidências clínicas e os achados da literatura. Mas a sobreposição dos dois regimes, terapêutico e profilático, trataram os quadros severos da mucosite e está em consonância com a literatura. Pesquisas futuras para sanar esta contradição devem ser desenhadas em um modelo prospectivo e incorporar o relato do paciente (*outcome patient-related*) e principalmente, devem buscar modelos preditivos sobre o aparecimento da mucosite bucal.

Palavras-chave: Terapia fotobiomoduladora; Tratamento; Prevenção; Mucosite bucal; Câncer de cabeça e pescoço.

ABSTRACT

Introduction: Oral mucositis is a painful and debilitating inflammation considered one of the main adverse effects resulting from antineoplastic therapy. In severes cases, the mucositis can lead to the patient's hospitalization, the use of parenteral nutrition and even the interruption of antineoplastic treatment. Photobiomodulation therapy is one of the main forms of mucosite management, in the therapeutic regimen and in the prophylactic regime. **Objective:** Characterize the prophylactic regimen of photobiomodulation therapy in clinical signal e symptoms of oral mucositis in patients with head and neck carcinoma during antineoplastic treatment, in patients of the Oral Health Unit, Hospital Universitário de Brasília. **Methods:** In the pre-pandemic period, an active search of medical records was carried out between the years 2016 to 2019 with patients diagnosed with head and neck cancer under prophylactic regimen with photobiomodulation therapy. Demographic data, risk factors, oral condition, number of photobiomodulation therapy sessions, degree of mucositis, medical-hospital information – such as the cancer treatment protocol, procedures, presence of complications or hospitalizations and adverse reactions – were read and collected. Logistic regression analysis was identified using the Stat 11.1 program; and the descriptive analysis used the SPSS 13.0 program. **Results:** No statistically significant relationship was found between prophylactic photobiomodulation therapy and oral mucositis. These results also pointed out that patients who used both prophylactic and therapeutic regimens were less chance to have severe lesions of oral mucositis. In addition, it was observed that patients who also underwent chemotherapy were more likely to have severe lesions. **Conclusion:** The absence of a statistically significant association between the prophylactic regimen of photobiomodulation therapy contradicts the clinical evidence and findings in the literature. But the overlap between the two regimens, therapeutic and prophylactic, treated severe mucositis and is in line with the literature. Future research to resolve this contradiction must be designed in a prospective model and incorporate the patient's report (outcome patient-related) and mainly, they must search predictive models about the appearance of oral mucositis.

Keywords: Photobiomodulation therapy; Treatment; Prevention; Oral mucositis; Head and neck cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo de cinco estágios para a patobiologia da mucosite bucal.

Figura 2 - Espectro das respostas biológicas na fotomedicina.

Figura 3 - Representação gráfica da frequência dos principais efeitos adversos apresentados na amostra.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da amostra nas diferentes categorias e exposição aos fatores de risco.

Tabela 2 - Caracterização do tratamento oncológico.

Tabela 3 - Aplicação da terapia fotobiomoduladora em regime preventivo.

Tabela 4 – Grau de Mucosite bucal observado na amostra.

Tabela 5 - Complicações decorrentes da mucosite bucal.

Tabela 6 - Proteção laser tratamento sobre lesões graus 3 e 4.

Tabela 7 - Probabilidade de lesão graus 3 e 4.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU - 5-fluorouracil

DNA - *Desoxyribonucleic acid*

FDA - *Food and Drug Administration*

Gy - gray

HUB - Hospital Universitário de Brasília

J - Joules

LASER - *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*

LED - *Light-emitting diode*

LLT - *Low-level laser therapy*

LLLI - *Low-level laser irradiation*

MeSH - *Medical Subject Headings*

mW - Milliwatt

nm - Nanômetro

NAALT - *North American Association for Photobiomodulation Therapy*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PBMT - *Photobiomodulation therapy*

PBM - Terapia fotobiomoduladora ou Terapia de fotobiomodulação

ROS - *reactive oxygen species* (espécies reativas de oxigênio – ERO)

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFC - Unidade formadora de colônia

UNACON - Unidade de Assistência de Alta Complexidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	28
2.1	Objetivo Geral.....	28
2.2	Objetivos Específicos.....	28
3	MÉTODO.....	29
3.1	Delineamento do Estudo.....	29
3.2	Local de Realização	29
3.3	Amostra.....	29
3.4	CrITÉrios de Elegibilidade	29
3.5	Coleta de Dados	29
3.6	Análise Estatística	30
4	RESULTADOS.....	31
5	DISCUSSÃO.....	37
6	CONCLUSÃO.....	48
	REFERÊNCIAS.....	53
	APÊNDICE	59
	ANEXO	61

1 INTRODUÇÃO

Este capítulo de introdução organiza-se em cinco seções, em que se apresentam a revisão bibliográfica de diferentes pesquisadores, cujos trabalhos fundamentam este estudo, além da discussão em torno do tema desta pesquisa, que é “Terapia fotobiomoduladora em pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço sob tratamento antineoplásico”.

Na seção 1.1, procura-se explicitar o significado e o uso da expressão “mucosite bucal; depois, nas seções 1.2 e 1.3, faz-se uma ampla explanação acerca da terapia fotobiomoduladora (PBM), bem como sobre seu mecanismo de ação; na seção 1.4, relata-se as possíveis implicações da PBM sobre a mucosite bucal. Finalizando, na seção 1.5, expõe-se os possíveis efeitos econômicos.

Antes de passar ao tema deste estudo propriamente dito, desdobrado nas seções de 1.1 a 1.5 deste capítulo, deseja-se tecer algumas considerações com o propósito de contextualizar este trabalho de pesquisa, iniciando pela residência Multiprofissional em Atenção Oncológica na área de Odontologia, fundamental para a escolha do tema de pesquisa e de sua consecução como um todo.

O espaço criado pela residência Multiprofissional em Atenção Oncológica na área de Odontologia, situada no Hospital Universitário de Brasília, permitiu a criação de um serviço especializado na formação de recursos humanos para atendimento ao paciente com neoplasia maligna. O tratamento odontológico oncológico ainda não está disponível em todos os hospitais do país, por isso é muito importante investir na formação de profissionais e na criação de campos de trabalho para este tipo de serviço.

A atuação profissional é ampla e abrange desde a prevenção e o diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço até o tratamento, acompanhamento e manejo de complicações decorrentes da terapia oncológica, com o objetivo de prevenir complicações bucais.

As principais complicações bucais são xerostomia, hipossalivação, cárie de radiação, osteonecrose, trismo, mucosite etc.; tais complicações, quando presentes, causam uma morbidade muito grande e, por isso, o cuidado deve ser constante. Há uma diferença entre o cuidado de um paciente sem comorbidades e de um paciente oncológico.

Reconhece-se que a quimioterapia pode causar quadros de imunossupressão e que alguns procedimentos odontológicos são contraindicados pelo risco de desenvolvimento de infecções. Outra situação de risco é a do paciente em radioterapia, já que não pode realizar procedimentos cirúrgicos, pois há risco de necrose óssea e a permanência de uma infecção constante. E a mucosite bucal, destacada neste trabalho, que pode ser causada tanto pela

radioterapia quanto pela quimioterapia, é extremamente debilitante em seus graus severos, sendo, por isso, um sério fator de impacto na qualidade do tratamento oncológico.

O paciente com diagnóstico de carcinoma de cabeça e pescoço será tratado, principalmente, com radioterapia associada à quimioterapia. A cirurgia, em muitos casos, pode ser debilitante e mutilar o paciente, por isso não está sempre indicada. Em casos assim, sabendo das complicações associadas aos tratamentos antineoplásicos, busca-se realizar o mais depressa possível a chamada “adequação” do meio bucal, que é quando o paciente se submete ao tratamento odontológico prévio, como extrações, tratamento endodôntico, restaurações de lesões cariosas, terapia periodontal, fluoroterapia e remoção de focos de infecção. Isso requer precisão, atenção e cuidado especializado de um cirurgião-dentista, pois o paciente tem urgência em iniciar o tratamento com radioterapia e/ou quimioterapia. E se o tratamento odontológico não for bem conduzido, o paciente pode desencadear quadros de infecção e complicações posteriores.

Portanto, o trabalho realizado pelos residentes da odontologia em oncologia merece o total reconhecimento da sua atuação junto da equipe multidisciplinar de saúde. Em 2015, a Agência Nacional de Saúde Suplementar – instituição que regula o mercado de planos privados de saúde no país – passou a incluir o tratamento de mucosite com a terapia fotobiomoduladora na lista de procedimentos a que os beneficiários dos planos têm direito. Entretanto, no Sistema Único de Saúde, esse procedimento ainda não é reconhecido e, portanto, não é repassado ao setor. Assim, o serviço não recebe investimentos, não podendo realizar reparos em equipamentos ou se aprimorar ao longo dos anos.

Quanto ao fluxo de atendimento da Residência Multiprofissional em Atenção Oncológica na Odontologia, de cuja equipe se teve a oportunidade de integrar na modalidade de voluntariado, é onde inicia o diagnóstico da neoplasia. Neste tópico, encontram-se diferentes tipos de neoplasias, como carcinoma de células escamosas em cabeça e pescoço, câncer de mama, câncer de cólon, linfoma etc.

O encaminhamento parte do médico oncologista para a primeira consulta com o cirurgião-dentista e consequente avaliação das condições bucais. Em seguida, o paciente recebe todo o tratamento odontológico necessário e, a partir de então, mantém-se o acompanhamento odontológico durante todo o período de tratamento oncológico. Nesse acompanhamento, ocorre, principalmente, a aplicação da terapia fotobiomoduladora, com uso profilático, a fim de minimizar ou evitar as lesões de mucosite bucal induzidas pela quimioterapia e radioterapia e, também, para tratar a mucosite, quando já instituída. Igualmente, o acompanhamento

odontológico auxilia no tratamento de outros efeitos colaterais bucais decorrentes da radioterapia, previne e trata o surgimento de novos focos infecciosos.

O protocolo de cuidados odontológicos incluiu monitoramento e orientações de higiene bucal, tratamento de infecções oportunistas, manejo de emergências e aplicação diária da terapia fotobiomoduladora. A dose da terapia fotobiomoduladora utilizada para prevenção é 6 J/cm^2 (650 nm, 40 mW) / diariamente/ 5 dias na semana. Para a dose terapêutica, são utilizados 12 J/cm^2 (650 nm, 40 mW) / diariamente, até a regressão total da lesão. É relevante destacar que a área tumoral não é envolvida no campo de radiação da terapia fotobiomoduladora por questões de segurança. Todos os pacientes são protegidos com óculos especiais, para evitar a luz direta sobre os olhos, assim como o operador também está protegido durante o procedimento.

É de suma importância ressaltar que, apesar de o paciente receber cuidados especializados durante o tratamento oncológico, alguns enfrentam dificuldades, que podem ocorrer por negligência com seus próprios cuidados pessoais. Muitos pacientes enfrentam obstáculos para se locomover pela cidade, pois precisam realizar exames ou consultas em hospitais diferentes; outros vêm de cidades do entorno da Capital Federal e passam o dia circulando pelo hospital, sem alimentação adequada e sem acesso a um local adequado para sua higiene pessoal. Tudo se torna precário e exaustivo.

Igualmente, há aqueles pacientes com dificuldades motoras e de locomoção, os quais, pela própria idade ou pela fragilidade decorrente do tratamento oncológico, não têm autonomia e dependem de um familiar, de um vizinho ou de um amigo para acompanhá-los; há outros que enfrentam tudo sozinhos. Portanto, a situação se mostra muito mais complexa para alguém em tratamento oncológico do que para alguém em bom estado de saúde física e mental. Assim, durante o tratamento odontológico, levam-se em consideração esses aspectos, de forma a trazer mais conforto ao paciente e minimizar sua exposição a todo momento.

Pelo fato de as circunstâncias aqui descritas constituírem, possivelmente, o perfil do paciente oncológico, as medidas tomadas pela odontologia levam em conta a realidade específica de cada um e a capacidade de seguir determinadas orientações no momento correto. Muitas vezes, a consulta serve para ouvir e acolher aquele paciente que mais precisa, para, depois, inserir, aos poucos, orientações relacionadas aos hábitos de saúde bucal. Outras vezes, o objetivo da equipe é promover um tratamento resolutivo em um menor número de consultas, de forma humana e cuidadosa.

Neste aspecto, houve envolvimento com esta equipe, realizando procedimentos tanto cirúrgicos de extração dentária, biópsias, tratamento periodontal e restaurador quanto

endodônticos, que são a especialidade desta pesquisadora. Foi possível recuperar dentes para posterior reabilitação funcional e evitar necroses ósseas em casos de uso de bifosfonatos ou de radioterapia em cabeça e pescoço. Também foi possível oferecer um pouco de qualidade de vida e resolver dores de dente de muitos pacientes, que estavam sem se alimentar bem e precisavam voltar com a nutrição adequada.

Nesse contexto é que criou corpo esta investigação, que se justifica também pelos elementos até aqui mencionados. A partir dessa contextualização, passa-se, a seguir, à abordagem do tópico “mucosite bucal” com todas as suas implicações.

1.1 Mucosite Bucal

A mucosite bucal é definida como uma inflamação na mucosa bucal com forte potencial de infecção. Essa condição é, frequentemente, dolorosa e debilitante e decorre da toxicidade da terapia antineoplásica, seja esta radioterapia ou quimioterapia (SONIS, 2011).

A incidência da mucosite bucal depende do regime de tratamento do câncer aplicado ao paciente. Protocolos atuais de radioterapia de cabeça e pescoço indicam uma incidência de mucosite de 85% a 100% nos pacientes (TROTTI et al., 2003) e, geralmente, 50% deles desenvolvem a enfermidade no grau 3 ou no grau 4 (CARVALHO et al., 2011). Ambas as modalidades terapêuticas contra o câncer são inespecíficas, pois interferem não somente na homeostasia de células malignas, mas também de células normais (SONIS, 2011). Nos regimes de quimioterapia, geralmente, as lesões se desenvolvem na mucosa oral durante um período curto e agudo, de 3/4 a 7 dias após o início do tratamento e podem perdurar de 2 a 3 semanas (ARAÚJO et al., 2015; PICO; AVILA-GARAVITO; NACCACHE, 1998).

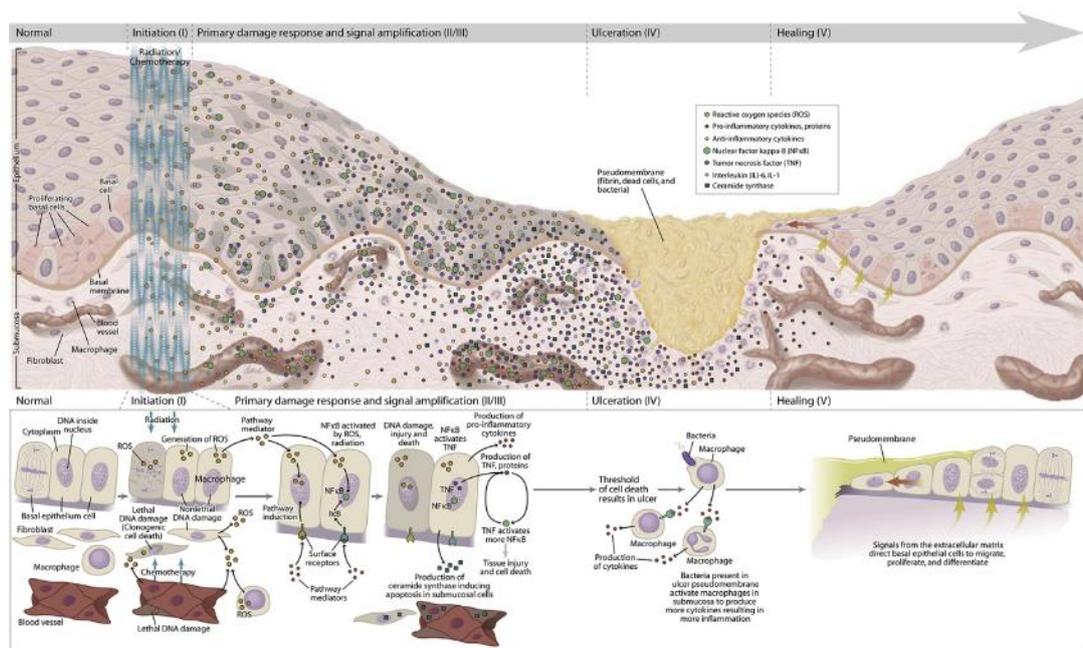
A radiação ionizante exerce seus efeitos antineoplásicos por meio da indução indireta da fita dupla de DNA, da ativação de algumas vias de sinalização e ambas levam à morte celular e à inflamação. Infelizmente, células saudáveis afetadas pela radiação sofrerão as mesmas consequências, conduzindo a efeitos adversos, como a mucosite bucal, a disfunção das glândulas salivares, a cárie de radiação, os distúrbios de sabor, as dificuldades de deglutição e de fala, a osteorradiocrose, e a interrupção do desenvolvimento craniofacial. Além disso, a interrupção da radioterapia pode contribuir para a proliferação de células tumorais residuais e para o aumento do risco de recorrências loco-regionais (TOLENTINO et al., 2011).

A patogênese da mucosite bucal ainda não foi concluída, mas Sonis (2004, 2007) e Basile et al. (2019) relatam eventos multifatoriais, bem como um processo formado de cinco estágios na patobiologia da mucosite. O primeiro é o estágio de iniciação, no qual radiação e/

ou quimioterapia desencadeiam a geração de oxigênio reativo e dano ao DNA. O segundo e o terceiro estágios são a sinalização e a amplificação. Nessas fases, moléculas induzidas pela resposta primária têm a capacidade de afetar positiva ou negativamente o *feedback* e alterar a resposta local do tecido. O quarto estágio é a ulceração, no qual a lesão tecidual e a morte celular levam à formação de úlceras. Assim, as bactérias presentes na pseudomembrana da úlcera ativam macrófagos na submucosa para produzir mais citocinas, exacerbando a inflamação. O quinto estágio, ao final, é a cura. No momento em que sinais da matriz extracelular guiam células epiteliais a migrar, a proliferar e se diferenciar.

Na figura 1, a seguir, é possível visualizar o modelo de cinco estágios para a patobiologia da mucosite bucal.

Figura 1 - Modelo de cinco estágios para a patobiologia da mucosite bucal.



Fonte: SONIS (2007, p. 6-7).

Além disso, há uma hipótese de que a quimioterapia poderia induzir o rompimento do microbioma, permitindo o crescimento de patógenos que afetam a suscetibilidade e a capacidade dos tecidos da mucosa de permanecerem intactos, levando ao desenvolvimento da lesão da mucosite. Nesse sentido, Hong et al. (2019) sugerem que o tratamento quimioterápico compromete o fluxo salivar e, por consequência, diminui a diversidade bacteriana, sendo esse um dos mais importantes mecanismos de defesa da cavidade oral. *Streptococcus salivarius*, de um potencial simbiote, fica empobrecido durante a mucosite e é tolerado pela mucosa bucal.

Em contraste, o *Fusobacterium nucleatum sub sp. vincentii* está associado à mucosite mais grave, tem efeitos pró-inflamatórios e pró-apoptóticos nas células do epitélio oral. Associado a isso, a mielossupressão também pode comprometer a disponibilidade de neutrófilos orais, resultando em uma permissividade maior de microrganismos prejudiciais no ambiente e causar um microbioma disbiótico, que poderia desempenhar um papel no curso clínico das lesões.

Para confirmar o papel da flora oral no desenvolvimento da mucosite bucal, pesquisadores estudaram a severidade da mucosite induzida por quimioterapia em camundongos, foram comparados modelos *in vivo* de animais convencionais e modelos *in vivo* de animais livres de germes. Ambos os grupos de camundongos são submetidos ao tratamento com o quimioterápico fluorouracil-5. Os animais livres de germes exibem inflamação mais leve, epitélio mais grosso e apresentam grau de mucosite 1; por sua vez, os ratos convencionais apresentam epitélio mais fino e grau 3 de mucosite (GUPTA et al., 2019).

Clinicamente, a mucosite bucal se manifesta como eritema ou ulcerações em vários graus de intensidade, que podem ser exacerbadas por fatores locais (SILVA et al., 2015). A escala mais utilizada para medir a mucosite bucal é aquela da Organização Mundial de Saúde (OMS), que a classifica em quatro graus. A classificação é a seguinte: grau 0 – ausência de sinais ou sintomas; grau 1 - a mucosa apresenta-se eritematosa e dolorida; grau 2 – caracteriza-se por úlceras e eritema, e o paciente consegue alimentar-se; grau 3 - o paciente apresenta úlceras e só consegue ingerir líquidos; grau 4 - o paciente não consegue se alimentar (ELTING et al., 2003).

Com efeito, as sequelas da mucosite bucal incluem dor, disfagia, desidratação, disgeusia, disfonia, anorexia, perda de peso e aumento da suscetibilidade a infecções secundárias e sistêmicas (BLAKAJ et al., 2019). No caso de pacientes que recebem transplante de células-tronco hematopoiéticas durante o período de neutropenia, observa-se um aumento significativo da hipogeusia (66,6%) e de disgeusia (21,4%). Mucosite oral prolongada (≥ 8 dias) e transplante autólogo foram fatores preditivos para a despapilação da língua. Alterações no sabor azedo e fluxo salivar reduzido são associados à perda de peso corporal, e essas alterações reduzem significativamente a qualidade de vida (FERREIRA et al., 2020). O estágio grave da mucosite causa, também, secreções viscosas excessivas, o que pode levar a engasgos, a vômitos, a náuseas, à aspiração, à perda de apetite, à perda de peso e à fadiga. A morbidade associada à mucosite bucal, geralmente, requer interrupção não planejada do tratamento, comprometendo a eficácia e os resultados do planejamento quimiorradioterápico (TROTTI et al., 2003).

Segundo um estudo sobre a incidência da mucosite de bucal grau ≥ 1 (igual ou menor do que um), realizada por dentistas especialistas em oncologia, durante a quimioterapia aplicada

ao paciente, verifica-se que ela tem maior ocorrência no câncer de mama (76,5%), seguida pelo câncer de cabeça e pescoço (67,7%), pelo câncer colo retal (63%), e, por fim, pelo câncer de esôfago (57,8%) (TANAKA et al., 2019).

Curiosamente, a taxa geral de incidência dos graus de mucosite bucal relatados pelos médicos é de 41,5%, enquanto a taxa determinada pelos dentistas especialistas em oncologia é de 84,9%. Assim, pode-se concluir de antemão que a colaboração técnica de dentistas especialistas melhora a detecção de mucosite e evita que a lesão seja subestimada e, por consequência, melhora a condição do paciente oncológico. É importante ressaltar que a exata identificação da mucosite só pode ser realizada após exame intrabucal, com a utilização de instrumentos apropriados, por cirurgiões dentistas (TANAKA et al., 2019).

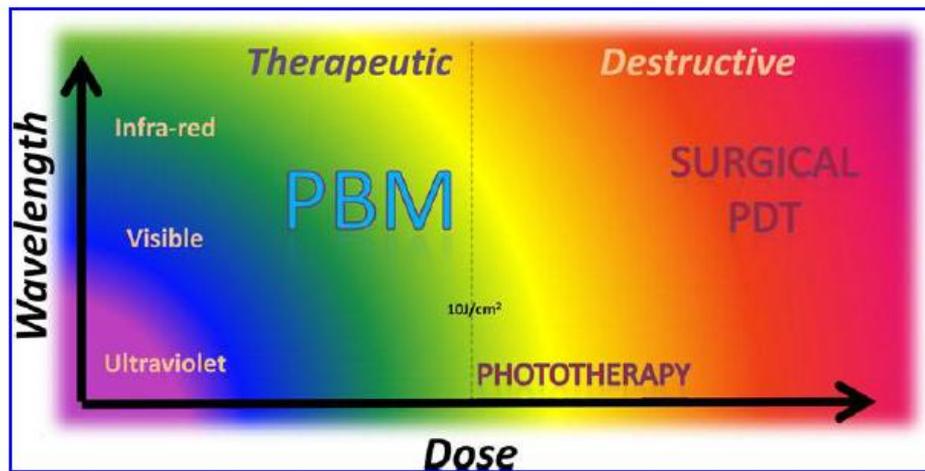
1.2 Terapia Fotobiomoduladora (PBM)

A laserterapia foi introduzida com potencial aplicação clínica, pela primeira vez, no final dos anos 1960. Essa forma de tratamento com laser limita a intensidade da radiação, transferindo baixa energia para os tecidos e, assim, deixa de gerar calor. Tem sido usada, por muitos anos, para tratar pacientes com uma variedade de doenças e de condições devido a seus efeitos biológicos estimulantes (SONIS et al., 2016).

Desde o amadurecimento da laserterapia, deram-se nomenclaturas diversas para o uso além da terapia com laser (ou luz) de baixa intensidade (*low-level laser therapy* - LLLT), assim como: irradiação com laser de baixa intensidade (*low-level laser irradiation* - LLLI), terapia com laser de baixa potência, *cold laser*, *laser soft*, demonstrando que existe, claramente, falta de consistência e consenso sobre a terminologia (ANDERS; LANZAFAME; ARANY, 2015). Esses termos apresentam ambiguidade, pois as palavras “baixo” (*low*) e “intensidade” (*level*) são vagas e não podem ser definidas com precisão. Além disso, a palavra “laser” (laser é um acrônimo para *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* - amplificação de luz por emissão estimulada de radiação) não é a mais apropriada, pois há outros dispositivos de luz, como LEDs e fontes de luz de banda larga, que são usados, atualmente, para essa aplicação (ARANY, 2012).

A figura 2, mostrada na sequência, exhibe o espectro de respostas biológicas na fotomedicina. PBM, fotobiomodulação; PDT, terapia fotodinâmica.

Figura 2 - Espectro das respostas biológicas na fotomedicina. PBM, fotobiomodulação; PDT, terapia fotodinâmica.



Fonte: ARANY (2012, p. 508).

Assim, em reunião da *North American Association for Light Therapy and the World Association for Laser Therapy - NAALT* (Associação Norte-Americana de Terapia de Luz e Associação Mundial de Terapia a Laser), autores sugeriram o termo fotobiomodulação, ou terapia de fotobiomodulação (PBMT, do inglês *photobiomodulation therapy*), que se baseia na seguinte definição:

Uma terapia de luz que utiliza fontes de luz não ionizantes, incluindo LASERS, LEDs e luz de banda larga, no espectro visível e infravermelho. É um processo não térmico que envolve cromóforos endógenos que provocam eventos fotofísicos (isto é, lineares e não lineares) e fotoquímicos em várias escalas biológicas. Esse processo resulta em efeitos terapêuticos benéficos, incluindo, entre outros, o alívio da dor ou inflamação, imunomodulação, redução de edema e promoção da cicatrização de feridas e regeneração dos tecidos (ANDERS; LANZAFAME; ARANY, 2015).

O termo terapia de fotobiomodulação é preciso e específico para esta aplicação, e seu uso de forma universal reduziria ou eliminaria a confusão no campo da literatura científica e, do mesmo modo, na literatura leiga. Isso geraria uma imagem unificada e positiva para mostrar as importantes aplicações clínicas que a terapia de fotobiomodulação pode oferecer para várias aplicações médicas (ANDERS; LANZAFAME; ARANY, 2015).

Nesse passo, a “*Photobiomodulation Therapy*” (Terapia de Fotobiomodulação) foi adicionada ao vocabulário *Medical Subject Headings* (MeSH) - sistema em língua inglesa que diz respeito à nomenclatura médica, baseando-se na indexação de artigos no campo das ciências da saúde, de acordo com o sistema MEDLINE-PubMed - em 2016 e foi, ainda, acrescentada a um registro existente, *Low- Level Light Therapy*. Em vista disso, no decorrer deste estudo, será utilizado o termo terapia de fotobiomodulação, independentemente dos termos empregados nos artigos citados.

1.3 Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação da terapia fotobiomoduladora ainda não é completamente conhecido, portanto é provável que não haja um único meio de ação. Sabe-se que alguns efeitos em resposta à terapia são atenuar a dor, estimulando a liberação de endorfina, e, também, atuar modulando o sistema imunológico. Há uma grande influência no processo de cicatrização da ferida pela transformação de fibroblastos em miofibroblastos, que são responsáveis pela contração da ferida (SILVEIRA et al., 2008).

Arany et al. (2014) sugerem que existem três mecanismos da terapia fotobiomoduladora correlacionados ao nível molecular que permitem respostas biológicas específicas. Enquanto cada mecanismo surge para governar uma aplicação terapêutica específica (desempenho, analgesia, regenerativo), há evidências crescentes de que existe uma interligação significativa entre eles. Esses cenários ocorrem dentro da célula, na membrana celular e na matriz extracelular.

A hipótese principal é que os cromóforos, como o Citocromo C Oxidase (complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial), absorvem luz na região próxima ao infravermelho. Os fótons, provenientes da fonte de luz, dissociam o óxido nítrico da enzima, levando a um aumento no transporte de elétrons, no potencial da membrana mitocondrial e na produção de ATP. Outra hipótese diz respeito aos canais iônicos sensíveis à luz, que podem ser ativados, permitindo que o cálcio entre na célula. Após os eventos iniciais de absorção de fótons, numerosas vias de sinalizações são ativadas por meio de espécies reativas de oxigênio, AMP cíclico, NO e Ca²⁺, levando à ativação de fatores de transcrição. Esses fatores de transcrição podem conduzir ao aumento da expressão de genes relacionados à síntese de proteínas, à migração e à proliferação celular, à sinalização anti-inflamatória, a proteínas antiapoptóticas e a enzimas antioxidantes. Depois da absorção dos fótons, as muitas outras vias de sinalização que são ativadas ainda não foram totalmente descritas; sabe-se, portanto, que os efeitos da

terapia fotobiomoduladora se devem a um aumento no metabolismo oxidativo na mitocôndria (FREITAS; HAMBLIN, 2016).

Correspondente a sua diversidade de mecanismos de ação, as aplicações clínicas na terapia fotobiomoduladora são amplas. Os alvos mais comuns são aplicações na promoção da cura, na remodelação, na redução do edema e da inflamação, além de no relaxamento muscular e na redução da sensibilidade. Uma vez que não é invasiva, a terapia é útil para pacientes que têm fobia de agulha ou para aqueles que não toleram terapias com anti-inflamatórios não esteroidais. Entretanto, os resultados positivos dependem dos parâmetros usados no tratamento e das vias de sinalização que são ativadas e do tecido tratado (FREITAS; HAMBLIN, 2016).

A fim de aplicar a terapia fotobiomoduladora em procedimentos clínicos, os profissionais da saúde devem estar ciente dos parâmetros corretos e das consequências para cada tecido a ser tratado. Desse modo, um maior número de estudos deve ser realizado, a fim de preencher as lacunas que ainda persistem nos mecanismos básicos incluídos na terapia fotobiomoduladora (FREITAS; HAMBLIN, 2016).

1.4 Implicações da PBM sobre a mucosite bucal

Há evidências que apoiam o desenvolvimento de novas diretrizes a favor da terapia de fotobiomodulação para a prevenção da mucosite oral em pacientes recebendo quimioterapia em altas doses para transplante de células-tronco hematopoiéticas com ou sem irradiação corporal total, e para a prevenção de mucosite oral em pacientes recebendo radioterapia de cabeça e pescoço sem quimioterapia (LALLA et al., 2014).

Antunes et al. (2013) demonstram, em ensaio, que pacientes submetidos à quimioterapia e à radioterapia, concomitantes, obtêm um benefício claro da terapia fotobiomoduladora na prevenção da mucosite bucal grau 3 ou grau 4, em comparação com placebo. A fotobiomodulação leva a uma redução acentuada na incidência de ambos os graus, na dor intensa, na exigência de analgésicos e na gastrostomia.

Além disso, a terapia também influencia o tempo para o desenvolvimento da mucosite bucal. A metanálise de Oberoi et al. (2014) confirma que a terapia fotobiomoduladora profilática reduz o risco geral e a duração da mucosite grave em pacientes com câncer e naqueles submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Da mesma maneira, reduz o risco de dor intensa, a média geral de escores de dor, a necessidade de analgesia opioide e as interrupções não planejadas de radioterapia.

Mais recentemente, os efeitos positivos da fotobiomodulação puderam ser confirmados no trabalho de Rezek-Allah et al. (2019), os quais observaram que 47,5% dos pacientes têm mucosite grau 3 antes de iniciar a terapia com laser. Entretanto, após a fotobiomodulação, nenhum paciente apresenta mucosite grau 3, sendo que o grau médio de mucosite diminuiu significativamente de 2,35 para 1,13. De modo geral, os resultados confirmam que a terapia fotobiomoduladora é a modalidade terapêutica eficaz no tratamento da mucosite bucal em pacientes com câncer.

Após uma revisão sistemática mais recente, Zadik et al. (2019) instituem condutas para o uso intraoral da terapia fotobiomoduladora, na qualidade de terapia para prevenção de mucosite bucal em pacientes adultos recebendo radioterapia em cabeça e pescoço. Quando avaliada a quimioterapia isoladamente, não é possível determinar nenhuma diretriz para a prevenção da mucosite bucal, devido à ausência de ensaios clínicos randomizados. Por outro lado, quando associadas, a radioterapia e a quimioterapia, a fotobiomodulação mostra-se efetiva para a prevenção da mucosite bucal, e estabelece-se a eficácia da terapia fotobiomoduladora intraoral em vários ensaios clínicos randomizados em comprimentos de onda de 632,8 nm e 660 nm para a prevenção de mucosite bucal e de dor relacionada em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, tratados com radioterapia e quimioterapia.

No estudo de Martins et al. (2019), o laser vermelho é empregado em um comprimento de onda de 660 nm (laser vermelho), 25 mW de potência e 0,24 J de energia por ponto, apresentando resultados favoráveis. O procedimento é realizado diariamente até o final do tratamento com pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Ao mesmo tempo, a associação com cuidados de saúde bucal profissional desempenha papel importante no tratamento profilático da mucosite bucal. As informações são consideradas no estudo de Kubota et al. (2015), e os resultados indicam que cuidados profissionais de saúde bucal reduzem o número de dias de hospitalização. Apesar de não conseguir impedir a mucosite bucal severa induzida por quimioterapia e por radioterapia para câncer de boca, há a redução da gravidade e da duração da dor. Isso leva à diminuição da administração de opioides e à conclusão do tratamento sem interrupção. Essa abordagem parece útil para associar à terapia fotobiomoduladora e, assim, reduzir a permanência hospitalar e os custos da assistência médica (BLAKAJ et al., 2019).

Outras opções de tratamento são escassas e paliativas como, por exemplo, bochechos e analgésico. Desse modo, a terapia fotobiomoduladora acarreta um benefício. Os enxaguantes bucais ou fórmulas contendo morfina são os mais comumente utilizados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que desenvolvem lesões severas de mucosite bucal. Eles,

normalmente, contêm anestésico, antiácido e difenidramina; às vezes, esteroides e antimicóticos (BLAKAJ et al., 2019).

Em contrapartida, a qualidade variável dos estudos e a ampla disparidade nos parâmetros dos aparelhos utilizados torna difícil a avaliação comparativa dos trabalhos científicos. Além disso, existem barreiras à aceitação desta tecnologia em razão do custo do equipamento e da intensidade do trabalho dessa modalidade, isso porque muitos regimes envolvem o tratamento diário dos pacientes. Além disso, uma modalidade como a terapia fotobiomoduladora só pode atuar na mucosa por contato direto. Nesse ponto, não é útil para áreas, como faringe, mucosa laríngea ou esofágica, que também correm risco de mucosite, especialmente, em pacientes que recebem radioterapia de cabeça e pescoço, porquanto são regiões que oferecem obstáculos, são difíceis ao acesso direto (LALLA et al., 2014).

No cenário atual, tem-se estudado os agentes terapêuticos de base biológica, os quais apresentam promissor desenvolvimento clínico para o tratamento da mucosite bucal, como a palifermina, que é um fator de crescimento de queratinócitos humanos e atua na proliferação de células epiteliais para combater a mucosite bucal. É a única droga aprovada nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) para prevenção da mucosite bucal, mas sua aprovação fica restrita apenas para uso em neoplasias hematológicas em pacientes submetidos à irradiação total do corpo e à quimioterapia em altas doses para pacientes de transplante autólogo de células-tronco. Entretanto, a palifermina apresenta alto custo, bem como há preocupações de que esta classe de medicamento possa potencializar o crescimento do tumor e suavizar a eficácia do tratamento de câncer (BLAKAJ et al., 2019).

Por isso, como a terapia fotobiomoduladora é a única modalidade de tratamento comprovadamente com impacto clínico, investigações passam a responder a perguntas em torno de seu mecanismo de ação e de segurança. Os seus mecanismos biológicos conhecidos estimulam a atividade celular, conduzindo à liberação de fatores de crescimento por macrófagos, proliferação de queratinócitos, aumento populacional, granulação, deposição de matriz celular e angiogênese. Logo, aceleram o processo de cicatrização das feridas, reduzindo parcialmente a duração da inflamação aguda e resultando em reparo mais rápido. Já na análise de segurança, os ensaios clínicos randomizados com a fotobiomodulação não mostram efeito adverso a curto ou a longo prazo, sendo inconclusivos, o que pode ser atribuído às variações existentes nos protocolos como dosimetria e desenhos dos estudos (ZECHA et al., 2016).

Nesse contexto, neste estudo de coorte, 15% dos pacientes experimentam uma resposta imediata de sensação de queimação após tratamento com comprimento de 635 nm. No entanto, é substancial que dados de segurança a longo prazo estejam disponíveis; enquanto isso, o uso

da terapia fotobiomoduladora, em áreas tumorais, deve ser considerado com cautela. O paciente deve ser informado sobre os possíveis benefícios e riscos antes do tratamento. Além disso, protocolos devem ser seguidos para prevenir a propagação de doenças infecciosas (ZADIK et al., 2019).

De fato, há ainda falta de uniformidade de protocolos, das doses e das condições utilizadas para estudar a atividade biológica da terapia fotobiomoduladora. E, como tal, sugere-se que muitas vias e moléculas ativadas pela terapia estejam implicadas no crescimento do tumor, na invasão, na metástase e na resistência aos medicamentos ou à radioterapia. Até então não há respostas entre a terapia e o comportamento da resposta tumoral, tais como tempo de progressão, sobrevivência e recidivas. Conseqüentemente, existe uma oportunidade e uma obrigação para investigações sobre esses temas. Até, futuramente, haver dados que estabeleçam definitivamente que a terapia fotobiomoduladora não impacta negativamente sobre os cânceres, a NAALT (Associação Norte-Americana de Terapia de Fotobiomodulação) contraindica o uso da terapia fotobiomoduladora sobre o local do tumor, como no caso de câncer de cabeça e pescoço, o que parece, neste momento, ser a recomendação mais prudente (SONIS et al., 2016).

1.5 Efeitos econômicos do tratamento da mucosite bucal

A ausência de prevenção e de tratamento adequado da mucosite bucal pode levar à necessidade de introdução de nutrição parenteral (tubo de alimentação), ao aumento do número de dias em uso de narcóticos injetáveis (analgésicos opioides), à febre, ao risco de infecções secundárias (risco de sepse) e à hospitalização. Deste modo, o manejo da mucosite aponta um impacto econômico considerável, pois requer cuidados de suporte intensivos (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008; SONIS et al., 2001; TROTTI et al., 2003). A mucosite grave pode tornar necessária a alteração ou até a interrupção do tratamento antineoplásico, com sérias conseqüências na resposta tumoral e na sobrevida do paciente. Pode, ainda, ocasionar o aumento no tempo de internação hospitalar do paciente e a necessidade de cuidados especiais, como, inclusive, a redução da qualidade de vida (ELTING et al., 2003; SONIS, 2004).

Estudos prévios indicam que, se a mucosite ulcerativa ocorrer durante a terapia antineoplásica, é necessária uma média de 5,8 dias de uso de narcóticos e de 1,9 dias de nutrição parenteral. Além disso, a mucosite bucal tem sido associada ao aumento de infecções sistêmicas, de infecções locais e de fadiga, o que faz com que o paciente necessite de cuidados de suporte adicionais pela equipe médica, de enfermagem, bem como de dentistas especialistas

em oncologia. O custo total destes cuidados em pacientes com mucosite grau 3 e grau 4 pode ser superior a US\$ 42,749 por paciente. Na hipótese de ocorrer mucosite grau 3 e grau 4, durante a quimioterapia sem transplante, 35% dos pacientes receberão a dose do quimioterápico com atraso; 60% reduzirão a dose e 30% terão sua quimioterapia suspensa (ELTING et al., 2003; SONIS et al., 2001).

O impacto econômico da mucosite bucal também foi constatado no estudo retrospectivo de Peterman et al. (2001), com um custo de, aproximadamente, US \$ 3.000 por episódio de tratamento. Os gastos tornam-se maiores para pacientes com mucosite mais grave. Achados semelhantes, em outro ensaio, indicaram que a mucosite bucal esteve associada a um custo incremental de US\$ 1.700 a US\$ 6.000, dependendo do grau de mucosite (ELTING et al., 2007). Em contrapartida, Nonzee et al. (2008) demonstraram que, para pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço, os quais apresentaram mucosite, os custos de internação hospitalar foram de, aproximadamente, US\$ 14.000, e os custos médicos totais foram de US\$ 17.244.

Bezineli et al. (2014) realizaram, recentemente, um estudo semelhante no Brasil, demonstrando que o acompanhamento da equipe odontológica pode reduzir o gasto do tratamento oncológico de US\$ 10.557,74 a US\$ 16.297,13 por paciente. Eles também identificaram uma elevação do custo total em até 30% na ausência da terapia de fotobiomodulação.

A partir dos resultados dos estudos na área, Martins et al. (2019) apontaram o uso da terapia fotobiomoduladora no tratamento e na prevenção da mucosite bucal, principalmente no sistema público de saúde, que, atualmente, não oferece tratamento para essa condição, apenas para a dor a ela associada. Espera-se, portanto, uma alocação adequada de recursos e de redução de custos, bem como uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Desse modo, não se pode deixar de considerar que o custo das novas tecnologias tem de ser gerenciado, sob o risco de penalizar o próprio segmento e outras áreas de interesse social.

A seleção por uma opção terapêutica é problema científico e deve guiar-se pelo estado de arte e nível de conhecimento profissional, embora se saiba que, na tomada da decisão de utilização de uma tecnologia, estejam envolvidos aspectos políticos, sociais, éticos e, inclusive, culturais. Na época atual, os aspectos econômicos são absolutamente fundamentais, visto que, à medida que a demanda no Sistema Único de Saúde (SUS) aumenta e os recursos tornam-se cada vez mais escassos, o próprio sistema de saúde e seus profissionais têm de reexaminar os benefícios e custos de suas ações, para assegurar que haja uma implementação efetiva das intervenções (SECOLI et al., 2010).

Nesse universo, a estimativa de custos permite uma consideração mais completa do “valor” de uma intervenção, de modo a ajudar os profissionais a decidir entre intervenções alternativas dentro do próprio sistema de cuidados intensivos, e facilitar as decisões de financiamento para esses cuidados, o que permite a comparação e a alocação de recursos a outras partes do sistema de saúde (HIGGINS; HARRIS, 2012).

Assim, o objetivo deste estudo foi caracterizar o regime profilático da terapia fotobiomoduladora nos quadros clínicos de mucosite bucal em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço durante o tratamento antineoplásico, em pacientes do Hospital Universitário de Brasília.

Finalizando este capítulo de Introdução, cabe mencionar que o trabalho apresenta ainda os seguintes capítulos: (2) Objetivos; (3) Método; (4) Resultados; (5) Discussão. O estudo encerra com o capítulo (6) Conclusão.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar o impacto da terapia fotobiomoduladora sobre a mucosite bucal em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço durante o tratamento antineoplásico atendidos na Unidade de Saúde Bucal do Hospital Universitário de Brasília, no período de 2016 a 2019.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar se a adoção do regime terapêutico da terapia fotobiomoduladora está associada à proteção da mucosite ou à indução de graus mais leves.
- Caracterizar o perfil e os fatores de risco dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço.
- Mensurar o número de internações hospitalares e a suspensão do tratamento oncológico dos pacientes que manifestaram lesões graves.
- Determinar a frequência das reações adversas presentes durante o tratamento oncológico (quimiorradioterápico).

3 MÉTODO

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo. A pesquisa recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. O documento comprobatório encontra-se no Anexo.

3.2 Local de Realização

O estudo foi realizado nas dependências da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e da Clínica Odontológica do Hospital Universitário de Brasília.

3.3 Amostra

A amostra para este estudo foi composta por uma seleção de conveniência, totalizando 166 prontuários de pacientes atendidos nas dependências do serviço de Odontologia, Unidade de Saúde Bucal do Hospital Universitário de Brasília, no período de 2016 a 2019. Esses pacientes estiveram, durante o período citado, em acompanhamento com a terapia fotobiomoduladora, objetivando prevenir a mucosite bucal; fazem parte da rotina do serviço UNACON – Unidade de Assistência de Alta Complexidade - Odontologia e do projeto de Extensão Atendimento Odontológico a Pacientes com Neoplasia Maligna, ambos na Unidade de Saúde Bucal do HUB.

3.4 Critérios de Elegibilidade

Na amostra foram incluídos os indivíduos com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço e que estiveram em acompanhamento com a terapia fotobiomoduladora, durante o período selecionado, com o intuito de prevenir a mucosite bucal. O uso dos dados constantes dos prontuários incluídos no estudo foi autorizado pelos indivíduos mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (Apêndice). Não foram incluídos aqueles indivíduos que fizeram uso da terapia fotobiomoduladora para tratamento de outra doença, que não aquela especificada aqui.

3.5 Coleta de Dados

O procedimento para a coleta de dados ocorreu em três etapas, conforme sequência descrita a seguir:

1. inicialmente, busca ativa dos prontuários nos registros de agendamento e posterior pesquisa nos arquivos físicos, (a busca foi realizada no período pré-pandemia Covid-19);
2. em seguida, leitura dos prontuários dos pacientes atendidos no serviço de Odontologia da UNACON/HUB, de onde foram coletadas informações, como dados demográficos, fatores de risco, condição bucal, número de sessões de regime profilático com a terapia fotobiomoduladora e o grau de mucosite bucal;
3. por fim, leitura dos registros do Hospital Universitário de Brasília, e coleta das informações médico-hospitalares, como protocolo do tratamento oncológico, procedimentos, presença de complicações ou internações, reações adversas, prescrições medicamentosas e tipo de dieta.

Para dar continuidade ao estudo, todas as informações obtidas foram compiladas em uma planilha Excel. Nela, não constam os nomes dos pacientes, que foram identificados por números e iniciais, a fim de preservar sua privacidade.

3.6 Análise Estatística

Os dados obtidos a partir dos procedimentos já mencionados foram avaliados mediante análise descritiva utilizando o programa SPSS, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). O nível de significância estatística foi estabelecido em 5% ($p \leq 0,05$).

Utilizou-se a análise da regressão logística para verificar causalidade entre o grau de mucosite bucal e a quimioterapia e a proteção do regime terapêutico da terapia fotobiomoduladora. Para isso, emprega-se o programa Stata, versão 11.1 (StataCorp LP; College Station, TX, USA).

4 RESULTADOS

Este capítulo tem por finalidade a exposição dos resultados obtidos com este estudo, que investigou o impacto da terapia fotobiomoduladora, em pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço, sob tratamento antineoplásico no Hospital Universitário de Brasília.

Fizeram parte da pesquisa o total de 166 prontuários de pacientes atendidos no período de 2016 a 2019. A amostra contemplou indivíduos de ambos os sexos, sendo a maioria do gênero masculino (127/ 76,50%) e feminino (39/ 23,49%). A idade variou de 7 a 93 anos (média de 59,04 anos); apenas dois menores de idade, de 7 e 9 anos, foram detectados nos prontuários. Os demais adultos variaram de 22 a 59 anos, e os idosos, de 60 a 93 anos.

Com relação aos fatores de risco, mais da metade dos pacientes cessaram o hábito que possuíam até então (fumo: 60,84%; álcool: 59,63%). Ainda assim, 13,25% dos fumantes e 12,65% dos consumidores de álcool mantiveram o hábito, inclusive após o diagnóstico da doença.

Quanto ao registro de o paciente ser desdentado e quanto ao uso de próteses, 36,74% apresentaram edentulismo, enquanto 24,09%, uso de próteses, conforme pode ser visualizado na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização da amostra nas diferentes categorias e exposição aos fatores de risco.

Características	n	%
Sexo		
Masculino	127	76,50
Feminino	39	23,49
Idade		
1 – 19 anos	2	1,21
20 – 59 anos	79	47,59
60 - 93 anos	85	51,20
Fumo		
Nunca fumou	36	21,68
Ex-fumante	101	60,84
Fumante	22	13,25
NI	7	4,21
Álcool		
Nunca bebeu	36	21,68
Ex-bebedor	99	59,63
Bebedor	21	12,65
NI	10	6,02
Desdentado		
Sim	61	36,74
Não	46	27,71
NI	59	35,54
Uso prótese		
Sim	40	24,09
Não	56	33,73
NI	70	42,16

NI = Não informado. Fonte: Elaboração própria.

O tratamento oncológico foi realizado por meio de quimioterapia, radioterapia ou cirurgia. A Tabela 2, a seguir, mostra os resultados relacionados a esse tópico.

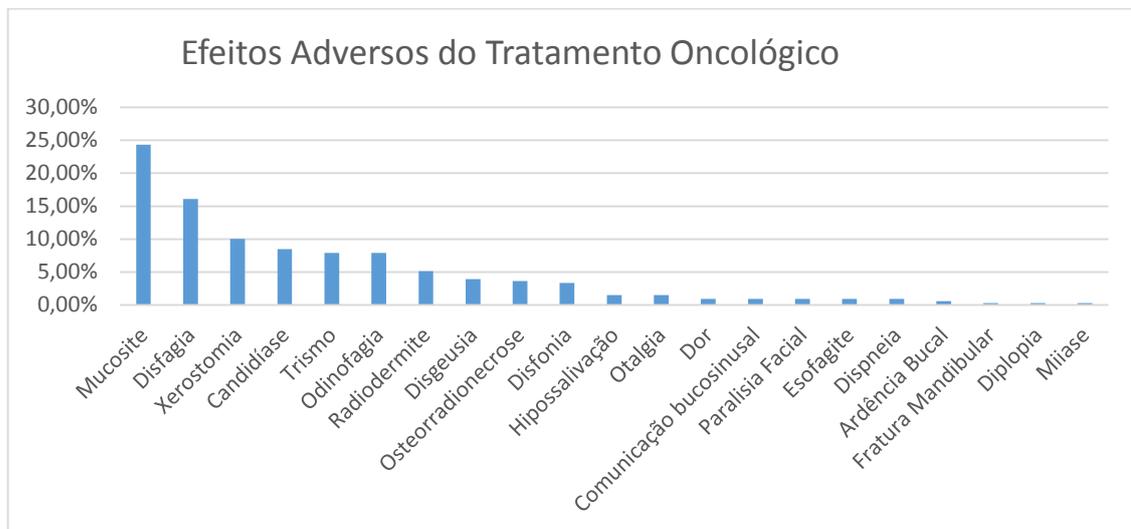
Tabela 2 – Caracterização do tratamento oncológico.

Tratamento	n	%
Radioterapia		
Sim	164	98,79
Não	1	0,06
NI	1	0,06
Quimioterapia		
Sim	112	67,46
Não	41	24,69
NI	13	7,83
Cirurgia		
Sim	52	31,32
Não	104	62,65
NI	10	6,02

NI= Não informado. Fonte: Elaboração própria.

Os principais efeitos adversos, relatados e observados, decorrentes do tratamento oncológico estão apresentados na Figura 3. A mucosite bucal apresentou-se como o efeito adverso mais prevalente entre os pacientes. Ela representou cerca de 24,31% entre todos os demais efeitos adversos relatados, acompanhada da disfagia (16,10%), da xerostomia (10,03%) e da candidíase (8,51%). Esses quatro efeitos adversos representam cerca de 59% da frequência observada.

Figura 3 – Representação gráfica da frequência dos principais efeitos adversos apresentados na amostra.



Fonte: Elaboração própria.

Foi possível observar a variação no número de sessões da terapia preventiva fotobiomoduladora realizadas entre os pacientes, gerando uma média de 22,44 sessões. E presença de mucosite bucal no grau 0 em 39,75%; graus 1 e 2 em 37,34%; graus 3 e 4, em 19,87% dos pacientes. Entre os pacientes acometidos pela mucosite bucal o grau de severidade médio ou gravidade foi de 1,26, portanto, compatível com situações clínicas mais brandas, que não exigem internação, nutrição parenteral ou interrupção do tratamento oncológico.

Tabela 3 – Aplicação da terapia fotobiomoduladora em regime preventivo.

Terapia	n
Fotobiomoduladora	
Nº sessões	
Prevenção	
Mínimo	1
Máximo	52
Média	22,44

NI= Não informado. Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4 – Grau de Mucosite bucal observado na amostra.

Grau de Mucosite Bucal	n	%
Média	1,26	
0	66	39,75
1	26	15,66
2	36	21,68
3	27	16,26
4	6	3,61
NI	5	3,01

Na tabela 5, verifica-se que a hospitalização (5,42%) e a suspensão do tratamento oncológico (4,81%) foram as complicações decorrentes exclusivamente da mucosite bucal e identificadas na amostra.

Tabela 5 – Complicações decorrentes da mucosite bucal.

Complicações	n	%
Hospitalização		
Sim	9	5,42
Não	152	91,56
NI	5	3,01
Suspensão Tratamento		
Sim	8	4,81
Não	151	90,96
NI	7	4,21

NI= Não informado. Fonte: Elaboração própria.

Na circunstância em que a mucosite bucal se desenvolveu em graus mais severos a terapia fotobiomoduladora foi instituída com a sobreposição do regime preventivo e do regime terapêutico. E apresentou significância estatística sobre as lesões de mucosite graves (3 e 4, como pode ser visto na Tabela 6.

Tabela 6 – Proteção laser tratamento sobre lesões graus 3 e 4.

Variável	Coefficientes
Lasertratamento	-4,963*** (0,768)
Constante	6,460*** (0,899)
Nº de obs	159
Prob>chi2	0,000
Pseudo R2	0,5172

Nota: Desvio padrão robusto entre parênteses. ***p<0.01. **p<0.05, *p<0.1. Fonte: Elaboração própria

Através da Tabela 6 é possível observar que a variável Laser tratamento, que é a aplicação da terapia fotobiomoduladora na modalidade tratamento, apresentou um impacto negativo sobre a probabilidade da lesões grau 3 e 4, ou seja, a modalidade de tratamento protegeu e reduziu a probabilidade das lesões graves.

A quimioterapia, por sua vez, apresentou o aumento da probabilidade do aparecimento de lesões de mucosite graus 3 e 4. Ou seja, a realização de sessões de quimioterapia associada aos outros tratamentos elevou as chances de o paciente apresentar lesões severas de mucosite bucal, como visualizado na Tabela 7.

Tabela 7 – Probabilidade de lesão de graus 3 e 4.

Variável	Coefficientes
Quimioterapia	1,029** (0,399)
Constante	-0,777** (0,350)
Nº de obs	148
Prob>chi2	0,010
Pseudo R2	0,034

Nota: Desvio padrão robusto entre parênteses. ***p<0.01. **p<0.05, *p<0.1. Fonte: Elaboração própria.

O modelo de regressão logística apresentado na Tabela 7, utilizado a quimioterapia, apresentou um impacto positivo sobre as lesões de mucosite bucal severa. Ou seja, receber a quimioterapia aumenta a probabilidade do indivíduo desenvolver lesões 3 e 4.

Os principais resultados apontam a ocorrência de 39,75% de mucosite bucal com grau 0, ou seja, a ausência de sinais e de sintomas, somadas aos 37,34% de pacientes que apresentaram mucosite de graus 1 e 2, consideradas lesões leves. Esses dois grupos representam

77,09% da amostra, o que parece apontar para a viabilidade do regime profilático da terapia fotobiomoduladora utilizada neste grupo de pacientes. Associado ao baixo número encontrado de hospitalizações (5,42%) e os poucos casos onde foi necessária a interrupção do tratamento oncológico (4,81%), que são as complicações mais graves identificadas na amostra, parecem reforçar o uso de medidas preventivas, como o uso da terapia fotobiomoduladora. Isso mostra que o plano terapêutico dispensado aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço no Hospital Universitário de Brasília é eficaz e deve ser mantido e melhorado.

Tendo-se concluído o capítulo de exposição dos resultados alcançados, passa-se agora ao capítulo seguinte, o da discussão desses resultados à luz da literatura especializada na área.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou o impacto do uso da terapia fotobiomoduladora, em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, sob tratamento antineoplásico no Hospital Universitário de Brasília, no período de 2016 a 2019. Necessário destacar que a presente pesquisa foi conduzida no período imediatamente anterior à pandemia por Covid-19.

O principal resultado encontrado através da análise estatística foi a constatação, de que o uso da fotobiomodulação na modalidade de tratamento foi protetora sobre as lesões severas. Já a quimioterapia aumentou a probabilidade dessas lesões. Dados da análise descritiva apontaram 39,75% dos pacientes com grau 0 de mucosite bucal, que representa a ausência de sinais e sintomas. A frequência de casos graves de mucosite bucal perfizeram menos de 20%, o que parece refletir nos baixos números de hospitalização (5,42%) decorrente da mucosite e de suspensão do tratamento oncológico (4,81%) ocasionando resultados gerais positivos para esta amostra estudada.

Há evidências da eficácia da terapia fotobiomoduladora na redução da gravidade da mucosite bucal e na regeneração do tecido danificado. Ambos os resultados foram observados em pacientes submetidos à quimiorradioterapia antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas (EILERS et al., 2015) e em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados apenas com radioterapia (BLAKAJ et al., 2019).

A maioria dos estudos anteriores incluindo a metanálise de Oberoi et al. (2014) relataram redução na gravidade da mucosite bucal com o uso da terapia fotobiomoduladora, apesar da variação na população do estudo, das dosagens de energia e dos resultados usados para avaliar a mucosite bucal. Nos estudos que envolveram pacientes de transplante de células-tronco hematopoiéticas, também houve redução da progressão dos graus de mucosite bucal após a terapia fotobiomoduladora, sabendo-se que a densidade de energia entregue nesses estudos variou de 1,0 a 4 J/cm².

A terapia fotobiomoduladora é recomendada para gerenciamento da mucosite bucal por várias razões. Há evidências consistentes sugerindo que a terapia fotobiomoduladora, na radiação vermelha e infravermelha, podem prevenir parcialmente o desenvolvimento da mucosite bucal induzida pela terapia antineoplásica e, também, como consequência, apresenta capacidade terapêutica de reduzir a intensidade da dor e promover cura das lesões (BJORDAL et al., 2011).

Uma revisão sistêmica da literatura foi feita para avaliar a eficácia da terapia fotobiomoduladora sobre a mucosite bucal nas modalidades de prevenção e tratamento em

pacientes com câncer. Os resultados mostraram que a fotobiomodulação é uma modalidade não invasiva para prevenção e manejo da mucosite bucal com algumas vantagens, como o efeito analgésico, a redução da inflamação e o uso contínuo e atraumático (FEKRAZAD; CHINIFORUSH, 2014).

Estudos em animais mostraram que a redução da mucosite bucal, bem como da sua gravidade pode dever-se a uma redução dos níveis de COX-2 e do infiltrado neutrofílico na ferida. Além disso, a terapia fotobiomoduladora pode também promover a organização do colágeno, resultando na cicatrização da úlcera (LOPES et al., 2010).

Soares et al., (2018) demonstraram que a combinação da radiação vermelha e infravermelha na terapia fotobiomoduladora reduziu o grau de mucosite oral e a prescrição de analgésicos. Em ambas as terapias com radiação vermelha e infravermelha, o grau 2 de mucosite foi o mais comum (61,90%). A combinação da radiação vermelha e infravermelha aumentou o número de pacientes que desenvolveram o grau 1 da mucosite bucal. Foi possível verificar que o grupo da terapia com radiação infravermelha apresentou redução acentuada do grau da mucosite bucal, quando comparada ao grupo exposto à radiação vermelha.

Em contrapartida, os demais achados positivos do presente estudo, que foram a baixa taxa de hospitalização, o pequeno número de interrupção de tratamento antineoplásico em função de quadros de mucosite, a ausência de um número expressivo de outras complicações e a ausência de sinais e sintomas em quase 40% dos pacientes, estão em consonância com a literatura.

Rezk-Allah et al. (2019) exploraram a eficácia da terapia fotobiomoduladora no tratamento da mucosite bucal em pacientes com três tipos diferentes de câncer, os resultados mostraram que a fotobiomodulação é eficaz no tratamento da mucosite, sendo observada uma redução da mucosite bucal grau 3 de 48%, prévio ao tratamento, para 0% após aplicação da terapia. Esses resultados confirmam as evidências acumuladas previamente de que a terapia fotobiomoduladora é eficaz para tratar os pacientes com mucosite bucal (MIGLIORATI et al., 2013).

Os resultados da frequência da mucosite bucal grave encontrados nesta pesquisa também estão em conformidade com as expectativas da pesquisadora, considerando que a terapia fotobiomoduladora foi empregada no serviço com a implantação da Residência Multiprofissional em Atenção Oncologia – Área de Odontologia, passando por um processo constante de aperfeiçoamento pelos profissionais residentes e com demanda crescente de pacientes. Deste modo, considera-se um resultado positivo a ausência de um número expressivo

de complicações e a ausência de sinais e sintomas em quase 40% dos pacientes, sendo possível dizer que a terapia fotobiomoduladora trouxe efeitos benéficos aos pacientes estudados.

Cabe destacar que o escopo do presente estudo foi caracterizar uma amostra de conveniência composta por pacientes atendidos no Hospital Universitário de Brasília, que segue protocolos baseados em evidências científicas e com o máximo rigor técnico. A principal limitação da amostra se assentou na característica do estudo retrospectivo, que são baseados em registros de terceiros, portanto, sem controle sistemático e com inúmeras lacunas no preenchimento dos prontuários.

As principais falhas encontradas nos registros clínicos, estavam na ausência da frequência, da concentração, da intensidade e do tratamento antineoplásico utilizado no paciente, tanto para a quimioterapia quanto para a radioterapia. Essas informações são essenciais para que se relacionem os principais determinantes para o desenvolvimento da mucosite bucal. A radioterapia apresenta protocolos de intensidade e frequência que são altamente variáveis entre os pacientes, a depender do tipo de neoplasia e do estadiamento, e que não estavam registrados no prontuário do paciente. Do mesmo modo, o desenho do estudo dificultou a realização de uma análise detalhada de cada caso de mucosite bucal, na qual eles poderiam ser relacionados com o protocolo oncológico e com o nível de toxicidade sobre o tecido bucal. Da mesma forma, a amostra por ser de conveniência, não apresentava homogeneidade em relação ao plano terapêutico, às condições socioeconômicas, ao momento em que os pacientes procuravam a Unidade de Saúde Bucal, enfim, limitações inerentes ao modelo possível de amostra.

Em suma, o uso profilático da terapia fotobiomoduladora em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço sob tratamento antineoplásico no HUB, como parte da rotina de atendimento a estes pacientes, se traduziu na ausência de sinais e sintomas de mucosite em quase 40% dos pacientes. Diante deste protocolo, a ocorrência de mucosite em graus menos severos, 1 e 2, foi de 37,34%, e em menor percentual, nos graus mais severos, 3 e 4, observou-se frequência de 19,87%. Esses dados fundamentam o uso do regime profilático da terapia fotobiomoduladora e corroboram os achados clínicos, onde se vê uma resposta positiva nos pacientes submetidos ao regime profilático da terapia fotobiomoduladora. Assim, é importante notar que os cuidados diários odontológicos e o uso da terapia fotobiomoduladora conduziram a um quadro de ausência de sinais e sintomas em quase 40% dos pacientes e a níveis de menor expressão de gravidade em outros quase 40% de pacientes acometidos pela mucosite, permitindo um manejo favorável das lesões.

Para completar, a expectativa com esta amostra de dados retrospectivos, que esteve sob cuidados odontológicos constantes e em tratamento com a terapia fotobiomoduladora, era encontrar menores graus de mucosite severa (graus 3 e 4) e, conseqüentemente, a redução de hospitalizações e das suspensões do tratamento oncológico. Este resultado parece ter sido alcançado, em que pese a ausência da correlação estatística com os níveis mais brandos da mucosite bucal com a terapia fotobiomoduladora.

Neste estudo, as frequências da hospitalização e da suspensão do tratamento oncológico, decorrentes da mucosite bucal, foram analisadas e representaram, respectivamente, 5,42% e 4,81%. De forma semelhante, Morais et al. (2020) relataram a interrupção do tratamento oncológico radioterápico em 5% dos pacientes devido à mucosite bucal severa. Em muitas ocasiões, a mucosite severa (graus 3 e 4) pode interromper ou modificar o tratamento oncológico.

A revisão sistemática de Oberoi et al. (2014) mostrou que a terapia fotobiomoduladora foi capaz de reduzir a mucosite bucal severa (graus 3 e 4), bem como a dor intensa, a necessidade de uso de opioides e as interrupções do tratamento radioterápico. Ensaio clínico de Marín-Conde et al. (2019) encontraram associação protetora quando comparada à fotobiomodulação ao grupo controle. O tratamento fotobiomodulador evidenciou redução dos efeitos adversos, como interrupção do tratamento oncológico e a da necessidade de nutrição parenteral.

Revisões sistemáticas também corroboraram esse achado. Peng et al. (2020) verificaram que houve redução na incidência de mucosite grave, na sua duração, na necessidade de uso de analgésicos e na suspensão do tratamento radioterápico, quando o paciente esteve sob o regime profilático fotobiomodulador.

Houve a constatação de que a quimioterapia aumentou a probabilidade do aparecimento de lesões de mucosite graus 3 e 4 nos pacientes portadores de carcinoma de cabeça e pescoço. Para esse fato, a literatura não aponta efeitos diretos da quimioterapia, isolada no desenvolvimento da mucosite bucal em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço. Até porque a quimioterapia isolada não costuma ser o tratamento de escolha para estes pacientes. Isso ocorre pelo fato de pacientes com câncer de cabeça e pescoço avançado receberem o tratamento padrão com quimiorradioterapia com ou sem cirurgia. Por conseguinte, a combinação da quimioterapia com a radioterapia aumenta a frequência, bem como a gravidade dos efeitos colaterais, dentre os quais o principal é a mucosite bucal (EPSTEIN; BARASCH, 2018). Trotti et al (2003) relatam que o risco de desenvolver mucosite aumenta quando a quimioterapia é associada à radioterapia. Quase 90% de pacientes com câncer de cabeça e

pescoço, de fato, desenvolvem mucosite quando tratados com quimioterapia associada à radioterapia. Os resultados deste estudo estão em consonância com os achados da literatura. Wong et al. (2014) confirmam que o risco de mucosite aumenta junto com a intensidade da terapia oncológica. Além disso, o tratamento simultâneo radioterápico e quimioterápico usado em tumores de cabeça e pescoço pode aumentar o aparecimento da lesão.

Somente o estudo laboratorial de Bertolini et al. (2017), mais recentemente, forneceu a primeira evidência conclusiva de que a quimioterapia, mediante administração intravenosa, pode desencadear, sozinha, úlceras orais a longo prazo em camundongos. Entretanto, estudos clínicos são necessários para apontar o papel da quimioterapia no desenvolvimento de lesões graves de mucosite bucal em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço.

De modo geral, os mecanismos de desenvolvimento de mucosite bucal induzida por quimioterapia envolvem duas vias moleculares: estresse oxidativo e inflamação. Os efeitos das drogas quimioterápicas levam à geração de uma grande quantidade de espécies reativas de oxigênio (ERO) ou *reactive oxygen species* (ROS). Essas ROS podem danificar extensivamente a mucosa bucal, induzindo, assim, uma regulação positiva da expressão de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral, sinalizadas por meio da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B). Essas citocinas, então, contribuem para a inflamação, exacerbando o dano ao tecido no revestimento da mucosa bucal. Esse ciclo vicioso de dano ao tecido pode resultar em ulceração grave da mucosa oral, sendo a característica típica da mucosite bucal (CHAN et al., 2021). Zadik et al. (2019) encontram ausência de evidências em ensaios clínicos randomizados para compor um protocolo fotobiomodulador preventivo para a mucosite bucal em pacientes submetidos somente à quimioterapia no tratamento de neoplasia em cabeça e pescoço. Eles indicam o desenvolvimento de mais estudos na área para esclarecer o potencial da terapia.

Considerando as características da amostra tem-se que sua composição foi, na maioria, de indivíduos do sexo masculino, correspondendo a 76,50% com idade superior a 60 anos. Os dados se aproximam das estimativas do Câncer de Boca no Brasil realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020) que estima 80% do acometimento em homens e a quinta neoplasia mais incidente no gênero. Tanto a incidência quanto a mortalidade são maiores entre os homens.

Nos registros dos prontuários teve-se acesso aos dados sobre tabaco e álcool, o primeiro ainda presente em 13,25% dos pacientes, enquanto 60,84% abandonaram o hábito do fumo. Já o álcool se manteve como hábito em 12,68%, e 59,63% abandonaram o consumo do álcool. O tabagismo entre adultos, no Brasil, apresenta percentual de 14,7% (INCA, 2020). Os

fatores de risco mais conhecidos para o câncer de cabeça e pescoço incluem o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, sendo que o risco é 30 vezes maior para os indivíduos que fumam e bebem do que para aquelas pessoas que não o fazem.

A amostra estudada apresentou uma frequência de 36,74% de edêntulos e de 24,09% em uso de prótese dentária. Esses dados podem oferecer uma interpretação distorcida da realidade, visto que houve maior número de informações não registradas nessa categoria. E essa carência não condiz com a situação bucal avaliada nesses pacientes. Não apenas se sabe previamente, por meio de estudos, que a saúde bucal do paciente oncológico é precária, como também se salienta o fato de a saúde bucal apresentar efeito sobre a saúde geral e bem-estar desse grupo de pacientes.

Motallebnejad et al. (2015) apresentaram o edentulismo e a ausência de reabilitação funcional com efeitos negativos sobre a qualidade de vida. A perda dentária foi um importante fator associado ao câncer de cabeça e pescoço. Pacientes com muitas perdas dentárias tiveram 3 ou 4 vezes mais chance de apresentar a neoplasia, reforçando que o modelo teórico da distribuição do câncer de boca e de cabeça e pescoço acomete mais pacientes nas camadas mais pobres da sociedade, as quais têm acesso limitado aos serviços odontológicos. Ainda é necessário esclarecer se existe potencialização causal entre doenças bucais e o câncer ou apenas a semelhança de fatores de exposição (PEREIRA et al., 2020). Kubota et al. (2015) apresentam evidência, na literatura, de que medidas de higiene bucal reduzem a incidência e a gravidade da mucosite bucal em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.

No presente estudo, pelas características limitantes da metodologia retrospectiva, não foi possível avaliar as condições de saúde bucal. A literatura atual aponta a influência secundária da microbiota sobre a lesão de mucosite bucal. Na revisão de Stringer e Logan (2015) sugerem que, durante o tratamento do câncer, ocorrem mudanças nos microrganismos da flora oral residente (comensal), e é concebível que essas mudanças atuem associadas no desenvolvimento de uma resposta de toxicidade da mucosa bucal, sendo a quimioterapia o maior problema oncológico causado pelos seus efeitos citotóxicos.

Hong et al. (2019), por sua vez, observaram, no seu estudo, que a quimioterapia alterou o microbioma oral em comunidades de bactérias salivares. Enquanto a diversidade bacteriana salivar diminuiu durante o ciclo quimioterápico concomitante ao período com a mucosite mais grave, a diversidade da comunidade de fungos salivares não mudou durante a quimioterapia. Essa análise mostrou que a alteração bacteriana salivar e o grau de mucosite mais grave estão relacionados com as doses de cisplatina, de 5-FU e docetaxel. É importante considerar que

eventos microbiológicos, desenvolvidos durante a quimioterapia, desempenham papel importante e, cada vez mais individual, na resposta tecidual.

A prevalência da mucosite bucal grau ≥ 2 aumentou com a dose cumulativa de radiação, com aumentos significativos observados entre 0 a 20 e 21 a 40 Gy e entre 0 a 20 e 41 a 60 Gy. Os pacientes que receberam quimioterapia concomitante tiveram maior probabilidade de desenvolver a mucosite bucal em comparação aos pacientes que receberam apenas radioterapia. No entanto, durante a radioterapia, a microbiota salivar permaneceu relativamente estável e foi consistentemente dominada por *Streptococcus*, *Fusobacterium* e *Capnocytophaga*. Portanto, sugerem que os constituintes da microbiota salivar, no início da radioterapia, podem afetar os resultados da mucosite bucal mais do que as mudanças induzidas pela própria radiação. E, por isso, ressalta-se a importância de protocolos de cuidados em higiene bucal e orientações para minimizar o fator de risco microbiano (VESTY et al., 2020). Pondera-se, então, que o estímulo microbiano possa ser um fator para a manutenção de graus mais brandos da mucosite bucal, mesmo sob o uso profilática da terapia fotobiomoduladora.

No cenário da higiene bucal, escovar os dentes demonstrou ser uma medida de proteção contra o câncer de cabeça e pescoço. Pacientes que escovaram pelo menos uma vez ao dia foram menos afetados pela neoplasia, e a relação foi ainda mais forte para os pacientes que escovavam os dentes duas ou mais vezes por dia (PEREIRA et al., 2020). Do mesmo modo, Hashim et al. (2016) exibiram a associação de boa higiene oral a um menor risco de câncer de cabeça e pescoço. Melhorias na higiene oral, reforço nas orientações em higiene, visitas anuais ao dentista e escovação diária dos dentes podem ser protetoras contra o câncer de cabeça e pescoço. Há a suposição de que esses pacientes, que apresentam câncer de boca e cabeça e pescoço, evitam escovar os dentes pelo medo de manipular a região alterada anatomicamente, ou pelos aspectos psicológicos inerentes ao diagnóstico da neoplasia (PEREIRA et al., 2020).

Como dito, este estudo não avaliou a condição de saúde bucal dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço, mas a inconsistência das anotações nos prontuários permanece como uma barreira a ser transposta e é vista em quase todos os trabalhos desta natureza. Esta barreira parece ser impossível de contornar, já o esforço profissional é direcionado para a execução do plano terapêutico, ficando a anotação e o registro em segundo plano. Isso faz com que o número de registros fique incompleto ou parcialmente registrado. Do mesmo modo, podemos esclarecer que não há como estabelecer uma associação entre saúde bucal apenas com dados sobre prótese dentária. Seria necessária a realização de exames dentários mais completos, incluindo: índice de placa, índice de sangramento gengival, profundidade de sondagem, inserção clínica e índice de dentes cariados-perdidos-obturados.

O que se percebe na rotina da Unidade de Saúde Bucal do HUB é que o paciente procura o atendimento médico quando o tumor o impede de se alimentar ou falar. Este dado é refletido na literatura especializada que trata do atraso do diagnóstico do câncer de boca. Em geral, os pacientes chegam com uma péssima situação bucal ou completamente edêntulos. A maioria dos pacientes com diagnóstico inicial de câncer tende a ficar sobrecarregada com os exames, os preparativos para a radioterapia e a preparação da cavidade oral para o próximo regime de tratamento, cuidados com saúde bucal raramente faz parte de suas preocupações. Em tais circunstâncias, torna-se imperativo, para a equipe de oncologia, reforçar a necessidade da chamada “liberação dentária”, que consiste no diagnóstico, no tratamento de infecções existentes, na remoção de irritantes físicos, e na eliminação de potenciais fontes de complicações durante a terapia do câncer (EPSTEIN; BARASCH, 2018). Neste caso fica a sugestão de criação de um protocolo específico para anotação e registro da condição bucal tendo em mente os determinantes da mucosite.

De acordo com dados da amostra, foi possível analisar a frequência das reações adversas e das complicações decorrentes do tratamento oncológico, uma vez que são causa comum de morbidade e de mortalidade. Apresenta um impacto significativo na qualidade de vida, na nutrição, nos custos e nos cuidados demandados a esse paciente. Dentre os registros encontrados foram verificados 21 tipos diferentes de efeitos adversos. Cada paciente apresentou, no mínimo, um efeito adverso e, no máximo, seis. Os 58,95% dos efeitos adversos mais citados correspondem à mucosite bucal (24,31%), seguidos da disfagia (16,10%), da xerostomia (10,03%) e da candidíase (8,51%), sendo de grande significância, pois esses sintomas limitam a ingestão de alimentos e bebidas, levando a um efeito deletério e ao aumento da morbidade relacionada ao tratamento oncológico.

Mercadante et al. (2015) corroboram com a prevalência de mucosite oral e de disfagia, em que atingiram, consecutivamente, a prevalência de 22,3% e de 15,4%. Por ser um problema relevante em pacientes oncológicos tais efeitos adversos contribuem para a debilidade e a deterioração progressiva do paciente.

Frowen, Hughes e Skeat (2019) mostraram que as maiores taxas de disfagia foram relatadas por pacientes com câncer de cabeça e pescoço, provavelmente, devido à perda de tecido durante o procedimento cirúrgico e ao dano ou à fraqueza causada pela radioterapia. A disfagia também foi descrita nos demais tipos de tumor (pulmão, ósseo, gastrointestinal, colorretal e pele/melanoma) com taxas mais altas do que o esperado, porém com causas menos claras.

Por sua vez, a candidíase é uma infecção comum em pacientes com altas doses de quimioterápicos, a prevalência na orofaringe varia de 25% a 40%. Os pacientes que recebem quimioterapia geralmente são imunossuprimidos, o que aumenta o risco de infecções, incluindo a candidíase oral. Danos no tecido local devido à mucosite oral induzida pela terapia oncológica e, conseqüentemente, a redução da capacidade de manter a higiene oral aumentam o risco de candidíase oral na quimioterapia e na radiação de cabeça e pescoço (LALLA et al., 2010).

Neste estudo, no qual se avaliaram retrospectivamente registros de prontuários, a prevalência de candidíase foi de 8,51%, o quarto efeito adverso mais comum entre os pacientes. Uma justificativa para esse achado pode ser levantada como a menor acurácia no momento do registro. Por ser uma patologia relativamente comum, muitos profissionais podem ter realizado o tratamento fúngico, porém sem ter feito o registro. Igualmente, pode ser resultado do cuidado contínuo prestado dos cirurgiões-dentistas durante as consultas, para realizar a prevenção da mucosite bucal com a terapia fotobiomoduladora.

Nesse ponto, Souza et al. (2010) comparam grupos experimentais usando a terapia fotobiomoduladora sozinha, a terapia fotobiomoduladora com um fotossensibilizador, e somente o fotossensibilizador contra *C. albicans*. Os resultados indicaram maior redução de unidades formadoras de colônias (UFC) no grupo que utilizou somente a terapia fotobiomoduladora, indicando que a irradiação exerceu sozinha um efeito antifúngico. Mais recentemente, Carneiro et al. (2016) encontraram evidências, em um estudo *in vitro*, da redução da proliferação de UFCs de *Candida albicans*, o que sugere que a terapia fotobiomoduladora pode ser uma opção viável no tratamento de infecções fúngicas, bem como que diferentes protocolos podem ser estudados para atingir o melhor benefício clínico.

Antunes et al. (2013) revelaram que o grupo na ausência da terapia fotobiomoduladora apresentou mais morbidades, incluindo disfagia, problemas com alimentação e hidratação, levando a um aumento no uso de opioides, gastrostomia e incidência de insuficiência renal. Esses efeitos adversos podem interferir na resposta ao tratamento do câncer devido às interrupções e mudanças nos protocolos de quimiorradioterapia, levando a piores resultados a longo prazo.

Para completar esta discussão, merece destaque salientar que alguns estudos avaliam a terapia fotobiomoduladora como uma terapia alternativa não medicamentosa para o tratamento das lesões de mucosite bucal (MARTINS et al., 2019; TROTTI et al., 2003). Por essa razão, a Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Câncer/Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO) aponta as diretrizes para a prevenção e tratamento da mucosite bucal e sugere o uso da terapia fotobiomoduladora para prevenir a lesão

em pacientes com transplante de células-tronco hematopoiéticas e para câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia e à quimioterapia ou apenas à radioterapia, mas não específica recomendação sobre o uso da terapia fotobiomoduladora para mucosite induzida somente por quimioterapia. Também recomenda o uso de crioterapia oral 30 minutos antes da administração de 5-FU, como bem como em pacientes submetidos ao regime de transplante de células-tronco autólogo com a presença de alta dose de melfalano. Dentre as demais abordagens preventivas e terapias, há a recomendação de enxaguantes suaves (solução salina 0,9% / solução de bicarbonatos de sódio), anestésico tópico (0,5% ou 1,0% de cloridrato de diclonina), agentes de revestimento da mucosa (Amphojel, Zilactina) e analgésicos (drogas opioides, enxaguatório tópico com Benzydamine HCL) (ELAD et al., 2020).

Um ponto controverso continua sendo a recomendação de não se aplicar a terapia fotobiomoduladora diretamente em tecido neoplásico (BLAKAJ et al., 2019). Brandão et al. (2018), em uma análise clínica retrospectiva, mostraram que a terapia profilática fotobiomoduladora não influenciou nos resultados do tratamento do câncer primário, na recorrência ou no aparecimento de novos tumores, ou nas taxas de sobrevivência dos pacientes com carcinoma oral de células escamosas avançado.

6 CONCLUSÃO

O impacto do uso da terapia fotobiomoduladora, como tratamento, apresentou significância estatística significativa, apresentando proteção sobre as lesões severas de mucosite bucal. A frequência da hospitalização e da suspensão do tratamento oncológico, decorrentes da mucosite bucal, foram consideradas pouco expressivas, podendo-se inferir que a terapia fotobiomoduladora evitou quadros mais graves. Este dado é reforçado quando se considera que 39,75% dos pacientes não apresentaram mucosite bucal. Em síntese, pode-se apontar que:

- 1) O perfil e os fatores de risco dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço determinado neste estudo está em consonância com o descrito na literatura. Em relação aos dados demográficos e aos fatores de risco evidenciados na amostra selecionada, constatou-se que eles são compatíveis com estudos epidemiológicos atuais. Desse modo, nesta amostra, os pacientes mais afetados pelas neoplasias de cabeça e pescoço são homens, com idade maior de 60 anos e com hábitos tabagistas ou etílicos importantes;
- 2) O número de internações hospitalares e da suspensão do tratamento oncológico dos pacientes que manifestaram lesões graves de mucosite bucal foi de 5,42% e 4,81%, respectivamente. Consideradas pouco expressivas, podendo-se sugerir, então, que a terapia fotobiomoduladora exerceu um papel significativo ao evitar complicações típicas dos casos graves;
- 3) A frequência das reações adversas registradas nos prontuários durante o tratamento oncológico (quimiorradioterápico) abrangeu 20 tipos diferentes de lesões, além da mucosite. E cada paciente apresentou uma variação de um a seis efeitos adversos.
- 4) Os resultados encontrados demonstram um impacto positivo da adoção da terapia fotobiomoduladora como modalidade de tratamento, pois o número de eventos de mucosite consideradas graves situou-se na faixa de 19,87%;

- 5) O principal efeito positivo foi a ausência de sinais e sintomas em quase 40% dos pacientes, o que é classificado como grau 0;
- 6) Por fim, o presente estudo referendou o fato de a quimioterapia estar relacionada ao desenvolvimento de lesões de mucosite bucal severa (graus 3 e 4).

6.1 Breve Apreciação Pessoal sobre o Estudo

Após a finalização deste estudo, cabe uma análise e apreciação da autora deste estudo a respeito do que foi compilado para a sua execução. Destaca-se, inicialmente, a grande dificuldade em se estabelecer associações entre os dados coletados, pois muito se havia perdido ou não estava adequadamente registrado. Em vista disso, é importante destacar que, neste momento, com o conhecimento e a experiência alcançada, as melhores formas de avaliar o uso da terapia fotobiomoduladora, sobre lesões de mucosite bucal em pacientes com câncer de cabeça e pescoço é por meio de um estudo do tipo prospectivo, por um ensaio clínico randomizado, por um estudo de coorte ou por um estudo multicêntrico. Em comum, estas formas têm o aspecto prospectivo, a possibilidade de planejamento, de seleção ou randomização da amostra, bem como o estabelecimento de controles.

A utilização de um avaliador para registrar as informações pertinentes em uma análise sem perda amostral é extremamente importante na pesquisa científica. E esse ponto é perdido quando da análise de prontuários de um serviço, no qual, existem muitos profissionais envolvidos na atenção e não necessariamente no controle sistemático dos registros. Como muitas decisões de uma pesquisa científica decorrem de verbas ou de incentivos financeiros, de apoio material ou de recursos humanos, o desafio é constante.

Mesmo reconhecendo as limitações deste estudo, por ser uma análise retrospectiva com todas as implicações que tal desenho acarreta, parece ser relevante apontar aqui a complexidade que seria conduzir futuros estudos do tipo ensaio clínico randomizado e controlados neste campo. A maior dificuldade seria a homogeneização da amostra, em relação ao tipo de tumor, ao estadiamento, às condições socioeconômicas, entre outros fatores que poderiam impactar no aparecimento da mucosite bucal.

Como alternativa, sugere-se a possibilidade de realizar estudo multicêntrico, no qual, estivesse associado a um projeto integrador reproduzido em diversos centros de saúde, em hospitais, ou nos próprios Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia, considerando a formação de equipes, incluindo oncologistas, radiologistas, enfermeiros,

dentistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas para atuarem e pesquisarem de forma multidisciplinar, gerenciando as complicações do tratamento oncológico e minimizando a morbidade e a mortalidade.

Uma outra sugestão de trabalho na área pode ser através de resultados de relatos do paciente ou no termo em inglês *patient-reported outcomes* (PROs) no qual, para esse grupo de pacientes com câncer de cabeça e pescoço e após a conclusão do tratamento oncológico, a coleta de dados é realizada semanalmente e segue andamento em coorte. Ao final, a análise utilizada para avaliar a associação com parâmetros dosimétricos e PROs (HAMILTON et al., 2021). Estudos mostram a riqueza dos desfechos relatados pelo paciente, porque este relato é fidedigno em relação ao que é realmente importante para o paciente. O uso rotineiro de medidas de resultados relatados pelo paciente (PROMs) tem o potencial de ajudar a transformar os cuidados de saúde, os PROMs podem não apenas ajudar os pacientes e profissionais de saúde a tomar melhores decisões, mas também permitir comparações de desempenho dos provedores para estimular melhorias nos serviços (BLACK, 2013).

Para completar, as limitações deste estudo também foram relatadas em estudo recente de De Pauli Paglioni et al. (2021), os quais, relatam a natureza de estudos retrospectivos apresentar único ensaio institucional e, o mais importante, não incluir um grupo controle concorrente. E devido a natureza do estudo retrospectivo, também não puderam coletar dados subjacentes a análise esperada, tal como neste estudo. Os autores citados ainda sugerem que essas limitações podem orientar o desenho de futuros estudos clínicos prospectivos. Este tópico teve sua construção pautada por esta sugestão.

6.2 Perspectivas

Durante o desenvolvimento deste estudo, surgiram perguntas distintas daquela proposta inicialmente, para atingir os objetivos propostos, tais como:

- “Quais características clínicas ou biológicas do paciente poderiam ser consideradas um alerta para o desenvolvimento da mucosite;
- “Posso saber quem terá mais chance de desenvolver mucosite bucal?”
- “Posso prever quem terá lesões severas de mucosite bucal?”

Estas perguntas direcionam para a identificação de ferramentas diagnósticas que possam servir como indicadores para prever a ocorrência da mucosite bucal e para as quais ainda não há respostas, tampouco existe uma forma aceita de antever qual paciente poderá

desenvolver ou não lesões de mucosite. Deste modo, durante a etapa de investigação na literatura científica, o trabalho de Sanches et al. (2020) chama a atenção por constituir-se como tentativa de responder a essas questões mencionadas anteriormente. Os autores propõem-se a investigar mudanças iniciais do tecido mediante parâmetros elétricos na previsão do desenvolvimento de mucosite bucal em pacientes com carcinoma de células escamosas em cabeça e pescoço, recebendo radioterapia. Os resultados dos parâmetros elétricos dos tecidos medidos na primeira semana de radioterapia previram as lesões de mucosite bucal após o tratamento de radioterapia, o que sugere que os parâmetros elétricos locais do tecido podem ser úteis na estratificação de pacientes com um risco aumentado de desenvolver mucosite bucal.

A revisão de literatura feita por Pulito et al. (2020) examina a viabilidade de biomarcadores preverem o risco de o paciente desenvolver mucosite bucal e correlacionarem seus níveis com a gravidade da mucosite e /ou o diagnóstico precoce. No entanto, os dados fornecidos até agora são controversos. Por exemplo, os níveis de TNF- α são encontrados ou altos ou baixos durante a radioterapia em diferentes estudos, enquanto apenas um relatório mostra uma correlação significativa entre os níveis de TNF- α e a gravidade da mucosite bucal. Os mesmos resultados controversos são fornecidos por estudos que correlacionam os níveis de IL-10 e IL-1 e a mucosite bucal em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço submetidos à quimioterapia ou/e à radioterapia. Mais evidências são obrigatórias para confirmar a correlação entre mucosite bucal nos graus mais severos e os níveis de citocinas.

A oportunidade de estratificar pacientes com câncer de acordo com o risco de desenvolver mucosite, bem como a possibilidade de identificar o desenvolvimento da mucosite e sua gravidade em uma fase inicial representa uma necessidade ainda não atendida. A identificação de um biomarcador padronizado para avaliação da mucosite e/ou uma ferramenta de diagnóstico precoce pode permitir, de fato, o manejo preciso do paciente, a redução da hospitalização, o controle do término da terapia oncológica e até a redução dos custos do paciente. Portanto, atualmente, não há formas disponíveis para prever ou antecipar o aparecimento da mucosite bucal durante a terapia oncológica.

a. *Highlights*

Seguem alguns *highlights* decorrentes deste estudo:

- 1) a mucosite bucal é uma complicação frequente durante a terapia oncológica em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço;
- 2) a quimioterapia se mostrou como o principal fator causal no desenvolvimento das lesões de mucosite bucal;
- 3) a fotobiomodulação foi adequada para o manejo profilático da mucosite, sendo que quase 40% dos pacientes não apresentaram mucosite bucal.
- 4) sugere-se, em abordagens futuras de pesquisa, que a mucosite bucal seja estudada por meio de ferramentas tecnológicas e de inteligência artificial, com objetivo de predição de ocorrência;
- 5) para aplicação clínica imediata sugere-se que seja agregado ao prontuário uma ficha de avaliação das condições bucais, visando pesquisas futuras com pacientes com mucosite;
- 6) também, para aplicação imediata, sugere-se a adoção de avaliação de resultados por meio dos relatos dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ANDERS, J. J.; LANZAFAME, R. J.; ARANY, P. R. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 33, n. 4, p. 183–184, 2015.
- ANTUNES, H.S. et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. **RadiotherOncol**. v.109, n.2, p.297–302, 2013.
- ANTUNES, H. S. et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 71, p. 11–15, 2017.
- ARANY, P. R. Photobiomodulation: Poised from the fringes. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 30, n. 9, p. 507–509, 2012.
- ARANY, P. R. et al. Photoactivation of Endogenous Latent Transforming Growth Factor- β 1 Directs Dental Stem Cell Differentiation for Regeneration. **Sci Transl Med**, v. 6, n. 238, 2014.
- ARAÚJO, M. et al. Cancer patients with oral mucositis : challenges for nursing care. **Revista Latino-Americana Enfermagem**, v. 23, n. 2, p. 267–274, 2015.
- BASILE, D. et al. Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. **Cancers**. v.11, n.6, jun. 2019.
- BERTOLINI, M. et al. Chemotherapy induces oral mucositis in mice without additional noxious stimuli. **Transl Oncol**. v. 10, p. 612–620, 2017.
- BEZINELI, L.M. et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. **HematolOncol**. v.32, p.31–39, 2014.
- BJORDAL, J. M. et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 8, p. 1069–1077, 2011.
- BLACK, N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. **BMJ (Online)**, v. 346, n. 7896, 2013.
- BLAKAJ, A. et al. Oral mucositis in head and neck cancer: Evidence-based management and review of clinical trial data. **Oral Oncology**, v. 95, n. April, p. 29–34, 2019.
- BRANDÃO, T.B. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. **Support .Care Cancer**. v.26, n.7, p.2417–2423, 2018.
- CARNEIRO, V. S. M. et al. Effect of Low-Level Laser therapy on the fungal proliferation of *Candida albicans*. Mechanisms of Photobiomodulation Therapy XI. v.17, n.7, 9695-22, mar. 2016.

CARVALHO, P. A. G. et al. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis : A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. **Oral Oncology**, v. 47, n. 12, p. 1176–1181, 2011.

CHAN, C. W. H. et al. Oral mucositis among Chinese cancer patients receiving chemotherapy: Effects and management strategies. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 2, p. e10–e17, 2021.

CURRA, M. et al. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 16, n. 1, p. eRW4007, 2018.

DE PAULI PAGLIONI, M. et al. Patterns of oral mucositis in advanced oral squamous cell carcinoma patients managed with prophylactic photobiomodulation therapy—insights for future protocol development. **Lasers in Medical Science**, v. 36, n. 2, p. 429–436, 2021.

EILERS, J. et al. Evidence-based interventions for cancer treatment–related mucositis: Putting evidence into practice. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 18, n. 6, p. 80–96, 2015.

ELAD, S. et al. MASCC / ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. **Cancer**, v. 1, n. 126, p. 4423–4431, 2020.

ELTING, L. S. et al. The burdens of cancer therapy: Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer**, v. 98, n. 7, p. 1531–1539, 2003.

ELTING, L. S. et al. Risk, Outcomes, and Costs of Radiation-Induced Oral Mucositis Among Patients With Head-and-Neck Malignancies. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 68, n. 4, p. 1110–1120, 2007.

EPSTEIN, J. B.; BARASCH, A. Oral and Dental Health in Head and Neck Cancer Patients. **Cancer Treatment and Research**, v. 174, p. 43–57, 2018.

FEKRAZAD, R.; CHINIFORUSH, N. Oral Mucositis Prevention and Management by Therapeutic Laser in Head and Neck Cancers. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 5, n. 1, p. 1–7, 2014.

FERREIRA, M. H. et al. Association of oral toxicity and taste changes during hematopoietic stem cell transplantation: a preliminary study. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 3, p. 1277–1287, 2020.

FREITAS, L. F. DE; HAMBLIN, M. R. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. **Physiology & behavior**, v. 22, n. 3, p. 1–18, 2016.

FROWEN, J.; HUGHES, R.; SKEAT, J. The prevalence of patient-reported dysphagia and oral complications in cancer patients. **Support Care Cancer**. v.28, n. 3, p.1141-1150, mar. 2020.

GAUTAM, A.P. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. **Radiother Oncol**. v.104, n. 3, p. 349-54, set. 2012.

GUPTA, N. et al. Role of oral flora in chemotherapy-induced oral mucositis in vivo. **Archives**

of **Oral Biology**, v. 101, n. March, p. 51–56, 2019.

HAMILTON, S. N. et al. Patient-reported outcome measures in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 5, p. 2537–2547, 2021.

HASHIM, D. et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. **Ann Oncol.** v.27, n.8, p.1619-25, ago. 2016.

HIGGINS, A. M.; HARRIS, A. H. Health Economic Methods: Cost-Minimization, Cost-Effectiveness, Cost-Utility, and Cost-Benefit Evaluations. **Critical Care Clinics**, v. 28, n. 1, p. 11–24, 2012.

HONG, B.Y. et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. **Microbiome**.v.7, n. 66, p-18, abr. 2019.

INCA, M. DA S.-. **Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil.**

KLASTERSKY, J.; AWADA, F. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and / or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients : results from two prospective studies. **Support Care Cancer.**, v. 16, p. 1381–1387, 2008.

KUBOTA, K. et al. Professional oral health care reduces oral mucositis pain in patients treated by superselective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for oral cancer. **Support Care Cancer.** v.23, n.11, p. 3323-9, nov. 2015.

LALLA, R. V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 120, n. 10, p. 1453–1461, 2014.

LALLA, R. V.; SONIS, S. T.; PETERSON, D. E. Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. **Dental Clinics of North America**, v. 52, n. 1, p. 61–77, 2008.

LALLA, R. V et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy Fungal Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). **Support Care Cancer.**, v. 18, n. 8, p. 985–992, 2010.

LOPES, F. et al. Effects of Low-Level Laser Therapy on Collagen Expression and Neutrophil Infiltrate in 5-Fluorouracil-Induced Oral Mucositis in Hamsters. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 42, n. Ago, p. 546–552, 2010.

MADY, L. J. et al. A Phase II Prospective Trial of Photobiomodulation in Limiting Oral Mucositis in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 106, n. 5, p. 1199, 2020.

MARÍN-CONDE, F. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. **Int J Oral Maxillofac Surg.** v.48, n.7 p. 917-923, jul. 2019.

MARTINS, A. F. L. et al. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. **Trials**. v.20, n. 97, fev. 2019.

MIGLIORATI, C. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, p. 333–341, 2013.

MERCADANTE, S. et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. **Support Care Cancer**. v.23, n.11, p. 3249-55, nov. 2015.

MOTALLEBNEJAD, M. et al. The evaluation of oral health-related factors on the quality of life of the elderly in Babol. **Contemp. Clin. Dent**. Mumbai, v. 6, no. 3, p. 313-317, jul-set. 2015.

MORAIS M.O. et al. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. **Support Care Cancer**. v.28, n.9, p.4263-4273, set. 2020.

NONZEE, N. J. et al. Evaluating the Supportive Care Costs of Severe Radiochemotherapy-Induced Mucositis and Pharyngitis. **Cancer**, v. 113, n. 15 Setembro, p. 1446–1452, 2008.

OBEROI, S. et al. Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**. v.9 (9), p. e107418, set. 2014.

PENG, J. et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**. v.130, n.4, p.387-397.e9, out. 2020.

PEREIRA, N. F. et al. Association between oral hygiene and head and neck cancer in Brazil. **Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology**, v. 23, p. e200094, 2020.

PETERMAN, A.; CELLA, D.; GLANDON, G. et al. Mucositis in head and neck cancer: Economic and quality-of-life outcomes. **J Natl Cancer Inst Monogr**. v.29, p.45–51, 2001.

PICO, J.; AVILA-GARAVITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. **The Oncologist**, v. 3, n. 6, p. 446–451, 1998.

PULITO, C. et al. Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, v. 39, n. 1, p. 1–15, 2020.

REZK-ALLAH, S. S. et al. Effect of Low-Level Laser Therapy in Treatment of Chemotherapy Induced Oral Mucositis. **J Lasers Med Sci**. v.10, n. 2, p. 125-130, 2019.

SANCHES, G.L.G. et al. Local tissue electrical parameters predict oral mucositis in HNSCC patients: A diagnostic accuracy double-blind, randomized controlled trial. **Sci Rep**. v.12, n.10, p.9530. jun. 2020.

SECOLI, S. R. et al. Avaliação de tecnologia em saúde II. A análise de custo-efetividade.

Arquivos de Gastroenterologia, v. 47, n. 4, p. 329, 2010.

SILVA, L. C. et al. The Impact of Low-Level Laser Therapy on Oral Mucositis and Quality of Life in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation Que. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 33, n. 7, p. 357–363, 2015.

SILVEIRA, L. B. et al. Investigation of mast cells in human gingiva following low-intensity laser irradiation. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 26, n. 4, p. 315–321, 2008.

SOARES R.G. et al. Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study. **Lasers Med Sci**. v.33, n.8, p.1813-1819, nov. 2018.

SONIS, B. S. T. et al. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2201-2205. v. 19, n. 8, p. 2201–2205, 2001.

SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 4, p. 277–284, 2004.

SONIS, S.T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. **J Support Oncol**. v.5, n.9, suppl 4, p.3-11, out. 2007.

SONIS, S. T. Oral mucositis. **Anticancer Drugs**, v. 22, p. 607–612, 2011.

SONIS, S. T. et al. Could the biological robustness of low level laser therapy (Photobiomodulation) impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients. **Oral Oncology**, v. 54, p. 7–14, 2016.

SOUZA, R.C. et al. Comparison of the photodynamic fungicidal efficacy of methylene blue, toluidine blue, malachite green and low-power laser irradiation alone against *Candida albicans*. **Lasers Med Sci**. v.25, n.3, p.385-389, maio 2010.

STRINGER, A. M.; LOGAN, R. M. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 44, n. 2, p. 81–87, 2015.

TANAKA, Y. et al. Is oral mucositis occurring during chemotherapy for esophageal cancer patients correctly judged? EPOC observational cohort study. **Anticancer Research**, v. 39, n. 8, p. 4441–4448, 2019.

TOLENTINO, E. DE S. et al. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: Literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. **Journal of Applied Oral Science**, v. 19, n. 5, p. 448–454, 2011.

TROTTI, A. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. **Radiotherapy and Oncology**, v. 66, n. 3, p. 253–262, 2003.

VESTY, A. et al. Oral microbial influences on oral mucositis during radiotherapy treatment of

head and neck cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 6, p. 2683–2691, 2020.

WONG, H.M. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. **ScientificWorld Journal**. n.8, jan. 2014.

ZADIK, Y. et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 10, p. 3969–3983, 2019.

ZECHA, J. et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 6, p. 2781–2792, 2016.

APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente do projeto de pesquisa **Impacto da terapia preventiva fotobiomoduladora em pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço sob tratamento antineoplásico**, sob a responsabilidade da pesquisadora **Camila Franzon Chini**. O projeto tem o objetivo de examinar prontuários dos anos de 2016 a 2019 de pacientes que receberam o tratamento preventivo com laser na Odontologia do HUB para evitar o surgimento de mucosite bucal concomitante ao tratamento oncológico de pacientes com diagnóstico de carcinoma de cabeça e pescoço.

O objetivo desta pesquisa é ter dados de que o tratamento preventivo com laser apresenta benefícios ao paciente e auxilia na redução nos gastos de custos terapêuticos e hospitalares para as instituições sem aumentar a incidência de complicações.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio da autorização para acessar seu prontuário clínico. Seus dados de prontuário são de inteira particularidade e só serão acessados com sua aprovação. Não terá implicações no seu tratamento ou no cuidado que você receberá se não permitir o acesso ao seu prontuário. Os prontuários se encontram nos arquivos da Odontologia do HUB e, se permitido, serão acessados colhendo informações dos prontuários odontológicos que constam dados demográficos, hábitos, condição bucal, número de sessões de tratamento profilático com a terapia fotobiomoduladora (laser) e o grau de mucosite. Essa análise será feita por um único pesquisador e em um único momento dentro dos arquivos da Odontologia do HUB e sob supervisão de um funcionário responsável pelo local.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa é a quebra de sigilo. Para minimizar os riscos, os pesquisadores asseguram a confidencialidade e o sigilo dos dados pessoais dos registros, sendo que a identificação dos dados é feita através de números e iniciais e não pelo nome do participante. Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para o aumento do conhecimento sobre a laserterapia preventiva e, se comprovado, poderemos melhorar o atendimento oferecido contribuindo para o planejamento e melhoria do serviço público que é prestado.

O(a) Senhor(a) pode se recusar e/ ou desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil. Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Pesquisadora Responsável Camila Franzon Chini no telefone (51) 98130-6434 (disponível inclusive para ligação a cobrar) e mande e-mail no endereço camifrz@gmail.com e para a Orientadora Nilce Santos de Melo no telefone (61)991765276 e no e-mail nilcesantosmelo@gmail.com.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte. Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o(a) Senhor(a).

Nome e assinatura do Participante de Pesquisa

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____.

ANEXO – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Faculdade Ciências da Saúde/ UnB

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA TERAPIA PREVENTIVA FOTOBIMODULADORA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SOB TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

Pesquisador: CAMILA FRANZON CHINI

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 31657720.2.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.370.780

Apresentação do Projeto:

De acordo com o documento 'PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1465904.pdf' postado em 01/10/2020:

"Desenho:

Estudo descritivo retrospectivo

Resumo:

O presente estudo do tipo descritivo retrospectivo visa examinar o impacto da terapia fotobiomoduladora como prevenção de mucosite bucal em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço. O número amostral será proveniente dos registros dos prontuários de pacientes atendidos na Clínica Odontológica do HUB entre 2016 e 2019 em tratamento preventivo com a terapia fotobiomoduladora (laserterapia) para mucosite bucal concomitante ao tratamento oncológico. Serão excluídos os prontuários incompletos e aqueles que não tiveram estabelecido como tratamento preventivo a terapia fotobiomoduladora para tratamento da mucosite bucal. O procedimento de coleta de dados será realizado nos arquivos físicos da Odontologia, colhendo informações dos prontuários odontológicos que constam dados demográficos, hábitos, condição bucal, número de sessões de tratamento profilático com a terapia fotobiomoduladora e o grau de

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASÍLIA, 29 de Outubro de 2020

Assinado por:
Fabio Viegas Caixeta
(Coordenador(a))