



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Audrey Foster Lefort Rocha

Avaliação dos fatores de risco para carcinomas de cabeça pescoço e do efeito da terapia de fotobiomodulação no controle de mucosite oral radioinduzida: estudo observacional retrospectivo de caso controle

ARARAQUARA

2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Audrey Foster Lefort Rocha

Avaliação dos fatores de risco para carcinomas de cabeça pescoço e do efeito da terapia de fotobiomodulação no controle da mucosite oral radioinduzida: estudo observacional retrospectivo de caso controle

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutora em Ciências Odontológicas, na Área de Diagnóstico e Cirurgia
Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Elaine Maria Sgavioli Massucato

ARARAQUARA

2022

R672a

Rocha, Audrey Foster Lefort

Avaliação dos fatores de risco para carcinomas de cabeça pescoço e do efeito da terapia de fotobiomodulação no controle de mucosite oral radioinduzida : estudo observacional retrospectivo e de caso controle / Audrey Foster Lefort Rocha. -- Araraquara, 2022

74 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Elaine Maria Sgavioli Massucato

1. Neoplasias de cabeça e pescoço. 2. Estomatite. 3. Terapia a laser.
I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Audrey Foster Lefort Rocha

Avaliação dos fatores de risco para carcinomas de cabeça pescoço e do efeito da terapia de fotobiomodulação no controle da mucosite oral radioinduzida: estudo observacional retrospectivo de caso controle

Comissão Julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutora em Ciências Odontológicas

Presidente e orientador: Profa. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato

2º Examinador: Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

3º Examinador: Prof. Dr. Túlio Morandin Ferrisse

4º Examinador: Profa. Dra. Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva

5º Examinador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Araraquara, 09 de setembro de 2022

DADOS CURRICULARES

Audrey Foster Lefort Rocha

NASCIMENTO: 20/02/1991 – São Caetano do Sul – São Paulo

FILIAÇÃO: Edmundo da Silva Rocha e Denise Lefort Rocha

2011 - 2015 - Curso de Graduação em Odontologia Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP

2016 - Aprimoramento e Especialização em Estomatologia – Faculdade de Odontologia de Araraquara – Unesp

2017 - Curso de Pós-graduação em Ciências Odontológicas - Área de Concentração: Diagnóstico e Cirurgia - Nível: Mestrado - Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2018 - Curso de Habilitação em Laser na Odontologia ligada à Fundação da Faculdade de Odontologia da USP - FFO-USP LELO

2019 - Curso de Especialização em Implantodontia – FAEPO – ligada à UNESP, certificação Faculdade Herrero - concluído

2019 - Curso de Pós-graduação em Ciências Odontológicas - Área de Concentração: Diagnóstico e Cirurgia - Nível: Doutorado - Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP – em andamento.

2022 - Curso de Especialização em Prótese – FAEPO - ligada à UNESP, certificação Faculdade Herrero - em andamento.

Dedico esta tese primeiramente a **Deus**, por ter sempre colocado ao meu lado pessoas de bem, que sempre me ajudaram a ser cada dia melhor nos momentos em que as dificuldades surgiam, me ensinando que conquistas nascem da persistência e da dedicação diária.

Aos meu pais, **Edmundo e Denise**, pela criação que me deram, incentivando a educação. Obrigado por me ensinarem desde pequena a me arriscar e a nunca desistir. Devo agradecer ainda pelo apoio e amor que sempre foi presente em todas as fases da minha vida. Toda a dedicação que tiveram por mim será sempre lembrada e honrada, bem como meu amor, gratidão, carinho e admiração por vocês, que jamais se esgotará. Meus pais sempre acreditaram que o ensino é capaz de mudar a vida das pessoas, e mesmo com poucos recursos, não mediram esforços para que eu realizasse meus sonhos. Hoje sou grata a eles por terem me dado a oportunidade de vivenciar a profissão que escolhi por vocação. Com a educação que eles me deram, me tornei uma pessoa e profissional mais crítica, podendo não transformar somente a minha vida, mas também a das pessoas que me cercam. Vocês sempre serão meus maiores exemplos.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^a Dr^a **Elaine Maria Sgavioli Massucato**. Agradeço por me acolher, por toda a dedicação, atenção, compreensão e apoio depositados à mim durante estes anos que trabalhamos juntas. Suas orientações sempre me guiaram para que a cada dia pudesse evoluir e me tornar uma mulher forte, como você. Minha total admiração, carinho e respeito serão sempre demonstrados.

Aos **pacientes** que participaram de forma indireta desta pesquisa, meu eterno respeito e agradecimento. Que cada uma das linhas aqui escritas reflitam a doação imensurável feita por vocês à Ciência.

A **Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP**, por ter acolhido uma menina cheia de sonhos. Por ter me ensinado a me tornar uma profissional ética, capacitada e acima de tudo humana. Nunca esquecerei do papel essencial que a Universidade Pública e de qualidade teve dentro de minha história, tornando possível que essa trajetória se concretizasse.

Aos meus principais mentores desta Universidade, em especial aos professores **Andreia Bufalino, Cláudia Maria Navarro, Valfrido Pereira-Filho, Jorge Esquiche León, Andrea Gonçalves, Mirian Aparecida Onofre, Morgana Rodrigues Guimarães Stabili, Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli, Roberto Henrique Barbeiro, Adriana Chierici Marcantonio, Elcio Marcantonio Junior, Luiz Antonio Borelli Barros e Francisco de Assis Mollo Junior**. Obrigada por todo empenho, dedicação e ensinamentos a mim passados, seja no período da especialização ou durante aulas em disciplinas ou trabalhos apresentados em eventos científicos. A colaboração de vocês foi essencial para meu crescimento profissional. Ainda agradeço aos professores que farão contribuições a este trabalho compondo minha banca de tese, professores **Paulo Sérgio da Silva Santos e Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva** agradeço de antemão a atenção e disponibilidade.

Aos meus professores de graduação da Universidade Estadual de Campinas, **Márcio Ajudarte Lopes e Alan Roger dos Santos Silva**, por terem me incentivado a esta área tão gratificante que é a Estomatologia. Sempre lembrarei de vocês e de Piracicaba com grande carinho.

A minha amiga e companheira de rotina durante o ano de especialização, Dra. **Lívia Assumpção Pedro**, por ter prestado os atendimentos aos pacientes juntamente a mim na clínica de Medicina Bucal da FOAr – UNESP. Sou grata por ter contribuído com este estudo.

Ao meu amigo de pós-graduação e hoje Prof. Dr. **Túlio Morandin Ferrisse**, pela colaboração com a análise estatística dos dados aqui apresentados. Agradeço por toda atenção que teve comigo. Que nossa amizade e parceria continue sendo uma correlação positiva forte com $p < 0,05$.

Aos meus **amigos de pós-graduação**, sempre lembrarei que foram essenciais para tornarem esta fase da vida mais leve.

Ao meu noivo **Bruno**, parceiro que escolhi para dividir a vida. Agradeço a todo apoio, carinho, torcida e afeto ofertado de coração.

Aos funcionários desta faculdade, principalmente aos queridos **José Alexandre e Cristiano** da secretaria de pós-graduação e as meninas do segundo andar **Suleima, Priscila e Isabela**. Agradeço a paciência, o auxílio e o carinho durante estes 6 anos de convivência.

Gostaria também de agradecer ao Centro Espírita Kardecista **O Consolador** e a todos os seus trabalhadores. Sou grata pelas orações e por serem luz nos momentos que mais precisei durante toda minha jornada em Araraquara.

À **CAPES**: o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (**CAPES**) – Código de financiamento 001.

Rocha AFL. Avaliação dos fatores de risco para carcinomas de cabeça pescoço e do efeito da terapia de fotobiomodulação no controle da mucosite oral radioinduzida: estudo observacional retrospectivo de caso controle [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

A fotobiomodulação (FBM) tem sido o tratamento utilizado para prevenção e tratamento de complicações de alguns tratamentos antineoplásicos que podem acometer a cavidade oral, incluindo a mucosite oral (MO) e a hipossalivação. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da FBM no controle da MO, levantar os fatores de risco envolvidos e realizar a validação do protocolo de aplicação da FBM. Foi realizado um estudo observacional retrospectivo de caso controle, cujos dados foram obtidos das fichas clínicas dos prontuários de pacientes diagnosticados com carcinoma em região de cabeça e pescoço do Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP. Para o estudo, foi selecionada uma amostra de 208 casos de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço, que foram divididos em 2 grupos, os que foram tratados por meio da FBM e os que não foram tratados com esse método. Para confirmação do diagnóstico foram analisados os laudos histopatológicos contidos nos prontuários. Após coleta dos dados, foram realizadas análises descritivas e foram demonstrados em tabelas e gráficos. Na análise estatística foram realizados teste de qui-quadrado, o teste G de Willians e o teste de regressão logística, sendo que foi utilizado o Software Bioestatic 5.0 (para todas as análises $\alpha=0.05$). Como resultado, pacientes que fizeram uso da FBM apresentaram aproximadamente 85% maior probabilidade de apresentar lesões de MO mais leves onde observa-se mais eritema do que ulcerações e, por isso apresentarm risco menor de suspensão do tratamento radioterápico. Concluindo, o perfil do paciente mais presente em nossa amostra era de pacientes da raça branca, com idade entre 50 a 70 anos, com histórico de consumo crônico de tabaco e álcool. A FBM foi considerada eficaz no tratamento e prevenção da MO, com diminuição da sua gravidade, além de ter atuado como analgésico e anti-inflamatório, tendo havido diminuição da sintomatologia dos pacientes e prorrogação do início dos sintomas da hipossalivação (xerostomia).

Palavras-chave: Neoplasias de cabeça e pescoço. Estomatite. Terapia a laser.

Rocha AFL. Assessment of risk factors for head and neck carcinomas and the effect of photobiomodulation therapy in the control of radio-induced oral mucositis: an observational retrospective case-control study [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

Photobiomodulation (FBM) has been the treatment used to prevent and treat complications of some antineoplastic treatments that can affect the oral cavity, including oral mucositis (OM) and hyposalivation. The present study aimed to evaluate the effect of FBM in the control of OM, raise the risk factors involved and carry out the validation of the application protocol of FBM. A retrospective observational case-control study was carried out, whose data were obtained from the clinical records of patients diagnosed with carcinoma in the head and neck region of the Oral Medicine Service of the Faculty of Dentistry of Araraquara - UNESP. For the study, a sample of 208 cases of patients with head and neck carcinoma was selected, who were divided into 2 groups, those who were treated using FBM and those who were not treated with this method. To confirm the diagnosis, the histopathological reports contained in the medical records were analyzed. After data collection, descriptive analyzes were performed and demonstrated in tables and graphs. In the statistical analysis, the chi-square test, the Williams G test and the logistic regression test were performed, using the Biostatic Software 5.0 (for all analyses $\alpha=0.05$). As a result, patients who used FBM were approximately 85% more likely to have milder OM lesions where there is more erythema than ulcerations and, therefore, have a lower risk of discontinuation of radiotherapy treatment. In conclusion, the patient profile most present in our sample was white patients, aged between 50 and 70 years, with a history of chronic consumption of tobacco and alcohol. FBM was considered effective in the treatment and prevention of OM, with a reduction in its severity, in addition to having acted as an analgesic and anti-inflammatory, with a decrease in the patients' symptoms and a delay in the onset of symptoms of hyposalivation (xerostomia).

Keywords: Head and neck neoplasms. Stomatitis. Laser therapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Neoplasias de Cabeça e Pescoço e Fatores de Risco	10
1.2 Diagnóstico do Carcinoma Espinocelular na Região de Cabeça e Pescoço	12
1.3 Tratamento por Meio de Cirurgia e Radioterapia do Carcinoma Espinocelular na Região de Cabeça e Pescoço	15
1.4 Complicações Bucais do Tratamento Radioterápico	17
1.5 Mucosite Oral	21
1.6 Fotobiomodulação	24
2 PROPOSIÇÃO	27
3 MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1 Seleção da Amostra	28
3.2 Critérios de Inclusão	35
3.3 Critérios de Exclusão	35
3.4 Análise Estatística	35
4 RESULTADOS	37
5 DISCUSSÃO	54
6 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE A	65
APÊNDICE B	66
ANEXO A	73

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço, incluindo de cavidade oral é um dos cânceres mais comuns em todo o mundo com estimativas anuais de, aproximadamente 270.000 novos casos e 130.000 mortes¹. A maioria dos casos é de carcinoma espinocelulare oral (CEC), com mais de 70% dos casos serem diagnosticados em estágios avançados e uma taxa de sobrevida anual de aproximadamente 50%¹⁻². O tratamento deste tipo de câncer pode incluir a cirurgia, a radioterapia (RT) e a quimioterapia (QT)². Os protocolos de RT e QT têm sido associados a toxicidades agudas que podem afetar tecidos não-alvo, com o surgimento de lesões, incluindo a mucosite oral (MO). Recentemente, a Associação Multinacional de Apoio e Cuidados ao Câncer e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO), após um trabalho de revisão sistemática da literatura, sugeriram que a patogênese da MO está fortemente ligada à sinalização inflamatória³. Desta forma, direcionar os tratamentos aos mediadores inflamatórios e à modulação de espécies reativas de oxigênio, continua a ser importante no manejo da MO³⁻⁶. Nesse contexto, a terapia de fotobiomodulação (FBM), utilizando luz vermelha e infravermelha de baixa intensidade pode ser utilizado para reduzir a inflamação, aliviar a dor e finalmente, promover a biomodulação e regeneração tecidual, potencializando uma estratégia não medicamentosa para prevenir e reduzir a gravidade da MO induzida por alguns tratamentos antineoplásicos⁴⁻⁸.

1.1 Neoplasias de cabeça e pescoço e fatores de risco

Tumores malignos de cabeça e pescoço correspondem ao quinto tipo de neoplasia mais comum no mundo, apresentando também alta mortalidade e morbidade. No Brasil, a taxa de prevalência de câncer de cabeça e pescoço aponta esta doença como a oitava mais frequente entre homens e o nono entre mulheres de acordo com estimativa realizada pelo Instituto Nacional de Câncer⁹. Os tumores malignos de cabeça e pescoço são aqueles que ocorrem no trato digestivo superior, incluindo os tumores de cavidade bucal, orofaringe, hipofaringe e laringe, assim como das glândulas salivares, seios paranasais e sistema nervoso central. O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo histológico encontrado em mais de 90% das neoplasias malignas bucais. Por isso, o conhecimento sobre a epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento é cada vez mais importante, principalmente para sua detecção e precoce⁹⁻¹⁰. Ainda que o CEC represente o tipo mais frequente de câncer de boca, como já mencionado é importante salientar que outros tumores malignos, como carcinomas de glândulas salivares,

sarcoma, linfoma, melanoma, carcinomas odontogênicos e metástases também podem afetar a cavidade oral⁹⁻¹⁰.

O câncer da cavidade oral corresponde cerca de 30% de todos os tumores malignos de cabeça e pescoço e as regiões mais acometidas são: lábios, mucosa jugal, língua, assoalho bucal, palato duro, palato mole, rebordo alveolar e gengiva. Em 90% dos casos os tumores malignos são CECs, enquanto os 10% restantes representam malignidades raras (variantes do CEC, melanoma, linfoma e sarcoma) e uma variedade de tumores malignos de origem odontogênica e tumores metastáticos originários, principalmente dos rins, das mamas, fígado e pulmão¹¹⁻¹².

O câncer de cabeça e pescoço é uma doença genética, complexa, multifatorial e há fatores de risco que podem facilitar o aparecimento dessas lesões que, se não tratadas precocemente podem evoluir para grandes e mutilantes lesões. Apresentam 3 perfis distintos do ponto de vista clinicopatológico citados a seguir: tipo clássico, que afeta principalmente pacientes idosos com mais de 60 anos de idade, preferencialmente do gênero masculino. Pode-se relacionar ao estilo de vida como, o consumo e exposição contínua ao tabaco e ao álcool¹³. O tabaco apresenta alguns carcinógenos potentes e, juntamente com o alcoolismo crônico, torna-se o mais importante fator de risco para o desenvolvimento do CEC de cavidade oral¹⁴. As maiores taxas de incidência de câncer de cavidade oral ocorrem no Paquistão, Brasil, Índia e França e não é possível ignorar as variações demográficas e o fator socioeconômico, que indicam o estilo de vida sociocultural das populações¹³⁻¹⁴. Outros fatores de risco incluem os tumores induzidos pelo Papiloma Vírus Humano (HPV)¹⁵, que embora mais associado com o câncer de laringe também possuem tumores que afetam predominantemente topografias posteriores da boca, como tonsila lingual, base de língua e tonsila palatina, sendo mais presentes em homens por volta dos 45 anos, não associados ao tabagismo e alcoolismo¹⁵⁻¹⁶. Cofatores que contribuem para essa indução ainda não estão bem compreendidos, contudo, sabe-se que o tabaco tem um papel importante nesse processo. Pelo menos treze tipos de HPV são considerados oncogênicos e dentre os de alto risco temos os tipos 16 e 18¹⁶⁻¹⁷. Estes tumores também podem acometer grupos de pacientes jovens, com menos de 40 anos e se desenvolvem, principalmente em borda lateral de língua, não estando relacionados ao uso crônico do tabaco e do álcool¹⁸⁻¹⁹.

Analisando os fatores de risco, podemos traçar um perfil do paciente que pode apresentar neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço. Pode-se considerar que, clinicamente o paciente típico é o que faz uso crônico do tabaco e do álcool e apresenta higiene

oral deficiente, sendo mais comum em homens na faixa etária entre 60 anos. Também se observa maior prevalência em populações em vulnerabilidade socioeconômica, baixo índice de escolaridade e acesso restrito à informação e a serviços de saúde. Outro grupo, seria o de pacientes HPV-positivos (principalmente do tipo 16) com idade ao redor dos 45 anos, do gênero masculino e o terceiro grupo representado pelos pacientes jovens com menos de 40 anos de idade sem fatores de risco associados.

1.2 Diagnóstico do Carcinoma Espinocelular na Região de Cabeça e Pescoço

A avaliação inicial de um paciente com suspeita de câncer de cabeça e pescoço é muito importante e deve ser muito minuciosa. Uma história atual da doença deve ser completa, com levantamento dos possíveis fatores de risco, como uso crônico de álcool e tabaco, tipo de dieta e condições de higiene oral²⁰. A cavidade oral é uma região de fácil acesso, por isso mudanças na mucosa podem ser facilmente identificadas e avaliadas. A presença de placas brancas não raspáveis, que não podem ser classificadas clinicamente ou microscopicamente como nenhuma outra doença específica e que apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de câncer (leucoplasia)²¹⁻²², as manchas ou placas vermelhas aveludadas (eritroplasia)²³ ou úlceras que não cicatrizam, devem receber atenção especial e sua história ser minuciosamente levantada para que se realizem exames complementares como a biópsia para o diagnóstico definitivo²⁴. Sabe-se que entre 5 a 25% das leucoplasias, são desordens orais potencialmente malignas (DPMOs) que podem já apresentar atipias e até displasias, enquanto que a eritroplasia, embora menos comum, tem maior probabilidade de apresentar transformação maligna e por alguns autores já é considerada um *carcinoma in situ*²¹⁻²⁴. A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) originalmente descrita por Hansen²⁵ (1985) é atualmente interpretada como uma apresentação clínica mais exuberante e mais agressiva da leucoplasia oral clássica, entendendo que aproximadamente 70% das LVPs sofrerão malignização em um prazo médio de 8 anos e desenvolverão CECs marcadamente mais agressivos em termos de comportamento clínico²⁶.

O diagnóstico definitivo de carcinoma é realizado por meio da biópsia, que representa o método mais confiável de confirmar apresentações clínicas, pois fornece ao patologista toda a arquitetura do tecido²⁷. Com a obtenção do diagnóstico definitivo, exames de imagem tornam-se essenciais para o estadiamento do tumor e avaliação de possíveis metástases. A tomografia computadorizada, com administração de contraste intravenoso oferece uma avaliação inicial do envolvimento de tecidos moles, ossos e mucosa. Caso haja dúvida em relação ao envolvimento

profundo de tecidos moles, nervos ou músculos, o estudo com ressonância nuclear magnética se faz necessária²⁸⁻²⁹.

Existem diversos fatores prognósticos que podem determinar a sobrevida dos pacientes e influenciam no estabelecimento das modalidades de tratamento. Os fatores prognósticos básicos são estabelecidos pelo protocolo de estadiamento mais comum dos tumores primários (CECs) em cavidade oral, o sistema TNM, no qual T corresponde ao tamanho do tumor, N ao envolvimento de linfonodos regionais e M estaria relacionado à presença de metástases à distância. Segundo Barnes²⁷ (2005) e Amin²⁹ (2016), essa classificação TNM de carcinomas da cavidade oral e orofaringe baseia-se em:

T – tumor primário

TX – tumor primário não pode ser acessado

T0 – não há evidência de tumor primário

Tis – carcinoma in situ

T1 – tumor de 2 cm ou menos em sua maior dimensão

T2 – tumor maior que 2 cm e menor que 4 cm em sua maior dimensão

T3 – tumor maior que 4 cm em sua maior dimensão

T4a (lábios) – tumor invade o osso cortical, nervo alveolar inferior, assoalho da boca ou pele (mento ou nariz)

T4a (cavidade oral) – tumor invade o osso cortical, músculo profundo/extrínseco da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), seio maxilar ou pele da face.

T4b (lábio e cavidade oral) – tumor invade o espaço mastigatório, placas pterigóideas ou base do crânio ou envolve a artéria carótida interna.

Nota: erosão superficial isolada de osso/dente não é suficiente para classificar o tumor como T4.

N – linfonodos regionais:

NX – linfonodos regionais não podem ser acessados

N0 – não há metástase em linfonodos regionais

N1 – metástase em um único linfonodo ipsilateral de 3 cm ou menos em sua maior dimensão

N2 – metástase conforme especificado em N2a, 2b e 2c abaixo

N2a – metástase em um único linfonodo ipsilateral, sendo maior do que 3 cm, mas menor do que 6 cm em sua maior dimensão

N2b – metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum mede mais que 6 cm em sua maior dimensão

N2c – metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum mede mais que 6 cm em sua maior dimensão

N3 – metástase em linfonodo medindo mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: os nódulos da linha média são considerados nódulos ipsilaterais

M – metástase à distância:

MX – metástase à distância que não pode ser acessada

M0 – não há metástase à distância

M1 – metástase à distância

O protocolo de estadiamento mais utilizado dos tumores primários foi resumido no quadro 1, adaptado da fonte original e primária das informações de Amin²⁹ (2016):

Quadro 1 – Estadiamento pelo sistema TNM

Estadiamento			
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1	N0	M0
Estágio II	T2	N0	M0
Estágio III	T1, T2, T3	N1	M0
Estágio IV			
Estágio IVA	T1, T2, T3, T4a	N0,N1,N2	M0
Estágio IVB	Qualquer T, T4b	N0,N1,N2	M0
Estágio IVC	Qualquer lesão com M1	N0,N1,N2	M1

Fonte: Elaboração própria.

Os cânceres de cavidade oral, tendo o carcinoma como tipo principal podem ser tratados com protocolos de tratamento contemporâneos de forma multimodal³⁰⁻³¹, envolvendo cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou terapias combinadas e imunoterapia.

1.3 Tratamento por meio de Cirurgia e Radioterapia do Carcinoma Espinocelular na Região de Cabeça e Pescoço

O delineamento estratégico específico para o tratamento do paciente com CEC na região de cabeça e pescoço, depende principalmente da localização da lesão, do estágio do tumor, da infraestrutura do centro médico e das condições físicas dos pacientes. Tumores intraorais iniciais e também na região de lábio são removidos cirurgicamente incluindo a margem de segurança. A terapia única, por meio de cirurgia geralmente é utilizada para pacientes em estágios iniciais, enquanto que a terapia multimodal é utilizada em estágios mais avançados em tumores considerados irresssecáveis³⁰⁻³¹.

O tratamento em estágios iniciais com cirurgia ou radioterapia tem taxas de cura equivalentes e a equipe responsável pelo tratamento leva em consideração vários fatores para escolha da modalidade como, qualidade de vida do paciente, custo, resultados estéticos e

controle da doença. A cirurgia, no caso dos carcinomas, seria o tratamento ideal, se possível, mas infelizmente 60% dos casos são diagnosticados tardiamente e nem sempre é possível o tratamento unicamente cirúrgico³²⁻³³.

A radioterapia, será o método de tratamento oncológico que provocará a morte de células tumorais por meio da radiação³³⁻³⁴. Geralmente é utilizada naqueles pacientes que não apresentam condições de se submeter a um procedimento cirúrgico. Nesta modalidade de tratamento determinada dose de radiação é aplicada durante um período de tempo definido em um volume de tecido que engloba o tumor. Para neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço, utilizam-se as radiações do tipo ionizante, que são capazes de gerar fótons ou elétrons fora da órbita de determinado átomo ou molécula e irão danificar a estrutura celular ou induzir reações bioquímicas que possuem o mesmo potencial por meio de aceleradores lineares. A deposição de energia nos tecidos biológicos provoca lesões nas células, pois os elétrons liberados por acúmulo energético atingem e danificam o DNA. Nestes casos a radiação induz a formação de radicais livres³⁵⁻³⁶.

A segunda forma de RT é denominada braquiterapia³⁷, na qual a fonte de radiação é colocada próxima ou dentro do tumor. Esta forma de RT é dividida em intersticial, onde as fontes são colocadas diretamente no tecido – alvo do local afetado³⁸ e temporária, que envolve uma única fonte radioativa de alta dose ao lado ou no interior do tumor durante um curto período de tempo e, por fim, a permanente, que requer que as fontes radioativas sejam inseridas no interior do tumor de forma permanente. Apesar da RT ser tão efetiva quanto à cirurgia, apresenta algumas desvantagens como as sequelas a longo prazo (ex: trismo, hipossalivação, disfagia), e é uma proposta de tratamento mais prolongada, levando de 6 a 7 semanas para sua conclusão. A RT pode ser classificada como neoadjuvante, curativa, adjuvante ou paliativa. O esquema escolhido dependerá de uma série de fatores inerentes ao paciente, à doença e à infraestrutura do serviço médico. Uma das propriedades físicas mais importantes que a RT possui, sendo de extrema importância para o contexto odontológico é a dose total de radiação, que corresponde à quantidade de energia absorvida pelo tecido irradiado em determinado período de tempo. Desta forma, entende-se que quanto maior a deposição de energia nos tecidos-alvo, maior será o dano celular. De acordo com o sistema internacional de unidades, a dose de radiação absorvida é determinada pela unidade *gray (Gy)*. Esta última corresponde à cerca de 1 J/Kg, ou seja, a quantidade de energia necessária para depositar um joule (J) de energia em um (kg) de matéria. Com o objetivo de minimizar toxicidades ao paciente, a RT em

cabeça e pescoço costuma ser administrada em frações diárias de 2 Gy, ao longo de 5 a 7 semanas, sendo as sessões realizadas 5 vezes na semana com intervalos aos fins de semana. Este esquema é denominado fracionamento convencional e permite que os tecidos sadios adjacentes ao tumor possam se recuperar da ação deletéria da radiação. Para o cirurgião-dentista o conhecimento das diferentes modalidades e empregos da RT é importante para um correto planejamento dos tratamentos odontológicos, previsibilidade dos efeitos colaterais causados pela radiação e para controle dos mesmos³⁸⁻⁴⁰.

No tratamento de lesões em estágios avançados, a terapia multimodal^{31,38} é a mais utilizada. As combinações utilizadas geralmente são: cirurgia com ou sem reconstrução associada à radioterapia pré ou pós-operatória. A utilização de radioterapia pré-operatória tem sido associada com maiores taxas de complicações pós-tratamento. Por esse motivo, a maioria dos centros utilizam a cirurgia como tratamento primário, seguido da radioterapia. O objetivo da excisão cirúrgica é a ressecção completa, com envolvimento de margens (livres de lesão). Nos casos em que ainda houver margens comprometidas, uma nova cirurgia pode ser recomendada se a referida cirurgia não for levar à incapacidade funcional significativa. Se ainda houver margens comprometidas e não houver possibilidade de uma nova cirurgia, a radioterapia direcionada ao sítio primário é considerada¹⁹. Os tumores malignos de cavidade oral possuem elevada prevalência e além disso, alta mortalidade e morbidade, já que a maioria dos casos são diagnosticados tardiamente, portanto o diagnóstico precoce passa então a ser um fator de essencial importância para que o controle e tratamento dessa patologia sejam realizados de forma efetiva^{36,39}.

Outra opção de tratamento para estes tumores é a QT³⁹, quando há a aplicação de agentes químicos sem seletividade total que irão destruir ou impedir o crescimento e a propagação das células tumorais. No entanto, estes agentes químicos podem agredir também células normais, causando diversos efeitos colaterais. A QT citotóxica inclui várias categorias diferentes de agentes químicos que podem ser classificados de acordo com sua natureza, porém nesta revisão literária não iremos abordá-las.

1.4 Complicações Bucais do Tratamento Radioterápico

Como já comentado, os principais tratamentos disponíveis para o controle dessas neoplasias são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia, escolhidos de acordo com a localização, tipo histológico da neoplasia, estadiamento clínico e condições físicas do

paciente^{31,38-39}. A cirurgia, portanto seria o tratamento ideal de escolha, podendo ou não estar associada à radioterapia, sendo a quimioterapia utilizada de forma coadjuvante nos casos mais avançados. Segundo Sonis⁴⁰ (2013), apesar dos benefícios do uso da radioterapia no tratamento do câncer de cabeça e pescoço, a mesma é capaz de provocar efeitos adversos nos campos de radiação e as principais alterações podem ocorrer na pele, mucosa, ossos, glândulas salivares e dentes. A radioterapia ocupa um lugar importante no tratamento dos carcinomas da região de cabeça e pescoço e destrói tanto células tumorais como também células normais, principalmente as células de alto *turn over*, como é o caso do epitélio da pele e da mucosa oral⁴¹⁻⁴².

Entre os efeitos adversos mais comuns da radioterapia em cavidade oral, estão: cáries por radiação, trismo, disgeusia, osteorradionecrose, mucosite, hipossalivação e infecções oportunistas. Sendo assim, o cirurgião-dentista desempenha um papel importante na equipe multiprofissional que atua no atendimento dos pacientes oncológicos, pois o mesmo deve participar da prevenção, tratamento dessas lesões, além de acompanhar, preparar e orientar ao paciente no que diz respeito às sequelas provocadas pela terapia antineoplásica⁴²⁻⁴³.

Em pacientes debilitados devido à terapia, podem ocorrer infecções bacterianas⁴³, fúngicas ou virais, que devem ser diagnosticadas e tratadas precocemente para evitar o envolvimento sistêmico desses indivíduos que, em alguns casos pode ser fatal. As infecções bacterianas podem apresentar como principais sinais e sintomas a dor, febre acima de 38°C e lesões ulceradas. As infecções odontogênicas são manifestadas com dor relacionada à presença de cárie profunda, sensibilidade à percussão, ao calor e ao frio. Por outro lado, as infecções virais, principalmente aquelas causadas pelo vírus herpes simples e herpes zoster, como primoinfecção ou lesões recorrentes, têm sido observadas com frequência em pacientes oncológicos, com manifestações intra e extrabucais e se apresentam com eritema, lesões vesiculares e posteriormente ulceradas, agrupadas que podem se apresentar em várias regiões como palato e lateral da língua, além de outras regiões⁴³⁻⁴⁴.

Outra complicação frequente observada nos pacientes em terapia antineoplásica pela radioterapia são as cáries de radiação, caracterizadas por apresentarem rápida progressão, atingindo, principalmente as regiões cervicais dos dentes devido, principalmente à redução significativa do fluxo salivar, tornando os dentes mais susceptíveis ao acúmulo de biofilme dental e agregação da microbiota cariogênica⁴⁵.

O trismo é outra possível complicação da radioterapia em cavidade oral, estando relacionado, principalmente ao tratamento de neoplasias malignas localizadas na região retromolar e palato mole, devido à exposição da articulação temporomandibular (ATM) e músculos mastigatórios por estarem no campo de tratamento, causando a fibrose gradual dos

feixes musculares envolvidos. O paciente costuma relatar como primeiro sintoma, a dificuldade de abertura de boca, fato que compromete a higiene oral e reabilitações posteriores⁴⁶.

A osteorradionecrose (ORN) é uma possível seqüela tardia da radioterapia que apresenta incidência de aproximadamente 10 a 15% nos pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço, sendo mais comum em região posterior de mandíbula⁴⁷. A dose de radiação é um fator de risco importante, sendo pouco comum em doses de radiação menores que 60 Gy ou em esquemas de RT hipofracionada. Maior incidência identificada naqueles indivíduos que também receberam a QT concomitante. A ORN se caracteriza por destruição óssea e mucosa e sua manifestação está relacionada à presença de infecções pré-existentes ou manipulação desse tecido ósseo em tratamentos pós-radioterapia⁴⁷⁻⁴⁸. Diante da exposição óssea e posterior infecção local, há o desencadeamento de uma série de outros sinais e sintomas clínicos, como: fístulas orais ou cutâneas, drenagem de secreção purulenta, dificuldade mastigatória e trismo. Os casos mais graves de ORN podem evoluir rapidamente para fratura patológica do osso afetado. Na ORN ocorre uma necrose óssea isquêmica, induzida pela radiação que leva a uma endarterite obliterante que torna este tecido ósseo mais susceptível a infecções, ocorrendo uma dificuldade de remodelação e cicatrização em de forma permanente. Essa complicação pode levar a dores severas, à osteomielite secundária, alterações mastigatórias e fonéticas, além de infecções sistêmicas, comprometendo muito a qualidade de vida do paciente⁴⁸.

A disfunção salivar pode se manifestar de forma quantitativa, qualitativa com diminuição do fluxo salivar (hipossalivação) e ou subjetiva (xerostomia) associada a relatos de “sensação de boca seca”⁴⁹. A maior parte das glândulas salivares maiores é incluída nos campos de radiação, especialmente em campos bilaterais, os mais utilizados para lesões em orofaringe e nasofaringe, principalmente em glândula parótida. As glândulas salivares são altamente sensíveis ao dano por radiação e doses maiores que 10 Gy podem causar alterações no fluxo salivar, observando diminuição na quantidade e na qualidade da saliva após a segunda semana de tratamento radioterápico. Ressaltando que, doses acima de 50 Gy em campos que envolvem glândulas salivares, provocam modificações quase sempre irreversíveis na produção e qualidade da saliva. Histologicamente observa-se diminuição do número de células acinares serosas, intenso infiltrado inflamatório linfocítico, dilatação ductal, fibrose, aumento do espaço intralobular e atrofia, o que torna a saliva mais espessa (viscosa), diminuindo sua capacidade tampão e de pH, além de prejudicar o seu efeito bactericida, o que favorece o crescimento da microbiota cariogênica e conseqüentemente o aparecimento de cáries secundárias. Além disso, os pacientes se queixam de dificuldade de deglutição, provavelmente devido à reduzida lubrificação oral⁴⁹⁻⁵⁰. As células mucosas mostram-se praticamente inalteradas. Apenas seis

meses após o término da RT as glândulas submandibulares mostram-se fibróticas, com dilatações ductais e infiltrado inflamatório crônico. A extensão do dano às glândulas salivares depende do volume glandular incluído no campo de radiação e da dose de radiação recebida pela glândula.

A mensuração do fluxo salivar pode ser realizada por meio dos seguintes parâmetros: exames imaginológicos da atividade glandular, medida do fluxo salivar pela sialometria e relato do paciente sobre a sintomatologia relacionada (xerostomia). A medida do fluxo salivar inclui coleta da saliva estimulada e não estimulada. A coleta da saliva estimulada simula o fluxo durante a alimentação. Existem diversos métodos para estas coletas serem executadas. A escolha do método depende da investigação que se pretende fazer, por exemplo, a coleta de toda a saliva produzida em determinado período de tempo inclui produção das glândulas salivares maiores e menores. Este método leva em consideração diversos sedimentos, como micropartículas alimentares, produtos bacterianos, células descamadas, entre outros. Para estudar a resposta específica de cada glândula à dose de radiação, a medida do fluxo de cada glândula deve ser realizada, usando-se a cintilografia. Para a análise dos sintomas relacionados à xerostomia, são necessários questionários sensíveis para graduar sua severidade. Existem diversos instrumentos de avaliação com esta função, que questionam o paciente quanto a dificuldades na alimentação, mastigação, deglutição, fala, sono e também à quantidade de água consumida pelo paciente durante a alimentação. Estudos apontam que o laser de baixa potência pode se estabelecer como importante estratégia de prevenção e tratamento da xerostomia e do hipofluxo salivar em pacientes submetidos à RT-QT em região de cabeça e pescoço, em comparação com protocolos medicamentosos paliativos para complicações orais como tratamento por meio de estimulantes mecânicos gustatórios, como pastilhas de limão sem açúcar e substitutos da saliva, como a saliva artificial. Pesquisas têm sido realizadas para verificar o papel do laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da xerostomia em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço e sua eficácia na estimulação de glândulas salivares tem sido sugerida⁷⁹⁻⁸⁰.

A mucosite oral (MO) é uma das principais e mais dolorosas complicações do tratamento radioterápico, iniciando geralmente durante a segunda semana de tratamento⁵¹. Caracteriza-se por edema, eritema, ulcerações, pseudomembrana, além de dor e dificuldade na deglutição. As ulcerações em mucosa oral podem se apresentar em diferentes níveis de intensidade, além das intervenções preventivas recomendadas na literatura, como orientações sobre higiene oral e dieta, uso de antifúngicos, antibióticos, complexos vitamínicos, colutórios em bochechos diários e a associação da fotobiomodulação e protocolos de terapia fotodinâmica.

A mucosite é caracterizada por uma inflamação na mucosa, com surgimento de eritema e subsequente ulceração, geralmente associada à dor e dificuldade de deglutição. Nos casos mais agressivos e dolorosos, é considerado um fator dose limitante na terapia antineoplásica⁵²⁻⁵⁴.

1.5 Mucosite Oral

Como já relatado, a MO é uma das principais complicações do tratamento oncológico⁵¹. Estudos indicam que entre 50% e 90% de todos os pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia irão apresentar algum grau de MO³⁴. Essa condição consiste em uma inflamação da mucosa, decorrente do tratamento oncológico apresentando-se clinicamente com eritema e/ou ulcerações dolorosas que afetam de forma negativa a saúde do paciente, causando dificuldades na mastigação, deglutição, fonação, gerando problemas não só nutricionais como também psicológicos. As ulcerações se tornam porta de entrada para microrganismos infecciosos, o que leva o paciente a um maior tempo de internação hospitalar, prescrições medicamentosas, muitas vezes necessidade do uso de opióides e até mesmo à interrupção do tratamento oncológico⁵³⁻⁵⁴.

A mucosa oral, consiste no revestimento interno da cavidade oral e tem como principal função, proteger os tecidos mais profundos de traumatismos mecânicos que podem ocorrer durante a mastigação, deglutição, fala e proteção a agentes externos. Histologicamente a mucosa oral é formada pelo epitélio estratificado escamoso, membrana basal, lâmina própria e camada submucosa.

A mucosite é distribuída de modo distinto pela mucosa⁵⁴ e anteriormente era classificada por meio de eventos mediados por alterações limitadas às porções mais superficiais da mucosa correlacionadas com exposição a determinados quimioterápicos e radiação ionizante. Acreditava-se, que as doses da QT e RT estavam limitadas aos danos na divisão celular apenas às células epiteliais, gerando prejuízo à capacidade de renovação e resultando em morte celular, atrofia do epitélio. Contudo novos estudos relataram evidências de danos induzidos pela toxicidade do tratamento oncológico em camadas mais profundas da mucosa oral e também identificaram alterações nos padrões da microbiota bucal induzida pela QT e pela RT com potencial para amplificar os danos à integridade dos queratinócitos da mucosa oral⁵²⁻⁵⁴.

A fisiopatologia da mucosite oral está relacionada à atrofia do epitélio e no tecido conjuntivo há expressão de diversas citocinas inflamatórias como, IL- β , TNF- α , IL-6 e IL-8, que induzem um severo processo inflamatório⁵⁵. Consolidando estes conceitos, Sonis⁴⁰ (2013) delineou o desenvolvimento da mucosite oral ocorrendo em 5 fases biológicas: fase de

iniciação, fase inflamatória, fase de amplificação da sinalização, fase de ulceração e a fase de cicatrização, nesta ordem. Na primeira fase (inicial) ocorre a quebra do DNA e danos às células pela radioterapia. Na segunda fase, há geração de mensagem com ativação do fator nuclear kappa β que, por sua vez aumenta a produção de citocinas inflamatórias. A fase seguinte é a de sinalização e amplificação em que o fator de necrose tumoral impulsiona o processo destrutivo e ativa os caminhos de ceramida e caspase, aumentando a produção de interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) iniciando a desintegração do epitélio. A quarta fase, de ulceração, acontece pela ruptura da mucosa, ocasionando lesões extremamente dolorosas e tornando o paciente susceptível a infecções bacterianas, virais e fúngicas. A última fase, de cura (cicatrização) é caracterizada pela regeneração celular e restabelecimento da flora microbiana, com restauração da integridade do epitélio. Compreende-se que a mucosite oral é uma enfermidade decorrente do tratamento oncológico e seu grau é diretamente proporcional na interferência da terapia, quanto maior sua graduação, maior é o comprometimento oral e sistêmico do paciente em consequência de sua restrição alimentar, hemorragia e dores que promovem deficiência nutricional e debilidade imunológica⁵⁵⁻⁵⁴.

Os níveis de gravidade da mucosite oral são classificados por vários grupos internacionais como o National Cancer Institute⁵⁶ (NCI), Radiation Therapy Oncology Group⁵⁷ (RTOG) e uma classificação muito utilizada é a da Organização Mundial de Saúde⁵⁸ (OMS) que apresentamos a seguir no quadro 2:

Quadro 2 – Classificação clínica da severidade da MO de acordo com as escalas da OMS, NCI e RTOG

Grau de mucosite	OMS	NCI	RTOG
0	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações
1	Inflamação e eritema	Eritema	Irritação pode sentir dor ligeira, não necessitando de analgésico
2	Eritema e ulceração	Placas pseudomembranosas não contínuas, \leq 1,5cm de diâmetro	Mucosite irregular pode produzir secreção de serosa e sangue, dor moderada exigindo analgesia
3	Ulceração – paciente não consegue ingerir alimentos sólidos	Placas pseudomembranosas não contínuas, \geq 1,5 cm de diâmetro	Úlcera confluyente, mucosite fibrinosa, dor intensa que exige narcóticos
4	Ulceração – paciente não consegue se alimentar pela boca	Ulceração grave, necrose	Ulceração, hemorragia e necrose

Fonte: Elaboração própria.

Os graus 3 e 4 são os níveis mais graves da mucosite oral e podem ser realizadas ações para sua prevenção, pois podem causar a interrupção da RT e/ou QT, atrasando o tratamento e aumentando os custos hospitalares e internações do paciente⁵⁹.

O tratamento da MO pode incluir vários procedimentos como colutórios à base de medicamentos, fatores de crescimento, antimicrobianos, anti-inflamatórios, antifúngicos, ingestão de suplementos metabólicos, uso oral de anti-inflamatórios, crioterapia, dentre outros. Outras ações se incluem, instruções de higiene oral básica, orientação quanto ao tipo de dieta,

sendo sua prevenção muito importante⁶⁰⁻⁶². Nesse universo de tratamentos, a terapia com laser de baixa intensidade destaca-se como uma boa alternativa na prevenção e manejo da mucosite, pois tem baixo custo, não é traumática, apresenta efeito biomodulador tecidual, efeitos analgésicos e anti-inflamatórios que oferecem bons resultados.

Desse modo, é imprescindível uma ampla abordagem terapêutica que possibilite a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral de forma eficaz e não invasiva, melhorando assim a qualidade de vida do paciente⁶².

1.6 Fotobiomodulação

A prevenção e o tratamento da MO são considerados alta prioridade nos protocolos internacionalmente validados de suporte odontológico ao paciente oncológico. A Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)⁵¹ propõe protocolos com recomendações e sugestões baseadas em evidências científicas para o controle da MO.

Laser é um acrônimo das palavras inglesas (light amplification by stimulated emission of radiation), referindo-se à amplificação da luz por emissão estimulada de radiação⁵⁴. Os aparelhos de laser podem ser classificados em dois tipos, conforme sua potência e ação nos tecidos e são eles: laser de alta intensidade de energia, sendo principalmente utilizado para procedimentos cirúrgicos por apresentar potencial de corte e o laser de baixa intensidade de energia, utilizado para fins terapêuticos por suas funções anti-inflamatórias, analgésicas e biomodulatórias. São tipos de lasers de baixa intensidade: Hélio-Cádmio, Argon, Hélio-Neônio, Krypton, Arsenato de Gálio e Alumínio. A luz visível emitida por meio do laser poderá ser vermelha, que tem menor poder de penetração e maior taxa de reparação tecidual ou infravermelha com maior capacidade de penetração tecidual e melhor potencial analgésico⁵⁵. Em estudo realizado por Cunha⁵⁵ (2012), o uso combinado dos dois comprimentos de onda para tratamento da mucosite oral resulta em um efeito analgésico mais intenso e longo, facilitando a recuperação dos pacientes tornando possível o retorno à ingestão de alimentos sólidos. A FBM é um tratamento não invasivo, de caráter preventivo e curativo, sendo que para sua aplicação pode-se utilizar duas técnicas: a de varredura ou a técnica pontual.

A FBM, anteriormente denominada laserterapia, tem sido o tratamento utilizado para aliviar os sintomas, diminuir a gravidade, prevenir e retardar o aparecimento de novas lesões de mucosite oral, bem como minimizar a gravidade clínica das lesões ulceradas e diminuir o tempo total de duração das lesões e a dor associada⁵¹. Isto deve-se ao aumento da vascularização

local e renovação do epitélio, promovendo a reparação tecidual nos pontos de aplicação do laser em mucosa oral. Já o efeito analgésico pode ser explicado pela liberação de endorfinas e encefalinas e por meio da despolarização da membrana celular, bloqueando os impulsos nervosos e os estímulos dolorosos⁵²⁻⁵⁴.

O resultado da terapia com laser de baixa intensidade e seus respectivos efeitos estão diretamente relacionados com o comprimento de onda utilizado, potência, dose e tempo aplicado. A densidade de energia aplicada no laser de baixa intensidade é apresentada em Joules (J) sobre uma área expressa em cm² e a densidade do tecido, dureza, maleabilidade e pigmentação da área irradiada irá determinar a absorção tecidual da luz emitida⁴¹. As intervenções em MO ocorrem com o uso do laser de baixa intensidade aplicado de forma pontual⁵²⁻⁵⁵.

Não há um parâmetro definido para a aplicação do laser no tratamento da mucosite oral, contudo é possível observar na literatura uma tendência aos parâmetros utilizados com intervalos de escala eletromagnética na faixa do vermelho de 632,8-780 nm (comprimento de onda), com fótons de energia inferior a 2,0 elétrons- volts (eV), portanto inferior a energia que promove a ligação das moléculas ao DNA. Sendo assim, não podem quebrar ligações químicas e não são capazes de induzir mutação e carcinogênese. Nesse contexto, a laserterapia é capaz de prevenir a ocorrência de graus mais avançados da mucosite oral e nos casos já instalados, uma melhora na capacidade de reparação das lesões, regredindo o processo e com isso, a diminuição da intensidade da dor, principalmente por aumentar os níveis de fatores de crescimento e induzir a ativação dos fibroblastos e células endoteliais^{54,59}.

Mesmo com a ação benéfica cientificamente comprovada um grande desafio para aceitação universal da FBM profilática para mucosite oral em pacientes oncológicos é a dificuldade de reprodutibilidade metodológica da FBM que decorre principalmente de grande variabilidade de protocolos e de equipamentos de laser. Outro questionamento que limita a disseminação da prática da FBM profilática para a mucosite oral é a preocupação com o potencial desta técnica em estimular o crescimento de células malignas residuais que evadiram o tratamento oncológico, gerando risco aumentado para recidivas tumorais⁶⁰⁻⁶¹.

Existem estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*⁶⁰, baseados em modelos de cultura celular e em animais já realizados com foco neste problema, apontando resultados com diferentes pontos de vista. Parte destes trabalhos de pesquisa sugerem que a FBM é capaz de estimular a proliferação de células malignas e de modular o microambiente tumoral de modo a aumentar o volume tumoral. Já recentemente, outros trabalhos relataram que a FBM induz a apoptose e morte celular em células neoplásicas malignas de modo dose-dependente, não

possuindo potencial para ativar células malignas residuais. Mesmo com a utilização de diferentes parâmetros de estimulação tecidual, os estudos demonstram boa eficácia para o controle da mucosite oral e ausência de efeitos colaterais, toxicidade ou prejuízos causados pela FBM⁶¹.

Dentre as medidas profiláticas e terapêuticas que são amplamente aplicadas em serviços de odontologia oncológica no Brasil estão a avaliação diária da cavidade oral do primeiro ao último dia de aplicação do laser de baixa intensidade do primeiro ao último dia de radioterapia para lesões em mucosa oral; após manifestação das ulcerações nas regiões comprometidas pela mucosite o laser de baixa intensidade deverá ser aplicado com acompanhamento e FBM até a cicatrização completa das ulcerações; reforçar a atividade de higiene oral com escovação e uso de fio dental, bochechos com solução de clorexidina 0,12% sem álcool e limpeza da cavidade com auxílio de gaze embebida na solução de clorexidina para pacientes impossibilitados de realizar bochechos; controle da dor por meio de agentes anestésicos tópicos como lidocaína 2% base gel ou spray⁶².

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da fotobiomodulação no controle da mucosite oral induzida por radioterapia e estabelecer, por meio dos dados coletados em levantamento de prontuários:

- * Os fatores de risco relacionados.
- * Traçar o perfil sociodemográfico do paciente acometido.
- * Validar o protocolo de aplicação da fotobiomodulação.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente projeto de pesquisa foi executado mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP: Protocolo: 485456210 00005416.

3.1 Seleção da Amostra

Neste estudo retrospectivo, foram avaliadas fichas clínicas e documentos de prontuários clínicos de pacientes portadores de carcinoma em região de cabeça e pescoço atendidos no Serviço de Medicina Bucal da FOAR-UNESP, no período de 2010 a 2020.

Foram utilizados apenas os dados contidos nos prontuários do Serviço de Medicina Bucal, não sendo recrutado nenhum paciente para consulta prévia. Foi realizada a análise da ficha clínica (Apêndice B) e os dados coletados foram usados para o preenchimento de uma planilha. Os principais dados coletados, que foram apresentados em forma de tabela nos resultados do trabalho foram citados a seguir:

- Identificação do paciente
- Dados demográficos
- Região de cada paciente
- Sinais clínicos e sintomas
- Fatores de risco associados
- Doenças sistêmicas
- Região do tumor primário
- Laudo histopatológico
- Origem do encaminhamento e profissional
- Presença de metástases e linfonodos regionais
- Histórico familiar de câncer
- Estadiamento clínico
- Tratamento
- Esvaziamento cervical
- Aspectos do tratamento da mucosite relacionados com a laserterapia
- Aspectos do tratamento da xerostomia relacionados com a laserterapia

Atualmente podemos encontrar na literatura, 14 estudos clínicos em humanos para manejo da mucosite oral, em pacientes que realizaram tratamento radioterápico. Estes estudos são citados no quadro 3, onde podemos observar os protocolos de FBM para manejo da mucosite oral. Vale salientar que mesmo utilizando diferentes parâmetros, os estudos demonstraram eficácia para o controle da mucosite oral e ausência de efeitos colaterais pela aplicação da FBM.

Quadro 3 – Protocolos de fotobiomodulação para tratamento da mucosite oral radioinduzida

Artigos científicos	Densidade de energia (j/cm²)
Bensadoun ⁶³ (1999)	2
Arun Mayia ⁶⁴ (2006)	1,8
Arora ⁶⁵ (2008)	1,8
Simões ⁶⁶ (2009)	6/1
Lima ⁶⁷ (2010)	12
Zanin ⁶⁸ (2010)	2
Carvalho ⁶⁹ (2011)	3,8/1,3
Gautam ⁷⁰ (2012)	3,5
Gouvêa de Lima ⁷¹ (2012)	2,5
Antunes ⁷² (2013)	4
Oton-Leite ⁷³ (2013)	2
Antunes ⁷⁴ (2017)	3
Brandão ⁷⁵ (2018)	10
Soares ⁷⁶ (2018)	9

Fonte: Elaboração própria.

Quanto ao protocolo de fotobiomodulação utilizado na seguinte pesquisa, foi adaptado do estudo clínico feito por Antunes³² (2017) e o estudo de Brandão³ (2018). Foi definido, se seguir os protocolos presentes nestes trabalhos, pois ambos comprovaram a segurança em termos oncológicos do uso da FBM para prevenção e tratamento da MO, além de produzirem resultados satisfatórios. Também ambos, quando associados ao grupo placebo apresentaram um melhor prognóstico. Os autores, relacionaram a melhora do prognóstico do grupo tratado com FBM à aderência ao tratamento, já que amenizava a toxicidade e proporcionava melhor qualidade de vida aos pacientes.

O comprimento de onda aplicado por meio do laser de baixa intensidade (nm), tipo do laser utilizado, a potência do laser (mW), sua dose (J/cm²), o tempo de irradiação (s) foram relacionados no quadro 4:

Quadro 4 – Protocolo de laserterapia utilizado para pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço que passaram por radioterapia no Serviço de Medicina Bucal

Tipo de laser	Laser de diodo (baixa intensidade) Dmc®, São Carlos, Brasil
Energia (J)	1
Potência (mW)	100
Comprimento de onda (nm)	660
Densidade de energia (J/cm²)	3
Tempo de irradiação (s)	30
Spot size (cm²)	0,24

Fonte: Elaboração própria.

No protocolo profilático para MO, o laser foi aplicado diariamente, pareado às sessões de RT, sendo os pacientes avaliados diariamente pelos mesmos 2 profissionais para a análise de presença, grau e acompanhamento da progressão da MO. O protocolo se inicia 7 dias antecedendo o início da RT pelo paciente e se estende até o último dia de RT, durando cerca de aproximadamente 35 sessões realizadas de segundas às sextas-feiras (5 dias semanais), com pausa nos finais de semana e feriados. Como ainda não existe uma

padronização do uso de FBM para o tratamento de prevenção de MO, os protocolos de aplicação do laser encontrados na literatura variam entre os parâmetros de comprimento de onda, densidade de energia e potência. O protocolo curativo, foi realizado com a FBM em contato com as lesões de MO, além de incluir as áreas que não apresentaram úlceras.

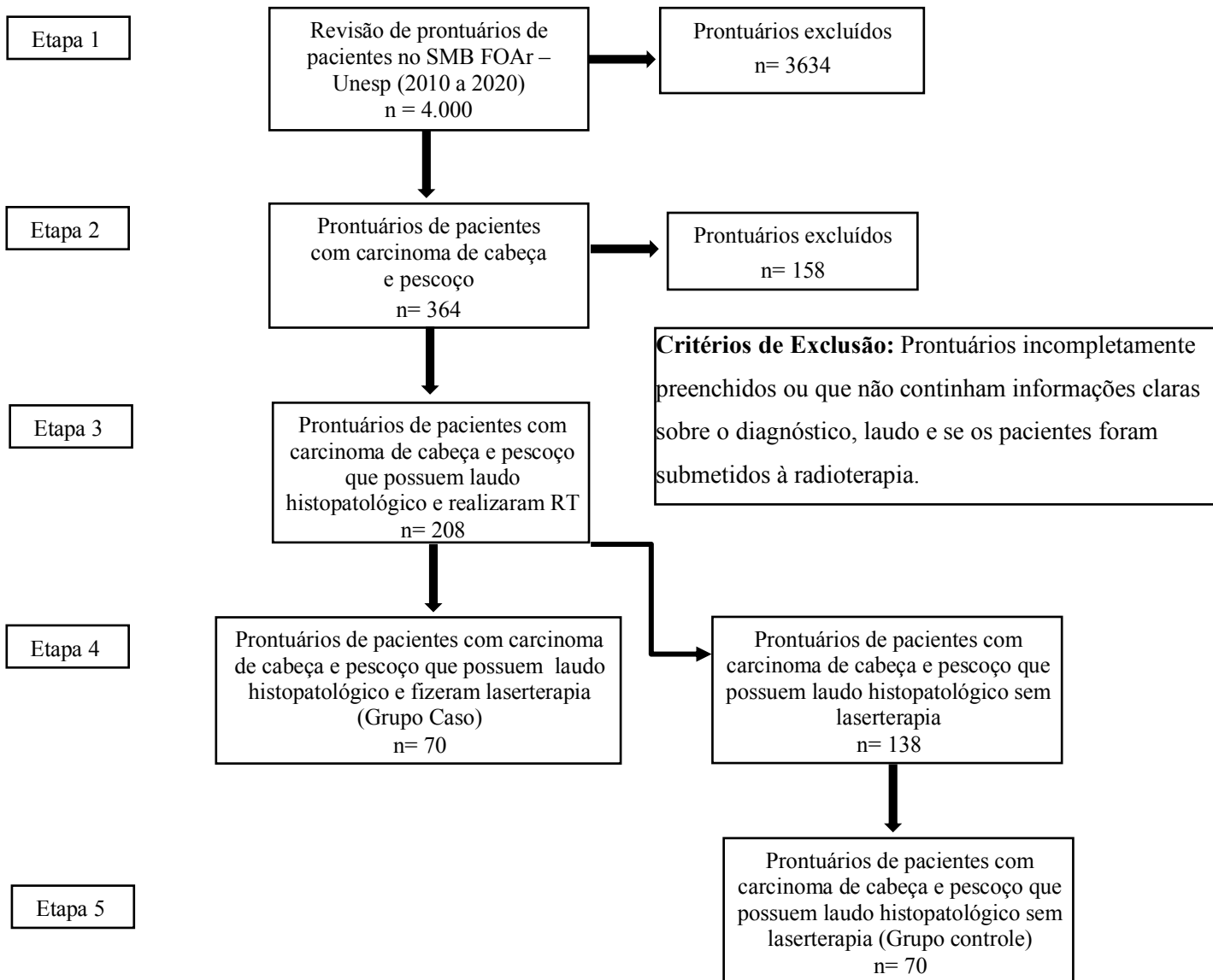
A aplicação do laser para prevenção da mucosite oral foi, em contato com a mucosa intra-oral, em nove áreas. As áreas foram: comissura labial (1 ponto por comissura); mucosa labial (3 pontos no lábio inferior e superior); mucosa jugal (4 pontos em cada lado); borda lateral de língua (4 pontos em cada lado); ventre e dorso de língua (2 pontos em cada); assoalho bucal (2 pontos); palato mole (3 pontos) e mucosa gengival (3 pontos superior e inferior). A aplicação foi pontual e obedeceu uma distância de 1 cm por ponto, 30 segundos por ponto, totalizando um tratamento de aproximadamente 18 minutos. Todos os pacientes foram avaliados, diariamente, durante o tratamento. Foram realizados 3 pontos extra-orais, próximos ao ducto parotídeo bilateral para estimulação glandular.

A sintomatologia dolorosa relatada pelos pacientes devido à MO foi avaliada por meio de relato sendo a resposta de Sim, para presença de dor e Não, para ausência de dor. A mensuração da xerostomia pode ser realizada por meio do relato do paciente sobre a sintomatologia relacionada.

Os pacientes do grupo controle e que não realizaram o tratamento de fotobiomodulação, foram submetidos ao tratamento padrão por meio de medidas profiláticas e terapêuticas para MO⁶² onde foi reforçado a importância da boa higiene oral com escovação e uso de fio dental, indicado o uso de bochechos com solução de clorexidina 0,12% sem álcool e limpeza da cavidade com auxílio de gaze embebida na solução de clorexidina, para os pacientes impossibilitados de realizar bochechos; controle da dor por meio de agentes anestésicos tópicos como lidocaína 2% base gel ou spray, dentre outros.

De acordo com a coleta dos prontuários foram selecionamos 208 casos para o estudo, como observado no fluxograma 1:

Fluxograma 1 – Seleção dos prontuários de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço no Serviço de Medicina Bucal



Fonte: Elaboração própria.

O termo câncer de cabeça e pescoço refere-se a um grupo de tumores heterogêneos que acometem o trato gastrointestinal superior, sendo o principal tipo histológico, o carcinoma espinocelular e pode-se citar como outro principal carcinoma o que atinge as glândulas salivares.

A classificação dos carcinomas orais de cabeça e pescoço seguem os critérios de classificação descritiva da OMS⁷⁷ (2005) que se baseou na classificação histopatológica de Broders⁷⁸ (1925) e foram divididos em quatro graus, variando de 1 a 4 como mostra a tabela 1.

Tabela 1 – Classificação histopatológica de Broders. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022

Parâmetros	Características
Grau I	0 – 25% de células indiferenciadas
Grau II	25 – 50% de células indiferenciadas
Grau III	50 – 75% de células indiferenciadas
Grau IV	75 – 100% de células indiferenciadas

Fonte: Elaboração própria.

A classificação histopatológica de malignidade proposta pela OMS⁷⁷ (2005), baseou-se no grau de diferenciação celular e permitiu o agrupamento dessa neoplasia maligna em três categorias. Os carcinomas de células escamosas de cavidade oral puderam, então, ser classificados em pouco, moderadamente e bem diferenciados (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação histopatológica da OMS (2005). Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022

Parâmetros	Características
Pouco diferenciado	Predomínio de células imaturas Numerosas mitoses típicas e atípicas Mínima ceratinização
Moderadamente diferenciado	Certo grau de pleomorfismo nuclear e atividade mitótica Pouca ceratinização
Bem diferenciado	Arquitetura tecidual semelhante ao padrão normal do epitélio escamoso

Fonte: Elaboração própria.

Para classificar os carcinomas espinocelulares orais e também os carcinomas glandulares neste trabalho, iremos utilizar a confirmação por meio dos padrões histológicos já revelados a partir do laudo histopatológico de cada caso, contido no prontuário. Como os casos foram avaliados em diferentes laboratórios, não conseguiremos seguir apenas uma classificação, assim teremos diferentes resultados de laudos em nossos resultados.

O estadiamento também foi utilizado para descrever aspectos de carcinomas orais em região de cabeça e pescoço e foi importante para classificar a localização do tumor, se houve disseminação e se está afetando outros órgãos do corpo. Conhecer o estágio do tumor ajuda na definição do tipo de tratamento e no prognóstico do paciente. O sistema de estadiamento (TNM) foi apresentado no quadro 1.

Observação: não são classificados no sistema TNM, os carcinomas de glândulas salivares, os sarcomas, os linfomas e os melonomas.

Para classificar e medir a melhora, estabilização ou não alteração do grau de mucosite oral dos pacientes submetidos ao tratamento da laserterapia e aos não submetidos, verificou-se por meio de estudos que o escore mais recomendado dentre os vários sistemas de gradação para medir a severidade da mucosite oral, o preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵⁸, porém a maioria dos autores salienta a necessidade de unificar critérios de avaliação para facilitar a padronização de parâmetros na utilização de um determinado escore para

mucosite oral. Observou-se que muitos sistemas de gradação utilizam parâmetros clínicos e informações fornecidas pelo paciente por meio de questionários, o que os torna pouco aplicáveis, pois dependem de informações subjetivas. A adoção do sistema de gradação universalmente aceito representaria uma ferramenta adequada para prevenir e tratar as lesões de mucosite oral e facilitaria a execução e comparação dos resultados obtidos nas diferentes pesquisas para indicarmos a melhor forma de tratamento.

A OMS⁵⁸ definiu a gradação da mucosite oral de acordo com a severidade da mesma, estabelecendo um escore baseado em dados clínicos, constituído por cinco graus (0 a 4), onde o grau zero é utilizado para designar a mucosa com aspecto normal, o grau 1 é atribuído à presença de eritema e ardor, o grau 2 representa a ocorrência de eritema, úlceras pouco extensas e capacidade do paciente para ingerir alimentos sólidos, o grau 3 caracteriza a presença de úlceras pouco extensas e capacidade de ingerir apenas alimentos líquidos, finalmente o grau 4 categoriza a presença de úlceras extensas e impossibilidade de deglutição, como ilustrado no quadro 1. Foi observado que os trabalhos de Sonis^{4,6} (2004 e 2009) apontam que a mucosite oral é um processo fisiopatogenicamente complexo, envolvendo várias fases, as quais podem ocorrer simultaneamente e recorrer ciclicamente no paciente.

3.2 Critérios de Inclusão

Prontuários de pacientes com carcinoma em região de cabeça e pescoço que possuíam laudo histopatológico e, entre os tratamentos indicados estava à radioterapia.

3.3 Critérios de Exclusão

Prontuários preenchidos de forma incompleta ou que não continham informações claras sobre o diagnóstico, laudo histopatológico e se foram submetidos à radioterapia.

3.4 Análise Estatística

Foram feitas as análises descritivas dos dados que foram demonstrados em tabelas e gráficos. Para avaliar as diferenças entre as frequências das variáveis estudadas, foram realizados os testes de qui – quadrado e o teste G de Willians. Uma vez, observadas diferenças significativas para variáveis relacionadas diretamente à ação da FBM foi realizado o teste de regressão logística. O Software Bioestatic 5.0 foi utilizado para realizar as análises estatísticas. Para todas as análises $\alpha = 0.05$.

Esses resultados referem-se a dados de 208 prontuários de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço que apresentavam laudo histopatológico e foram atendidos na clínica de

Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara (2010 – 2020), sendo que 70 destes pacientes pertenciam ao grupo caso ou seja, pacientes que realizaram a fotobiomodulação e 138 pertenciam ao grupo que não realizaram a fotobiomodulação, portanto grupo controle (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição do número total de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) divididos entre os grupos. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022

Parâmetros	Com laser (n=70)		Sem laser (n=138)		Total (N=208)	
	n	(%)	n	(%)	N	100
Pacientes	70	33,65%	138	66,34%	208	100

Fonte: Elaboração própria.

Para desenharmos o grupo controle foi utilizada a amostragem aleatória sistemática, o qual uma constante (k) = 10 foi escolhida. Em seguida, tendo em vista que o tamanho amostral do grupo de pacientes que fizeram uso da FBM foi de 70, foi realizado um sorteio aleatório do número de prontuário de um paciente que corresponde ao grupo que não realizou FBM (n=138). Assim, após o sorteio deste número foi sempre se acrescentando o valor da constante K nos prontuários de forma consecutiva até atingir um tamanho amostral de 70 casos. Este tipo de amostragem é especialmente, indicada para serviços de saúde que contemplam um número maior de prontuários para o estudo. Neste trabalho de pesquisa iremos nomear o grupo de prontuários clínicos de pacientes que tinham carcinoma em região de cabeça e pescoço e fizeram a FBM de Grupo caso (n= 70) e o grupo de prontuários clínicos de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço que não fizeram a FBM selecionados por meio da amostragem sistemática, de Grupo controle (n=70). Adicionalmente o grupo controle foi determinado por meio do pareamento da idade \pm desvio-padrão e da frequência do sexo do grupo caso.

4 RESULTADOS

Todos os dados dos resultados obtidos, foram apresentados em forma de tabelas e gráficos, além da inclusão de fotografias clínicas.

Analisando os resultados obtidos na tabela 4 a idade média dos pacientes do grupo com laser foi de 60,56 anos e do grupo sem laser de 61,06 anos. Com relação à faixa etária, pode-se dizer que foi mais frequente a presença de carcinoma de cabeça e pescoço nas faixas de idade de 51 a 70 anos, conforme observado (Tabela 4 e Gráfico 1). Foi notado que, no Gráfico 1, 96% dos pacientes do grupo sem laser possuem mais que 40 anos e o grupo com laser 93% possuem mais que 40 anos.

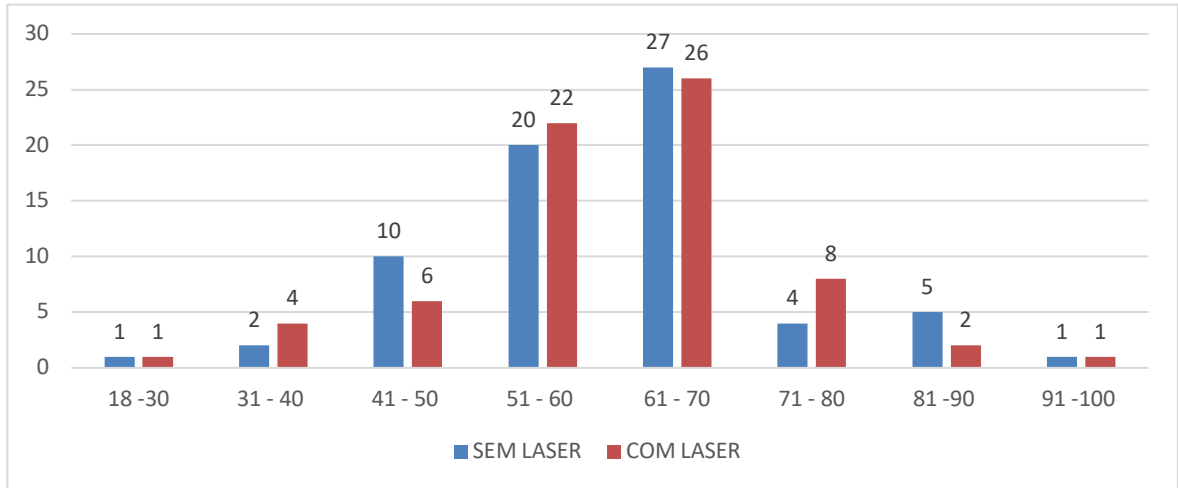
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208), de acordo com a idade e faixa etária. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022

		Grupo com laser (n=70)		Grupo sem laser (n=70)	
		n	%	n	%
Idade (anos)	Média	60,56	-	61,06	-
	(desvio padrão)	(12,54)	-	(12,07)	-
Faixa etária	18-30	1	1,38	1	1,38
	31-40	3	4,28	2	2,78
	41-50	6	8,33	10	13,89
	51-60	22	30,55	20	28,57
	61-70	26	37,50	26	37,50
	71-80	8	11,12	4	5,55
	81-90	2	2,78	5	7,14
	91-100	1	1,38	1	1,38

NS=Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Gráfico 1 – Distribuição do número total de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) divididos no grupo com laser (n=70) e sem laser (n= 70) por faixa etária



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de acordo com os dados demográficos (N=208). Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022

		Grupo com laser (n=70)		Grupo sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
		n	%	n	%		
Gênero	Mulher	18	25	18	25	NS	Teste qui- quadrado correção de Yates
	Homem	52	75	52	75	NS	
Cor da pele	Branco	69	98,57	69	98,57	NS	NS
	Negro	0	0	1	1,38	NS	
	Pardo	1	1,38	0	0	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

De acordo com as tabelas 4 e 5, pode-se observar que dentre os prontuários dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço foram mais afetados tanto no grupo com laser como no grupo sem laser os homens brancos, não sendo estatisticamente significativo de acordo com o gênero, o mesmo tendo ocorrido com a cor da pele.

De acordo com os dados coletados pudemos observar que houve prevalência no grupo com laser e no grupo sem laser de pacientes oriundos da região da Cidade de Araraquara- SP, que pertence às cidades da DRSIII, (Diretoria regional de saúde – 3), que envolve 23 municípios da região de Araraquara – SP.

Na tabela 6 podemos observar a distribuição dos pacientes do grupo sem laser e

com laser de acordo com sinais clínicos e sintomas. Foram considerados pacientes que informaram no prontuário: dor, ardência ou queimação, portanto pacientes que apresentaram sintomatologia, sendo 100% dos pacientes do estudo. Já os sinais clínicos foram relatados como: inflamação, eritema e ulceração, sendo que 60% dos pacientes que fizeram laser apresentaram eritema e 40% ulceração, enquanto que no grupo sem laser, 57% dos pacientes apresentaram ulceração e 18,57% dos pacientes apresentaram eritema. Nenhum dos grupos apresentou apenas a inflamação. Concluímos com a análise estatística que os pacientes dentre os grupos que apresentaram sintomas apresentaram resultado estatisticamente significativo. Quanto aos sinais clínicos, eritema e ulceração foram que apresentaram maior relevância estatística.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com sintomas e sinais clínicos. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022

		Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		<i>p</i>	Teste estatístico
		n	%	n	%		
Sintomas	Sim	70	100	70	100	0,0005*	Qui quadrado com correção de Yates
	Não	0	0,00	0	0,00	NS	
Sinais Clínicos	Inflamação	0	0,00	0	0,00	NS	
	Eritema	42	60,00	13	18,57	0,001*	
	Ulceração	28	40,00	57	81,42	0,001*	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Uma vez identificada significância estatística para as frequências das variáveis sintomas e sinais clínicos, foi realizada a regressão logística com o intuito de avaliar se o uso da fotobiomodulação está associado a fatores de risco ou proteção para estas variáveis. Assim, pacientes que fizeram uso da FBM apresentam aproximadamente 85% de chance de ter lesões de mucosites mais leves, como observado na Tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com sintomas e sinais clínicos. Teste de regressão logística. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

Regressão logística (Logit)						
	Máxima verossimilhança	2º log verossimilhança	Qui quadrado	p	Odds ratio	p-valor
Sintomas	87.3633	174.7267	19.35	0,0001	0.0000	0.8023
Sinais clínicos	83.9466	167.8931	26.1881	0.0001	0.1520	0.0001

Fonte: Elaboração própria.

Na Tabela 8, no grupo com laser observou-se que 52,85% dos pacientes relataram histórico de fumo entre fumantes e ex-fumantes e 47,14% dos pacientes declararam-se não fumantes. No grupo sem laser, 2 pacientes não declararam histórico de fumo. Observou-se que a associação entre consumo de tabaco e malignização é estatisticamente significativa.

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com o histórico de uso de tabaco. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp,2022.

	Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
	n	%	n	%		
Uso de tabaco	37	52,85	68	97,14	0,0001* NS	Teste qui quadrado com correção de Yates
Não fumou	33	47,14	2	2,85		

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Uma vez identificada significância estatística para as frequências das variáveis histórico de tabaco, foi realizada a regressão logística, com o intuito de avaliar se o uso da fotobiomodulação está associado a fatores de risco ou proteção para estas variáveis. Assim, pacientes que fizeram uso da fotobiomodulação apresentaram, aproximadamente 85% de chance de ter lesões de mucosites mais leves.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 9, os pacientes que fizeram laser 27,78% declararam o uso crônico de álcool e no grupo de pacientes que não fizeram laser a porcentagem foi de 12,85%. O uso crônico de álcool foi considerado estatisticamente significativo nos dois grupos, relacionado a pacientes que declararam o uso crônico de álcool.

Tabela 9 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com o uso crônico de álcool. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

	Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
	n	%	n	%		
Uso crônico de álcool	22	27,78	9	12,85	0,0002*	Teste qui quadrado com correção de Yates
Não bebeu	27	37,50	61	87,14	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Conforme os dados na Tabela 10, a maioria dos pacientes em ambos os grupos não apresentaram doenças associadas, o que apresentou como sendo estatisticamente significativo. Porém quanto aos que apresentaram, a doença sistêmica mais prevalente tanto no grupo com laser quanto no grupo sem laser foi a cardiovascular com 42,11% no grupo teste e 25,71% no grupo controle. Podemos destacar que 6 pacientes declararam na ficha de prontuário clínico apresentarem doença cardiovascular e endócrina sendo representados em ambos os grupos na tabela. As doenças sistêmicas não apresentaram relevância estatística.

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com as doenças sistêmicas. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022

Doenças Sistêmicas		Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
		n	%	n	%		
Doenças Sistêmicas	Cardiovascular	32	42,11	18	25,71	NS	Teste qui quadrado com correção de Yates
	Endócrino	10	13,16	7	10,00	NS	
	Hematológico	1	1,32	0	0,00	NS	
	Sem doença sistêmica	32	42,11	45	64,29	0,0415*	
	Neurológico	0	0,00	0	0,00	NS	
	Psiquiátrico	0	0,00	0	0,00	NS	
	Imunológico	0	0,00	0	0,00	NS	
	Respiratório	1	1,32	0	0,00	NS	
	Gastrointestinal	0	0,00	0	0,00	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 12 mostrou que dentre os pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço relacionados ao grupo que fizeram laser 27,14% deles apresentavam a localização do tumor primário em hipofaringe e 25,71% deles apresentaram em língua. No grupo o qual não fizeram laser 44,28% apresentaram tumor primário em hipofaringe e a segundo maior porcentagem do tumor foi em assoalho bucal com 28,57%. Os pacientes cujo a localização foi assoalho bucal, hipofaringe e orofaringe apresentaram resultados significativos.

Tabela 12 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com a Localização. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

Localização		Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
		n	%	n	%		
Amigdal		3	4,28	2	2,86	NS	Teste – G willians com correção de Yates
Assoalho bucal		4	5,71	20	28,57	0,0001*	Teste qui quadrado com correção de Yates
Hipofaringe		19	27,14	31	44,28	0,0351*	Teste qui quadrado com correção de Yates
Lábio		1	1,42	0	0,0	NS	Teste – G willians com correção de Yates
Laringe		7	10,00	0	0,00	NS	
Língua		18	25,71	5	0,0	NS	Teste qui quadrado com correção de Yates
Nasofaringe		1	1,42	0	0,00	NS	
Orofaringe		8	11,42	10	14,28	0,0201*	
Palato		5	7,14	1	1,42	NS	
Mucosa jugal		4	5,71	0	0,00	NS	
Submandibular		0	0,00	0	0,00	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Na Tabela 13 verificamos o laudo histopatológico com maior incidência o carcinoma espinocelular, constando no grupo com laser 90% dos pacientes e no grupo sem laser 82,86%.

Tabela 13 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com o laudo histopatológico. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

Laudo Histopatológico	Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
	n	%	n	%		
Carcinoma espinocelular	63	90	58	82,86	NS	Teste qui quadrado com correção de Yates
Carcinoma espinocelular bem diferenciado	2	2,85	5	7,14	NS	Teste – G willians com correção de Yates
Carcinoma mucoepidermóide	1	1,42	0	0,00	NS	Teste qui quadrado com correção de Yates
Carcinoma de glândula parótida	4	5,71	0	0,00	NS	
Carcinoma de glândula submandibular	0	0,00	2	2,85	NS	
Carcinoma espinocelular “ <i>in situ</i> ”	0	0,00	0	0,00	NS	
Carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado	0	0,00	5	7,14	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Na Tabela 14 tanto para o grupo com laser quanto para o grupo sem laser a origem do encaminhamento com maior incidência foi da rede particular com 52,85% e 67,14% respectivamente. O profissional que mais encaminhou os pacientes para tratamento das lesões de mucosite foi o médico, com 68 encaminhamentos no grupo com laser e 49 no

grupo sem laser, o que foi estatisticamente significativo.

Tabela 14 - Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com o encaminhamento e o profissional. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

		Com laser (n=70%)		Sem laser (n=70)		<i>p</i>	Teste estatístico
		n	%	n	%		
Encaminhamento	Particular	37	52,85	47	67,14	NS	Teste qui quadrado com correção de Yates
	Pública	33	45,83	23	32,85	NS	
Profissional	Cirurgião- Dentista	2	2,75	21	30,00	0,0001*	
	Médico	68	97,14	49	70,00	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 15, no grupo com laser 47 pacientes tinham o histórico familiar de câncer, e 22 pacientes no grupo sem laser, o que foi considerado no trabalho estatisticamente significativo.

Tabela 15 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com o histórico familiar. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

	Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		<i>p</i>	Teste estatístico
	n	%	n	%		
Histórico familiar de câncer	47	67,14	22	31,42	0,0001*	Teste qui quadrado com correção de Yates

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 16, foram considerados com linfonodomegalia em região de cabeça e pescoço, pacientes que apresentaram linfonodos reacionais e/ou metastáticos. No grupo com laser 37 pacientes apresentaram linfonomegalia e 42 apresentaram no grupo sem laser.

Tabela 16 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com os Linfonodos reacionais e/ou metastáticos. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

	Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		<i>p</i>	Teste estatístico
	n	%	n	%		
Linfonodomegalia	37	52,85	42	60	NS	Teste qui quadrado com correção de Yates

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 1, o tratamento da maioria dos pacientes em ambos os grupos foi associado à cirurgia e radioterapia, chegando a 97,14% dos pacientes no grupo sem laser e 68,57% dos pacientes no grupo com laser quanto ao esvaziamento cervical, 54 pacientes fizeram o procedimento no grupo com laser e no grupo sem laser 34 pacientes. Os pacientes que realizaram o tratamento tanto cirurgia e radioterapia quanto somente a radioterapia obtiveram resultados estatisticamente significativo.

Tabela 17 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com o tratamento e o esvaziamento cervical. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

		Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
		n	%	n	%		
Tratamento	Cirurgia e Radioterapia	48	68,57	68	97,14	0,0001*	Teste qui quadrado com correção de Yates
	Cirurgia, Radioterapia e Quimioterapia	7	10	0	0	NS	
	Radioterapia	13	18,57	2	2,85	0,0063*	
	Radioterapia e quimioterapia	2	2,85	0	0	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 18 podemos observar a classificação de estadiamento dos pacientes em ambos os grupos. No grupo com laser 32,85% foram classificados como T3N0M0, ou seja, possuíam tumor maior que 4cm em seu diâmetro, não possuíam metástase para linfonodos regionais e sem evidência de metástase a distância. Já no grupo sem laser, a maior parte dos casos foram classificados como T2N0M0, sendo tumores maior que 2cm, porém não maior que 4cm em seu diâmetro, também sem linfonodos e metástase a distância. Não foram classificados 6 casos de carcinomas 47landulares. Os estadiamentos considerados estatisticamente significantes foram: T1N0M0; T1N1M0; T2N0M0; T2N2M0, T3N2M0.

Tabela 18 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com o estadiamento. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

Estadiamento		Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
		n	%	n	%		
T1N0M0		1	1,42	9	12,85	0,0162*	Teste – G willians com correção de Yates
T1N1M0		2	2,85	12	17,14	0,0112*	Teste qui quadrado com correção de Yates
T1N2M0		1	1,42	2	2,85	NS	
T1N2bM0		0	0	1	1,42	NS	
T2N0M0		3	4,28	25	35,71	0,0001*	
T2N1M0		3	4,28	6	8,57	NS	Teste – G willians com correção de Yates
T2N2M0		1	1,42	8	11,42	0,0312*	
T2N2bM0		0	0	1	1,42	NS	Teste qui quadrado com correção de Yates
T2N2cM0		0	0	2	2,85	NS	
T3N0M0		23	32,85	0	0	NS	
T3N1M0		4	5,71	1	1,42	NS	Teste – G willians com correção de Yates
T3N2M0		19	27,14	1	1,42	0,0001*	Teste qui quadrado com correção de Yates
T3N2aM0		1	1,42	0	0	NS	
T3N2cM0		1	1,42	0	0	NS	
T3N3M0		6	8,57	0	0	NS	
TisN0M0		1	1,42	0	0	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 19 pudemos observar que 100% dos pacientes apresentaram xerostomia, sendo que os pacientes do grupo com laser iniciaram com a sensação de boca seca na maioria dos casos, a partir da 3ª. sessão (67,14%), visto que todos os pacientes do grupo fizeram a laserterapia preventiva. Já os pacientes do grupo sem laser, a maioria deles relatou a sensação

de boca seca entre a 1ª. e 2ª. sessões. Foram considerados estatisticamente significativos as sessões de radioterapia contidas nas primeiras, segundas e terceiras semanas.

Tabela 19 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N =208) quanto ao início da xerostomia. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

	Sessões de Radioterapia	Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
		n	%	n	%		
Início da xerostomia (sessões de RT/dia)	1	7	10	19	27,14	0,0168*	Teste qui quadrado com correção de Yates
	2	12	17,14	42	60	0,0001*	
	3	47	67,14	9	12,85	0,0001*	
	4	4	5,71	0	0	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Uma vez identificado, significância estatística para as frequências das variáveis para início da xerostomia, foi realizado a regressão logística com o intuito de avaliar se o uso da fotobiomodulação está associado a fatores de risco ou proteção para estas variáveis. Assim, pacientes que fizeram uso da FBM no dia 1 apresentaram 3.3529 vezes menos chances de apresentarem xerostomia. Já os pacientes que fizeram uso no dia 1 e 2, apresentam 7.25 vezes menos chances de apresentarem xerostomia, como observado na Tabela 20.

Tabela 20 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo quanto ao início da xerostomia. Teste de regressão logística. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

Regressão logística (Logit)						
Início da xerostomia (Dia)	Máxima verossimilhança	2º log verossimilhança	Qui quadrado	p	Odds ratio	p-valor
Dia 1	93.5308	187.0617	7.0196	0.0081	3.3529	0.0118
Dia 2	82.8706	165.7412	28.3400	0.0001	7.2500	0.0001
Dia 3	0.0027	0.0054	194.0758	0.0001	545553.7961	0.3568

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 21, observamos o grau de mucosite mais presente em cada grupo. No grupo com laser 60% dos pacientes apresentaram grau II de mucosite induzida por radiação, enquanto que no grupo sem laser a maioria dos pacientes apresentaram o grau de mucosite entre III e IV, representando respectivamente 70% e 18,57%.

Tabela 21 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N =208) de acordo com o grau de mucosite. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

		Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
		n	%	n	%		
Grau de mucosite	I	0	0	0	0	NS	Teste qui quadrado com correção de Yates
	II	42	60	8	11,42	0,0001*	
	III	19	27,14	49	70	0,0001*	
	IV	9	12,85	13	18,57	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Uma vez identificado, significância estatística para as frequências das variáveis de acordo com grau de MO, foi realizado a regressão logística com o intuito de avaliar se o uso da FBM está associado ao grau de MO ou proteção para estas variáveis. Assim, pacientes que fizeram uso da FBM apresentaram um favorecimento de 91,4% de desenvolverem um grau de mucosite grau II, como observamos na Tabela 22.

Tabela 22 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com o grau de mucosite. Teste de regressão logística. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

Regressão logística (Logit)						
Grau de mucosite	Máxima verossimilhança	2º log verossimilhança	Qui quadrado	p	Odds ratio	p-valor
Grau II	77.7823	155.5646	38.5166	0.0001	0.0860	0.0001
Grau III	49.1592	98.3185	95.7627	0.0001	244469.5417	0.5970

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 23, no grupo com laser cerca de 65,71% dos pacientes relataram redução dos sintomas de mucosite na primeira semana de aplicação do laser, e 34,28% na segunda semana.

Tabela 23 - Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N =208) de acordo com a redução da mucosite em semanas com aplicação do laser. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

	Semanas	Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
		n	%	n	%		
Redução da mucosite em semanas	1	46	65,71	0	0	NS	Teste qui quadrado com correção de Yates
	2	24	34,28	0	0	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 24, no grupo com laser 10% dos pacientes pausaram o tratamento devido as lesões de mucosite orais, enquanto no grupo sem laser 25,71% dos pacientes pausaram o tratamento, o que foi considerado estatisticamente significativo.

Tabela 24 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com a pausa no tratamento. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

		Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)		p	Teste estatístico
		n	%	n	%		
Pausa no tratamento	Sim	7	10	18	25,71	0,0273*	Teste qui quadrado com correção de Yates
	Não	63	90	52	74,28	NS	

NS = Sem diferença estatística; * = estatisticamente significativo.

Fonte: Elaboração própria.

Uma vez identificado, significância estatística para as frequências das variáveis pausa no tratamento, foi realizado a regressão logística com o intuito de avaliar se o uso da fotobiomodulação está associado a pausa no tratamento ou proteção para estas variáveis. Assim, pacientes que fizeram uso da FBM apresentaram 3.1154 menos vezes chances de desenvolverem interrupção do tratamento, como identificado na Tabela 25.

Tabela 25 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N=208) de acordo com a pausa no tratamento. Teste de regressão logística. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

Regressão logística (Logit)							
Pausa no tratamento	Máxima verossimilhança	2º log verossimilhança	Qui quadrado	p	Odds ratio	p-valor	
	94.0089	188.0177	6.0635	0.0138	3.1154	0.0187	

Fonte: Elaboração própria.

Na tabela 26, foi observado a melhora das lesões de mucosite dos pacientes em tratamento com a laserterapia. No grupo com laser 95,71% relataram melhora das lesões, sendo que dentre os 3 pacientes que não relataram melhora da lesão, além da

radioterapia também foram submetidos a ciclos da quimioterapia.

Tabela 26 – Distribuição dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço (N =208) de acordo com a melhora das lesões com uso do laser. Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, 2022.

		Com laser (n=70)		Sem laser (n=70)	
		n	%	n	%
Relato de melhora das lesões	Sim	67	95,71	0	0
	Não	3	4,28	0	0

Fonte: Elaboração própria

5 DISCUSSÃO

A MO é uma condição inflamatória da mucosa oral que pode ser secundária ao tratamento radioterápico, levando algumas vezes à necessidade de modificações terapêuticas que interferem, conseqüentemente, no prognóstico da doença. A FBM tem se mostrado um método bastante eficiente e promissor no tratamento, visto que diminui a dor e acelera o processo de cicatrização das lesões. Porém, mais estudos científicos controlados, com amostragens significativas, são necessários para o desenvolvimento de mais protocolos dessa modalidade de tratamento. Com a análise dos dados coletados em nossa pesquisa, pudemos encontrar diferenças entre o efeito da FBM no controle da MO, quando relacionado ao tratamento convencional medicamentoso, visto que se trata de um protocolo simples de ser aplicado e de baixo custo ao paciente. Terapias incluindo enxaguantes bucais, medicamentos com diferentes mecanismos de ação e custos mais elevados não podem ser comparados aos resultados alcançados pelo protocolo⁶³⁻⁷⁵.

Este foi um estudo observacional retrospectivo de caso controle, realizado em centro único, onde foram examinados 70 pacientes com carcinoma em região de cabeça e pescoço e tratados com a FBM definida em um protocolo preventivo e curativo da MO. Com as características demográficas dos pacientes incluídos neste estudo pudemos observar que a maioria dos pacientes participantes nos grupos eram brancos com idade entre 50 a 70 anos, com histórico de consumo de tabaco e álcool, passando por radioterapia isolada ou associada a cirurgia ou quimioterapia³²⁻³³ e a maioria dos pacientes eram pertencentes à região de Araraquara.

Foram relacionados na sintomatologia, relatos de dor, ardência ou queimação, que acometeram 100% dos pacientes do estudo. Já os sinais clínicos foram relatados na forma de inflamação, eritema e ulceração. No entanto, concluímos que pacientes que fizeram uso da FBM apresentaram aproximadamente 85% de chance de ter lesões de MO mais leves, desenvolvendo como consequência do tratamento mais eritemas do que úlceras.

Quanto aos fatores de risco clássicos, 52,85% dos pacientes apresentaram histórico de fumo e 27,78% dos pacientes uso crônico de álcool no grupo com laser. Concluímos que, pacientes que fizeram uso da FBM apresentaram aproximadamente 85% de chance de ter lesões de MO provindas de RT mais leves, como observado em estudos anteriores de Bensadoun⁶³ (1999) que através de um estudo randomizado com 30 pacientes com uso do laser de He/Ne, mostraram bons resultados na diminuição da gravidade da dor e da mucosite radioinduzida em pacientes submetidos a RT em cabeça e pescoço.

Com relação à radiação total utilizada no emprego do tratamento radioterápico, foi possível constatar que a maior parte dos pacientes (55%) usou dose total de radiação de 50 – 70 Gy, semelhante a um estudo encontrado na literatura⁸¹. A doença sistêmica mais prevalente tanto no grupo com laser quanto no grupo sem laser foi a cardiovascular com 40% no grupo com laser e 25,71% no grupo sem laser. Mesmo não apresentando relevância estatística, sabe-se que as comorbidades são fatores a serem levados em consideração no quadro do paciente oncológico, haja vista a possibilidade de afetar a sua sobrevida, bem como as opções de tratamento.

Quanto a localização do tumor primário, em ambos os grupos, foi maior na região de hipofaringe, e o laudo de CEC foi a confirmação histopatológica mais presente em ambos os grupos, dado também apresentando em estudos ^{63,74-75}.

Os encaminhamentos dos pacientes para o tratamento preventivo e curativo da MO em sua grande maioria foi realizado por médicos oncologistas e cirurgiões de cabeça e pescoço. Muitas vezes, os casos já apresentavam um diagnóstico tardio do carcinoma resultando em prognóstico desfavorável, visto que, em estágio avançado, quando não leva a óbito, provoca mutilações e deformidades, como observado em resultados de outros trabalhos⁷⁴⁻⁷⁵. Além disso, o tratamento torna-se longo, gerando um elevado custo social e econômico¹². Em nosso trabalho, 70 pacientes com carcinomas tratados com FBM 6 (8,57%) tinham tumores em estágio II e 48 (68,67%) tinham tumores em estágio III, o que reforça a questão do cirurgião-dentista como peça chave na prevenção e no diagnóstico precoce do câncer de boca, contribuindo para o diagnóstico em fases menos avançadas do carcinoma de cabeça e pescoço.

Cerca de 67,14% dos pacientes do grupo com laser relataram histórico familiar de câncer e no grupo sem laser 31,42%. Em mais de 50% dos casos em ambos os grupos, os pacientes apresentaram linfonodomegalia em região de cabeça e pescoço. Nosso estudo não conseguiu identificar uma relação discreta entre o protocolo FBM usado para prevenir MO e aumento das taxas de recorrências local-regionais, ou formação de novos tumores primários. Da mesma forma, nenhuma evidência de transformação maligna de lesões potencialmente malignas, como leucoplasia oral ou eritroplasia, foi identificada na cavidade oral ou em sítios regionais durante as sessões. Deve-se notar que o protocolo FBM atual seguiu sugestões anteriores para administração de doses mais altas para aumentar a eficácia na redução da incidência de MO mais graves, como mostrado também em estudos clínicos com aplicação de protocolos de FBM⁷⁴⁻⁷⁵⁻⁸⁴.

Quanto ao tipo de tratamento, no grupo com laser cerca de 68,57% e no grupo sem laser cerca de 97,14% dos pacientes foram submetidos a RT associada ao procedimento cirúrgico. As abordagens de tratamento utilizadas neste estudo foram semelhantes às utilizadas na maioria dos grandes centros de oncologia^{31,51,75} que incluem cirurgia seguida de RT e/ou QT, ou em casos de carcinomas de alto risco, os pacientes foram submetidos a radiação primária ou isolada, cujos tumores eram considerados irresssecáveis⁷⁹. Todos os pacientes incluídos no presente estudo foram tratados com RT, sendo o principal critério de inclusão no estudo.

Foi observado quanto a dose total de radiação, que todos os pacientes alcançaram a dose máxima acima de 50 Gy e que esta dosagem pode ocasionar a interrupção permanente do fluxo salivar e conseqüentemente afetar a qualidade de vida dos pacientes. Com relação a xerostomia, pudemos observar que foi presente em 100% dos casos. No entanto, os pacientes do grupo com laser iniciaram a sensação de boca seca na maioria dos casos a partir da 3 sessão (67,14%), visto que todos os pacientes do grupo fizeram a FBM preventiva com estimulação extra-oral do ducto parotídeo. Já os pacientes do grupo sem laser, a maioria deles relatou a sensação de boca seca entre a 1 e 2 sessões. Assim, pacientes que fizeram uso da FBM no dia 1 apresentaram 3.3529 vezes menos chances de apresentarem xerostomia. Já os pacientes que fizeram uso no dia 1 e 2, apresentam 7.25 vezes menos chances de apresentarem xerostomia, o que comprovou em geral, ter um resultado para manejo da xerostomia e diminuição dos sintomas e prevenção das complicações orais bem mais eficaz, que o tratamento paliativo através de estimulantes mecânicos gustatórios, como pastilhas de limão sem açúcar, e substitutos da saliva como a saliva artificial. Nossos dados estão de acordo com a literatura e mostraram que no grupo de pacientes submetidos à FBM associada a RT houve menos relatos de sensação de boca seca⁷⁹⁻⁸⁰. A nossa primeira impressão é de que o ganho tende a ser prolongado, sendo que os pacientes deverão ser acompanhados durante os próximos meses e anos, e novas reavaliações devem ser realizadas para mostrar se a manutenção deste benefício inicial persistirá.

Quando coletamos nos prontuários dados relacionados ao grau de MO mais presente em cada grupo, no grupo com laser 60% dos pacientes apresentaram grau II, revelando lesões mais brandas da MO. Já no grupo sem laser a maioria dos pacientes apresentaram lesões mais intensificadas com grau entre III e IV, representando respectivamente 70% e 18,57% dos casos. Também pudemos observar no grupo com laser a redução dos sintomas de MO nos pacientes em cerca de 65,71% na primeira semana de aplicação do laser, e 34,28% na segunda semana. Quanto a pausa no tratamento, 10% dos pacientes interromperam devido as lesões de MO, enquanto no grupo sem laser a porcentagem foi maior chegando a 25,71%. Assim, pacientes

que fizeram uso da FBM apresentaram 3.1154 menos vezes chances de interromperem o tratamento e provocarem um efeito prejudicial aos resultados do tratamento do carcinoma. O efeito básico da FBM está relacionado com a biomodulação tecidual que resulta em diminuição do dano, reparação e efeito analgésico. Na literatura, observamos que quase todas as células respondem à irradiação com a luz monocromática originada dos lasers e LEDs, alterando seu metabolismo⁸². A mitocôndria é, de maneira geral, aceita como o sítio inicial da ação da luz, sendo a citocromo C oxidase o principal cromóforo. Este é o principal evento para as mudanças subsequentes no metabolismo celular, incluindo alterações na via do ATP18, o qual é sabidamente importante como fonte de energia e, mais recentemente, foi descrito como uma molécula de sinalização crítica para comunicação celular e tecidual, além de ter sido relacionado com a proliferação celular e o alívio da dor, fatores importantes no tratamento da MO. Outros efeitos da FBM importantes no tratamento da MO foram descritos em alguns estudos, como a proliferação de fibroblastos e produção/organização de colágeno, redução da COX-2 (21), IL-1B, TNF- α 22, 23 e do infiltrado neutrofilico, aumento na angiogênese e atuação na via do NFkB25. Com relação à analgesia, sabe-se que a FBM atua na hiperpolarização da membrana e aumento da concentração de ATP, além do aumento na produção de opióides endógenos e diminuição da produção de prostaglandina E⁸³.

Pudemos observar também a melhora das úlceras dos pacientes em tratamento com a FBM, gerando um fator de proteção. No grupo com laser 95,71% relataram melhora das lesões, e 3 pacientes não relataram melhora. Pode-se observar nestes 3 casos, que além da RT, os pacientes também foram submetidos a ciclos da QT, gerando úlceras potencializadas de MO quimio-radioinduzidas, debilitando ainda mais o paciente. Por fim, nossa análise estatística apontou que pacientes que fizeram uso da FBM apresentaram um favorecimento de 91,4% de desenvolverem a mucosite grau II, apresentando mais eritemas e não chegando a formarem lesões com úlceras extensas.

Os resultados positivos mostrados em resposta ao tratamento de FBM nas lesões de MO, reforçam o impacto positivo significativo da inclusão da FBM como parte da abordagem multidisciplinar do paciente com câncer de cabeça e pescoço submetidos em alguma etapa ao tratamento de RT. Por isto, também acreditamos que a FBM é uma terapia segura e de baixo custo que deve ser usada também em pacientes submetidos à QT no tratamento de carcinoma de cabeça e pescoço como estudos que se tornaram base para nosso trabalho também já relataram⁷⁵⁻⁸⁴.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados, podemos concluir que:

- O perfil do paciente mais presente em nossa amostra eram brancos com idade entre 50 a 70 anos, com histórico de consumo de tabaco e álcool.
- A FBM é uma modalidade clínica segura para prevenção de MO em pacientes com carcinoma em região de cabeça e pescoço que passaram pela RT. Futuros estudos prospectivos e controlados randomizados seriam ideais para validar ainda mais esses resultados.
- A FBM foi considerada uma terapia eficaz no tratamento e prevenção da MO diminuindo sua gravidade, atuando como analgésico e anti-inflamatório na diminuição da sintomatologia dos pacientes de RT.
- Com a FBM conseguimos prorrogar a xerostomia relatada pelos pacientes de RT.
- Além de ter impacto positivo na morbidade da terapia e grande impacto na qualidade de vida, a FBM é um tratamento simples e de baixo custo de incorporação.
- Os resultados positivos na resposta reforçam o uso dessa terapia como parte da abordagem multidisciplinar do paciente com câncer de cabeça e pescoço. Embora não tenha sido avaliado em nosso estudo, com base em nossos resultados e outros, acreditamos que a FBM é uma terapia segura que deve ser usada em pacientes submetidos à QT.

REFERÊNCIAS*

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394-424.
- 2- Marta GN, William Jr WN, Feher O, Carvalho AL, Kowalski LP. Induction chemotherapy for oral cavity cancer patients: current status and future perspective. *Oral Oncol.* 2015; 51(12): 1069–75.
- 3- Bowen J, Gibson R, Collier J, Blijlevens N, Bossi P, Al-Dasooqi N et al. Systematic review of agents for the management of cancer gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019; 10:4011–22.
- 4- Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 277–284.
- 5- Treister N, Sonis S Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:123–9.
- 6- Sonis ST Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009; 45:1015–20.
- 7- Zadik Y, Arany P, Fregnani E, Bossi P, Antunes H, Bensadoun R-J et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019; 10:3969–83.
- 8- Iqbal MS, Chaw C, Kovaric J, Aslam S, Jackson A, Kelly J et al. Primary concurrent chemoradiation in head and neck cancers with weekly cisplatin chemotherapy: analysis of compliance, toxicity and survival. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2017; 21:171–7.
- 9- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2017: incidência do câncer oral no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2016. [acesso 2022 ago 06]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2017/sintesederesultadoscomentarios.asp>.
- 10- Conway DI, Hashibe M, Boffetta P; Inhance C, Wunsch-Filho V, Muscat J et al. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE - The international head and neck cancer epidemiology consortium. *Oral Oncol.* 2009; 45(9):743-6.
- 11-Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M, Boffetta P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 744-56.
- 12- de Carvalho WRS, de Souza LL, Pontes FSC, Uchôa DCC, Corrêa DL, de Cáceres CVBL et al. A multicenter study of oral sarcomas in Brazil. *Oral Dis.* 2020; 26(1):43-52.
- 13- Di Credico G, Polesel J, Dal Maso L. Pauli F, Torelli N, Luci D et al. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *Br J Cancer.* 2020; 123:1456–63.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

- 14- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 96. Alcohol consumption and ethyl carbamate (IARC Sci Publ, Lyon, 2010).
- 15- Mariz BALA, Kowalski LP, William WN Jr, de Castro G Jr, Chaves ALF, Santos M et al. Latin American Cooperative Oncology Group - Brazilian Group of Head and Neck Cancer. Global prevalence of human papillomavirus-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma following the ASCO guidelines: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 156:103116.
- 16- Sabatini ME, Chiocca S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. *Br J Cancer*. 2020; 122(3):306-314.
- 17- Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019; 11(10):922.
- 18- Castro PH, Volpato LE, Tramujas J, Borges AH. Ectopic Thyroid at the Base of the Tongue of a Young Patient. *Case Rep Dent*. 2016;2016:9174970.
- 19- de Castro Junior G, dos Santos-Silva AR, Aparecida de Azevedo Koike Folgueira M, Toporcov T. Tongue cancer in the young. *Curr Opin Oncol*. 2016; 28(3):193-4.
- 20- Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: Epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncology*. 2010; 46(6): 407-10
- 21- Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol*. 2010; 46(6): 423-5.
- 22- Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, Carrassi A, MacDonald LC, Worthington HV. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 29;7(7):CD001829.
- 23- Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14(1):47-62.
- 24- Maia HC, Pinto NA, Pereira Jdos S, de Medeiros AM, da Silveira EJ, Miguel MC. Potentially malignant oral lesions: clinicopathological correlations. *Einstein*. 2016; 14(1):35 - 40.
- 25- Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985; 60(3):285-98.
- 26- Cerqueira JM, Pontes FS, Santos-Silva AR, Almeida OP, Costa RF, Fonseca FP et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a multicentric retrospective study in Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021; 1;26(3):292-98
- 27- Barnes, L, Eveson, JW, Reichart, P and Sidransky, D. World Health Organization Classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the head and neck. IARC Press, Lyon. 2005.
- 28- Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(3):386-96.
- 29- Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(2):93-99.

- 30- Franco R, de Matos LL, Kulcsar MAV, de Castro-Júnior G, Marta GN. Influence of time between surgery and postoperative radiation therapy and total treatment time in locoregional control of patients with head and neck cancer: a single center experience. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020; 75:1615.
- 31- Zhang H, Dziegielewski PT, Biron VL, Szudek J, Al-Qahatani KH, O'Connell DA, Harris JR, Seikaly H. Survival outcomes of patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma treated with multimodal therapy: a multi-institutional analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 42(1):30.
- 32- Ge X, Liao Z, Yuan J, Mao D, Li Y, Yu E et al. Radiotherapy-related quality of life in patients with head and neck cancers: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020; 28(6):2701-12.
- 33- Huber MA, Terezhalmay GT. The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence Int*. 2003; 34(9):693-717.
- 34- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014; 15;120(10):1453-61.
- 35- Kaidar-Person O, Gil Z, Billan S. Precision medicine in head and neck cancer. *Drug Resist Updat*. 2018; 40:13-16.
- 36- Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14(3):213-25.
- 37- Denis F, Garaud P, Bardet E. et al. Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1):69–76.
- 38- Carneiro-Neto JN, de-Menezes JD, Moura LB, Massucato EM, de-Andrade CR. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017; 1;22(1):15-23.
- 39- De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, Ripamonti CI, Buglione M, Pergolizzi S, Langendjik JA, Murphy B, Raber-Durlacher J, Russi EG, Lalla RV. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 100:147-66.
- 40- Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013.
- 41- Villa A, Sonis ST. Mucositis: pathobiology and management. *Curr Opin Oncol*. 2015; 27(3):159-64.
- 42- Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*. 2008; 52(1):61-77
- 43- Heimdahl A. Prevention and management of oral infections in cancer patients. *Support Care Cancer*. 1999; 7(4):224-8.

- 44- Turunen A, Hukkanen V, Nygårdas M, Kulmala J, Syrjänen S. The combined effects of irradiation and herpes simplex virus type 1 infection on an immortal gingival cell line. *Virol J.* 2014; 8;11:125.
- 45- Morais-Faria K, Menegussi G, Marta G, Fernandes PM, Dias RB, Ribeiro AC et al. Dosimetric distribution to the teeth of patients with head and neck cancer who underwent radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 120(3):416-9.
- 46- Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Maddalo M, Vassalli L, Grisanti S et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 102:47-54.
- 47- Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer.* 2010; 18(8):1089-98.
- 48- Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB et al. MASCC Bone Study Group. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2019; 27(2):383-394.
- 49- Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2017; 66:64-74.
- 50- Frank RM, Herdly J, Philippe E. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *J Am Dent Assoc.* 1965; 70:868-83.
- 51- Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019; 27(10):3969-83.
- 52- Basso FG, Pansani TN, Soares DG, Scheffel DL, Bagnato VS, de Souza Costa CA, Hebling J. Biomodulation of Inflammatory Cytokines Related to Oral Mucositis by Low-Level Laser Therapy. *Photochem Photobiol.* 2015; 91(4):952-6.
- 53- Morais JR, Rego T, Soares RDM, Castro AED, Araújo SNM, Luz MHBA. Characterization of the patient with chemotherapy-induced oral mucositis. *Revista de Enfermagem da UFPI.* 2015; 4(1):26-32.
- 54- Freitas AC, Campos L, Brandão TB, Cristófaró M, Eduardo Fde P, Luiz AC, Marques MM, Eduardo Cde P, Simões A. Chemotherapy-induced oral mucositis: effect of LED and laser phototherapy treatment protocols. *Photomed Laser Surg.* 2014; 32(2):81-7.
- 55- Cunha CB, Eduardo FP, Zezell DM, Bezinelli LM, Shitara PP, Correa L. Effect of irradiation with red and infrared laser in the treatment of oral mucositis: a pilot study with patients undergoing chemotherapy with 5-FU. *Lasers Med Sci.* 2012; 27(6):1233-40.
- 56- National Cancer Institute. Oral complications of cancer and cancer therapy. 2010
- 57- Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Disponível em: <http://www.rtog.org/>. Acesso em ago 2022.
- 58- World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization. 1979; 15-22.

- 59- Figueiredo AL, Lins L, Cattony AC, Falcão AF. Laser therapy in the control of oral mucositis: a meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013;59(5):467-74.
- 60- Sonis ST, Hashemi S, Epstein JB, Nair RG, Raber-Durlacher JE. 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 Oncol*. 2016; (54):7–14.
- 61- Khan I, Tang E, Arany P. Molecular pathway of near- infrared laser phototoxicity involves ATF-4 orchestrated ER stress. 2015; 5(1).
- 62- Mallick, S.; Besson, R.; Rath, G. K. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016; 273 (9): 2285–93.
- 63- Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 1999;7(4):244-52.
- 64- Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res*. 2006;124(4):399-402.
- 65- Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105(2):180-6.
- 66- Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sá PH, Cristófaró M, et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Lasers Surg Med*. 2009; 41(4):264-70.
- 67- Lima AG, Antequera R, Peres MP, Snitcosky IM, Federico MH, Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J*. 2010; 21(3):186-92.
- 68- Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, Castro PH, Pacheco MT, Zanin IC, Brugnera A Jr. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomed Laser Surg*. 2010 Apr;28(2):233-7.
- 69- Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. 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 Oncol*. 2011;47(12):1176-81.
- 70- Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy--a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2013; 21(5):1421-8.
- 71- Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G Jr, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(1):270-5.

- 72- Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CM, Viégas CM, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol.* 2013; 109(2):297-302.
- 73- Oton-Leite AF, Elias LS, Morais MO, Pinezi JC, Leles CR, Silva MA, et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Spec Care Dentist.* 2013; 33(6):294-300.
- 74- Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, de Assis Ramos G, 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 Oncol.* 2017; 71:11-15.
- 75- Brandão TB, Morais-Faria K, Ribeiro ACP, Rivera C, Salvajoli JV, Lopes MA, Epstein JB, Arany PR, de Castro G Jr, Migliorati CA, Santos-Silva AR. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. *Support Care Cancer.* 2018; 26(7):2417-23.
- 76- Soares RG, Farias LC, da Silva Menezes AS, de Oliveira E Silva CS, Tabosa ATL, Chagas PVF, 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.* 2018; 33(8):1813-19.
- 77- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, World Health Organization. *Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the head and neck.* Lyon: IARC Press; 2005.
- 78- Broders, A. C. *Cancer's Self-Control*, M. J. & Rec. 1925; 121:133-5.
- 79- Goldstein DP, Bachar GY, Lea J, Shrimme MG, Patel RS, Gullane PJ, et al. Outcomes of squamous cell cancer of the oral tongue managed at the Princess Margaret hospital. *Head Neck.* 2013; 35(5):632-41.
- 80- Nagasawa A. Application of LLLT in dentistry. In: Ohshiro T, editor. *Low-reactive laser therapy. Practical applications.* London: John Wiley & Sons, 1991; 76:38.
- 81- Kats AG. Low-energy laser radiation in the combined treatment of salivary gland inflammation. *Stomatologia (Mosk)* 1993; 4:32-6.
- 82- Karu TI. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB life.* 2010; 62(8):607-10.
- 83- Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomed Laser Surg.* 2010; 28(2):159-60.
- 84- Brandão TB, Migliorati CA, Santos-Silva AR, Vechiato-Filho AJ, Querido-Oliveira MA. *Diagnóstico e tratamento oncológico para pacientes oncológicos.* 1.ed. Rio de Janeiro: GEN/ Grupo editorial Nacional S.A. Editora Guanabara Koogan Ltda., 2021.

APÊNDICE A - CLASSIFICAÇÃO DA MUCOSITE ORAL PELOS INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO SUGERIDOS PELA OMS ILUSTRADO NAS IMAGENS CLÍNICAS

Figura 1 - Mucosite oral Grau I – Eritema em lábio superior de paciente em tratamento radioterápico



Fonte: Arquivo do Departamento de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia da Unesp, Câmpus de Araraquara.

Figura 2. Mucosite oral Grau II - Região de borda lateral e ventre lingual apresentando lesões eritematosas já com pequenas ulcerações



Fonte: Arquivo do Departamento de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia da Unesp, Câmpus de Araraquara.

Figura 3. Mucosite oral Grau III- Região em borda lateral de lingual com extensa ulcera com leito amarelado com presença de eritema e dor. Nesta fase o paciente ingere apenas líquidos



Fonte: Arquivo do Departamento de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia da Unesp, Câmpus de Araraquara.

Figura 4. Mucosite oral Grau IV- Região de assoalho bucal apresentando placas de leito amarelado com grandes ulcerações, com presença de eritema e dor. Paciente não consegue se alimentar por via oral



Fonte: Arquivo do Departamento de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia da Unesp, Câmpus de Araraquara.

APÊNDICE B - FICHA CLÍNICA

CODIFICADA PARA FORMULÁRIO DE PESQUISA – PRONTUÁRIO CLÍNICO

1. MB _____
2. Nome _____
3. Idade _____
4. Etnia Branco Mestiço Negro Amarelo
5. Estado Civil não informado Solteiro Casado Viúvo Divorciado
 outros
6. Nascimento ___/___/___
7. Sexo Não informado Feminino Masculino
8. Profissão _____
9. Naturalidade: _____ Estado: _____
10. Queixa principal:

- 10.1 Sintomas sim não
- 10.1.1 Dor sim não
- 10.1.2 Parestesia sim não
11. Encaminhamento Não informado Cirurgião Dentista Médico
 Outro _____
12. História clínica

- 12.1 Tempo de evolução _____
13. Acompanhamento médico sim não
- 13.1 Doença em tratamento _____
- 13.2 Faz exames complementares de rotina? sim Não

13.3.1 Quais? _____

13.4 Submete-se a algum tipo de regime alimentar? sim Não

13.4.1 Especificar: _____

13.5 Já esteve hospitalizado? sim Não

13.5.1 Por quê? _____

13.5.2 Por quanto tempo? _____

14. Medicamentos sim não

14.1 Hipoglicemiantes sim não

14.2 Antihipertensivos sim não

14.3 Anticonvulsivantes sim não

14.4 Anticoncepcionais sim não

14.6 Psiquiátricos sim não

14.7 Analgésicos/ antiinflamatórios sim não

14.8 Corticóides sim não

14.9 Insulina sim não

14.10 Anticoagulantes sim não

14.11 Antialérgicos sim não

14.13 Outros sim não

14.14 Não soube relatar sim não

15 Apresenta ou apresentou algum problema de saúde relacionado aos seguintes sistemas:

sim não

15.1 Cardiovascular sim não

15.1.1 Especificar _____

15.2 Endócrino sim não

15.2.1 Especificar _____

15.3 Diabetes sim não

15.3.1 Tipo I sim não

- 15.3.2 Tipo II sim não
- 15.4 Genito – urinário sim não
- 15.4.1 Especificar _____
- 15.5 Hematológico sim não
- 15.5.1 Especificar _____
- 15.6 Neurológico sim não
- 15.6.1 Especificar _____
- 15.7 Psiquiátrico sim não
- 15.7.1 Especificar _____
- 15.8 Imunológico sim não
- 15.8.1 Especificar _____
- 15.9 Respiratório sim não
- 15.9.1 Especificar _____
- 15.10 Gastrointestinal sim não
- 15.10.1 Especificar _____
- 15.11 Músculo/esquelético sim não
- 15.11.1 Especificar _____
- 15.12 Pele sim não
- 15.12.1 Especificar _____
- 15.13 Doenças contagiosas sim não
- 15.13.1 Especificar _____
- 15.14 Outros sim não
- 15.14.1 Especificar _____
- 15.15 Não apresenta problemas sim não
- 15.16 Histórico familiar de doenças sim não
16. Já tomou anestesia (local)? sim não não sabe
- 16.1 Para quê? _____

16.2 E geral? sim não não sabe

16.3 Para quê? _____

16.4 Foi observada alguma reação às anestésias? sim não não sabe

16.5 Apresenta sangramento excessivo quando se machuca? (1) sim (2) não

17. Fumo sim Não

17.1 Unidades/ dia _____

17.2 Há quantos anos? _____

17.3 Tipo:

(1) papel

(2) palha

(3) cachimbo

(4) charuto

(5) outro _____

17.3.1 Especificar: _____

18. Ex – fumante sim não

18.1 Unidades/dia? _____

18.2 Há quanto tempo parou? _____

18.3 Tipo:

(1) papel

(2) palha

(3) cachimbo

(4) charuto

(5) outro _____

18.3.1 Especificar: _____

18.4.1 Quantos anos fumou? _____

19. Álcool sim não

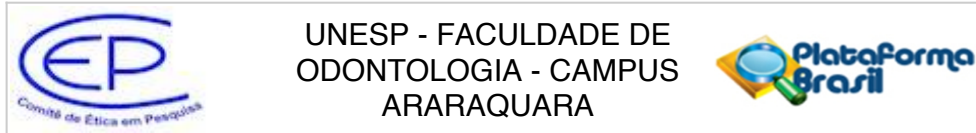
19.1 Unidades/ dia _____

- 19.2 Há quantos anos? _____
- 19.3 Tipo? destilada fermentada
20. Ex – alcoolista sim não
- 20.1 Unidades/ dia _____
- 20.2 Há quantos anos parou? _____
- 20.3 Quantos anos bebeu? _____
- 20.4 Tipo: destilada fermentada
21. Outras drogas sim não
- 21.1 Há quanto tempo? _____
- 21.2 Tipo? _____
- 21.3 Quantos dia/semana? _____
22. Possui atividade sexual? sim não
- 22.1 Usa preservativos? sim não
- 22.2 Número de parceiros no último ano? _____
23. Higiene oral: sim não
- 23.1 Escovação dos dentes sim não
- 23.2 Frequência _____
- 23.3 Usa fio dental? sim não
- 23.4 Frequência? _____
- 23.5 Escovação da língua sim não
- 23.6 Frequência: _____
24. Sua gengiva sangra? sim não
25. Sente sua boca seca? sim não
26. Sente halitose? sim não
27. Sente os dentes amolecidos? sim não
28. Sente ardência bucal? sim não
29. Alteração do paladar? sim não

30. Usa Bochechos? () sim () não
31. Tem dores de cabeça frequentes? () sim () não
32. Sente dificuldade de mastigar? () sim () não
33. Usa prótese removível? (1) sim (2) não
- 33.1 Dificuldade em usar a prótese? (1) sim (2) não
- 33.2 Há quanto tempo usa a prótese atual? _____
- 33.3 Há quanto tempo é desdentado? _____
- 33.4 Total superior (1) sim (2) não
- 33.5 Total inferior (1) sim (2) não
- 33.6 PPR superior (1) sim (2) não
- 33.7 PPR inferior (1) sim (2) Não
- 33.8 Outras (1) sim (2) não
- 33.9 Uso contínuo (1) sim (2) não
34. Bruxismo (1) sim (2) não
35. Mordiscar bochecha (1) sim (2) não
36. Roer unhas (1) sim (2) não
37. Morder objetos (1) sim (2) não
38. Respiração (1) bucal (2) nasal (3) mista
39. Linfonodos reacionais (1) sim (2) não
- 39.1 Localização: _____
40. Hipossalivação () sim () não
41. Mucosa seca, atrófica e friável: () sim () não
42. Lábios secos e rachados () sim () não
43. Condição dentária () boa () regular () péssima
44. Exame radiográfico () sim () não
45. Exame laboratorial () sim () não
- 45.1 Quais? _____
46. Diagnóstico Clínico () sim () não
- 47.1 Carcinoma - Classificação _____

49. Tipo de neoplasia _____
50. Localização _____
51. Metástases? (1) sim (2) não
51. Se sim, qual a região? _____
52. Tumor Primário () sim () não
53. Se sim, qual a região? _____
54. Sintomatologia _____
55. Tipo de oncoterapia _____
56. esvaziamento cervical? () sim () não
57. adequação bucal prévia? () sim () não
58. apresentou xerostomia com quantas semanas? _____
59. Apresentou mucosite com quantas semanas? _____
60. Pertence ao grupo de tratamento com laserterapia? () sim () não
61. Laserterapia preventiva? () sim () não
62. Comprimento de onda aplicado por meio da LT (em nm)? _____
63. dose (em J/cm²)? _____
64. Tempo de irradiação (em segundos)? _____
65. Número de sessões por semana? _____
66. Tempo da redução de sintomatologia das mucosites orais? _____
67. Tempo de regressão das lesões de muscosite oral? _____
68. Tempo do tratamento? _____
69. Realizou laserterapia após o tratamento? _____
70. Método de tratamento para mucosite utilizado para grupo controle:
- (1) Fórmula de colutórios orais

ANEXO A -PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos fatores de risco para carcinoma espinocelular e do efeito da laserterapia de baixa potência no controle de mucosite oral radioinduzida: Estudo retrospectivo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Pesquisador: Elaine Maria Sgavioli Massucato

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48545621.0.0000.5416

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.930.002

Apresentação do Projeto:

Trata-se da apresentação inicial da pesquisa cujo resumo consta: "As neoplasias de cabeça e pescoço apresentam grande incidência no Brasil causando morbidade principalmente de homens, na faixa etária de 40 a 60 anos, que possuem dentre seus hábitos o consumo de fumo e álcool, que são considerados os principais fatores de risco para o carcinoma espinocelular (CEC) oral. O prognóstico tardio do CEC tipo de cancer mais comum em região de cabeça e pescoço e uma realidade que implica algumas terapias agressivas para seu tratamento, dentre elas, a mais importante e a radioterapia. Esta modalidade terapêutica pode causar várias complicações e consequências, dentre elas a mucosite que em suas apresentações mais agressivas e dolorosas, e considerada um fator dose limitante na terapia antineoplásica. A Laserterapia de Baixa Intensidade (LBI) tem sido o tratamento utilizado para prevenção e tratamento dessas lesões. O presente estudo terá como objetivo avaliar o efeito da LBI no controle da mucosite oral e levantar os fatores de risco envolvidos. Será realizado um estudo retrospectivo, cujos dados serão obtidos das fichas clínicas de prontuários de pacientes diagnosticados com CEC em região de cabeça e pescoço, do Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP. Para o estudo, será selecionada uma estimativa amostral de 60 casos de pacientes com CEC de cabeça e pescoço que serão divididos em 2 grupos, os que realizaram a laserterapia durante o tratamento e os que não a realizaram. Para confirmação dos diagnósticos serão analisados laudos histopatológicos e a

Endereço: HUMAITA 1680, SALA 512
Bairro: CENTRO **CEP:** 14.801-903
UF: SP **Município:** ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-6459 **E-mail:** cep@foar.unesp.br

Autorizo a publicação deste trabalho

(Direitos de publicação reservado ao autor)

Araraquara, de 09 de setembro. 2022

Audrey Foster Lefort Rocha