

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS – UNIMONTES

Raquel Gusmão Soares

Impacto da laserterapia de baixa potência em diferentes comprimentos de ondas nas mucosites orais e na qualidade de vida dos portadores de câncer de cabeça e pescoço

Montes Claros

2018

Raquel Gusmão Soares

Impacto da laserterapia de baixa potência em diferentes comprimentos de ondas nas mucosites orais e na qualidade de vida dos portadores de câncer de cabeça e pescoço

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), com objetivo de obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Mecanismos e Aspectos Clínicos das Doenças.

Orientador: André Luiz Sena Guimarães

Montes Claros

2018

Soares, Raquel Gusmão.

S676i Impacto da laserterapia de baixa potência em diferentes comprimentos de ondas nas mucosites orais e na qualidade de vida dos portadores de câncer de cabeça e pescoço [manuscrito] / Raquel Gusmão Soares. – 2018.

95 f. : il.

Inclui Bibliografia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2018.

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Sena Guimarães.

Catálogo Biblioteca Central Professor Antônio Jorge

1. Lasers. 2. Estomatite. 3. Qualidade de vida. I. Guimarães, André Luiz Sena. II. Universidade Estadual de Montes Claros. III. Título.

Catálogo: Biblioteca Central Professor Antônio Jorge.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS – UNIMONTES

Reitor: Professor João dos Reis Canela

Vice-reitor: Professor Antônio Alvimar Souza

Pró-reitor de Pesquisa: Professor Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Karen Torres Correa Lafetá de Almeida

Coordenadoria de Iniciação Científica: Sônia Ribeiro Arrudas

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Dario Alves de Oliveira

Nome do Pró-reitor de Pós-graduação: Professor Hercílio Martelli Júnior

Coordenadoria de Pós-graduação Stricto-sensu: Maria de Fátima Rocha Maia

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenadora: Dra. Marise Fagundes Silveira

Subcoordenador: Dr. Luiz Fernando Rezende



ATA
SECRETARIA

MESTRANDO(A): RAQUEL GUSMÃO SOARES.

TÍTULO DO TRABALHO: "Impacto da laserterapia de baixa potência, em diferentes comprimentos de ondas, nas mucosites orais e na qualidade de vida dos portadores de câncer de cabeça e pescoço".

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Mecanismo e Aspectos Clínicos das Doenças.

LINHA DE PESQUISA: Clínica, diagnóstico e terapia das doenças.

BANCA (TITULARES)

PROF. DR. ANDRÉ LUIZ SENA GUIMARÃES, ORIENTADOR/PRESIDENTE

PROF. DR. LUCIANO MARQUES DA SILVA

PROF^ª. DR^ª. CARLA SILVANA OLIVEIRA SILVA

ASSINATURAS






BANCA (SUPLENTES)

PROF^ª. DR^ª. ORLENE VELOSO DIAS

PROF^ª. DR^ª. LUCYANA CNCEIÇÃO FARIAS

ASSINATURAS

APROVADA

REPROVADA

Hospital Universitário Clemente Farias – HUCF

<http://www.unimontes.br> / ppgcs@unimontes.br

Telefone: (0xx38) 3224-8372 / Fax: (0xx38) 3224-8372

Av. Cula Mangabeira, 562, Santo Expedito, Montes Claros – MG, Brasil – Cep: 39401-001

Dedico este trabalho

Ao meu Deus, todo poderoso, que me deu a vida, que me sustentou em todos os dias com sua misericórdia e que mesmo nos momentos em que tive medo, ou pensei em desistir, mostrou-se minha fortaleza e meu lugar seguro, enchendo meu coração de fé e esperança.

Aos meus eternos, amados e saudosos pais: Agenor e Edite, que dedicaram suas vidas para me amar, me ensinar no bom e reto caminho e me instrumentalizaram para me tornar um ser humano com fé, simplicidade e coragem para lutar por grandes ideais. Vocês sempre estarão presentes em minhas conquistas.

Ao meu esposo Farley, meu companheiro e amigo! Juntos desfrutamos os tempos de bênçãos, de prazeres, mas também enfrentamos unânimes as adversidades. A você, com muito amor, pois essa conquista é nossa.

Aos meus filhos, Rafael e Gabriel, minha riqueza, herança do Senhor em minha vida, motivo de força e estímulo para levantar todos os dias e lutar por grandes conquistas. Amo vocês mais do que a minha própria vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Senhor, minha fortaleza e refúgio, meu sustento que me fez permanecer de pé diante das dificuldades e que sempre foi a fonte da verdadeira sabedoria em minha vida.

Ao meu esposo e filhos que presenciaram cada etapa dessa trajetória, acompanharam cada tropeço, queda e novo levantar e em cada momento me nutriram de amor, incentivo e coragem.

A minha família, saudosos pais, irmãos, cunhadas, sobrinhos, tios, tias, primos, essência de tudo o que eu sou e do que sempre serei.

Ao meu professor e orientador André Luiz Sena Guimarães, pelos ensinamentos, pela convivência, oportunidade de trabalho e muito mais pela amizade.

A professora Carla Silvana Oliveira Silva, que me encorajou e incentivou, quando tudo parecia impossível, a você minha querida e eterna Mestre.

As minhas colegas do mestrado pelas horas de estudo, conversas, conselhos, trocas de conhecimentos.

Aos amigos que de perto ou de longe sempre se entusiasmaram e torceram pela minha vitória.

Aos pacientes que participaram do estudo e permitiram, em um momento tão frágil de suas vidas, a construção desse estudo e a concretização dessa vitória.

A Diretoria e funcionários do Serviço de Radioterapia do Hospital Dilson Godinho, pela boa vontade em ajudar e contribuir para a realização deste trabalho.

“Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades. Lembrai-vos que as grandes proezas da história foram conquistadas daquilo que parecia impossível”.

Charles Chaplin

RESUMO

O câncer de cabeça e pescoço (HNC) é o quinto mais comum no mundo. Sendo a radioterapia (RT), isolada ou associada a outras técnicas, a principal modalidade de tratamento utilizada nessa doença. Apesar dos avanços terapêuticos, quase todos os pacientes poderão apresentar complicações orofaciais, orofaríngeas e cervicais que se associam com a morbidade e a mortalidade na doença. A mucosite oral (OM) representa o principal efeito adverso nesses pacientes, podendo interferir no bem-estar, na qualidade de vida (QoL), no protocolo terapêutico e nos custos dos serviços de saúde. O gerenciamento dessa lesão tem sido um desafio e o laser de baixa potência (LLLT) tem se apresentado como alternativa para o tratamento paliativo, no entanto, seu uso não está bem padronizado. Este estudo justificou-se na necessidade de analisar o uso do LLLT, em diferentes comprimentos de ondas, no tratamento das OM radioinduzidas, com vistas a conhecer seu impacto na prevalência, na gravidade dessas lesões tóxicas, no alívio da dor e na QoL dos portadores de HNC e ainda, relacionar evidências científicas para padronização da sua utilização na prática clínica. O objetivo desse trabalho foi testar a combinação do LLLT, no comprimento de onda vermelho e infravermelho, para tratamento da OM e para melhoria da QoL de vida dos pacientes. Inicialmente, utilizou-se como método a cultura primária de fibroblasto humano para identificar a dose do LLLT a ser aplicada. Após os testes laboratoriais, realizou-se um ensaio clínico em paralelo, união cega, controlado com dois braços. Os dois braços foram o grupo 1: comprimento de onda de 660 e 808 nm ($300\text{J}/\text{cm}^2$, 9J de energia total, 100 mW, tamanho do ponto de saída 3mm^2 , perpendicular à pele, duas aplicações semanais) e grupo 2 apenas 660 nm de comprimento de onda, ($300\text{J}/\text{cm}^2$, 9J de energia total, 100 mW, tamanho do ponto de saída 3mm^2 , perpendicular à pele, duas aplicações semanais). Para avaliação da QoL utilizou-se o Whoqol-bref no início e final da terapia para os pacientes e para o grupo controle. Como resultados, o grupo 1 apresentou redução do pior grau de OM e do uso de analgésicos em relação ao grupo 2, sem diferença significativa na escala da dor ou na qualidade de vida entre os grupos. Houve melhoria da QoL dos pacientes ao final do tratamento oncológico, mas sem relação com variáveis testadas no estudo. Concluiu-se que no estudo atual a combinação do LLLT vermelho e infravermelho em dose mais elevada ($300\text{J}/\text{cm}^2$) reduziu tanto a classificação da OM como a prescrição de analgésicos. Os efeitos da combinação de RT e LLLT não são claros e precisam de mais estudos.

Palavras-chave: Lasers. Estomatite. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Head and neck cancer (HNC) is the fifth most common cancer in the world. Radiotherapy (RT), isolated or associated with other techniques, is the main treatment modality used in this disease. Despite therapeutic advances, almost all patients may present orofacial, oropharyngeal and cervical complications that are associated with morbidity and mortality in the disease. Oral mucositis (OM) is the main adverse effect in these patients, and may interfere with well-being, quality of life (QoL), therapeutic protocol and costs of health services. The management of this lesion has been a challenge and the low power laser (LLLT) has been presented as an alternative for palliative treatment, however its use is not well standardized. This study was justified in the need to analyze the use of LLLT, in different wavelengths, in the treatment of the radioinduced OM, in order to know its impact on the prevalence, severity of these toxic lesions, pain relief and QoL of the carriers of HNC, and to relate scientific evidence to the standardization of its use in clinical practice. The objective of this study was to test the combination of LLLT in the red and infrared wavelengths for treatment of OM and to improve the QoL of patients' lives. Initially, the human fibroblast primary culture was used as the method to identify the dose of LLLT to be applied. After the laboratory tests, a clinical trial was performed in parallel, blind union, controlled with two arms. The two arms were group 1: wavelengths of 660 and 808 nm (300J / cm², 9J of total energy, 100 mW, exit point size 3mm², perpendicular to the skin, two applications per week) and group 2 only 660 nm (300J / cm², 9J of total energy, 100 mW, size of exit point 3mm², perpendicular to the skin, two applications per week). For the evaluation of QoL, the Whoqol-bref was used at the beginning and end of therapy for patients and for the control group. As results, group 1 presented reduction of the worst grade of OM and use of analgesics in relation to group 2, with no significant difference in pain scale or quality of life between groups. Patients' QoL improved at the end of oncologic treatment, but unrelated to variables tested in the study. It was concluded that in the current study the combination of red and infrared LLLT at a higher dose (300J / cm²) reduced both the classification of OM and the prescription of analgesics. The effects of the combination of RT and LLLT are not clear and need further studies.

Keywords: Lasers. Stomatitis. Quality of life.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Lesões de OM em pacientes portadores de HNSCC.....	20
FIGURA 2 - Fases do desenvolvimento da mucosite oral	23
FIGURA 3 - Imagem de paciente portador de HNSCC com OM grau 4.....	24
FIGURA 4 - Laserterapia para tratamento de OM utilizando aparelho de laser diodo GaAlAs e InGaAlPual	28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Geral.....	15
2.2 Específicos.....	15
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3.1 Neoplasias Epiteliais Malignas.....	16
3.2 Carcinoma de Cabeça e Pescoço (HNC).....	16
3.3 Tratamentos do HNC e seus efeitos colaterais.....	18
3.4 Tratamento de suporte em Oncologia: laser de Baixa potência (LLLT).....	25
3.5 Qualidade de Vida (QoL) na avaliação da saúde.....	28
3.5.1 Qualidade de vida e longevidade.....	299
3.5.2 Instrumento de avaliação da QoL: Whoqol.....	30
4 PRODUTOS CIENTÍFICOS.....	33
4.1 Produto 1: <i>Treatment of mucositis with combined of red and infrared low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, use of analgesics</i> , formatado segundo as normas para publicação do periódico Oral Oncology, JCR 4, Qualis A1, enviado.....	34
4.2 Produto 2: <i>Qualidade de vida e fatores associados em portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia</i> , formatado segundo as normas para publicação do periódico Cadernos de Saúde Pública, Qualis A2, enviado.....	60
CONCLUSÃO.....	80
REFERÊNCIAS.....	81
APÊNDICES.....	84
Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em pesquisa....	84
Apêndice B - Parecer consubstanciado do CEP.....	86
Apêndice C - Formulário Anamnese do paciente.....	88
Apêndice D - Ficha de acompanhamento do paciente.....	91
ANEXOS.....	94
Anexo A - Whoqol-bref versão em português.....	94

1 INTRODUÇÃO

O câncer compreende um grupo de aproximadamente 200 tipos de doenças, que se desenvolvem quando células de um tecido sadio se tornam anormais e passam a se reproduzir de forma desordenada e descontrolada, ao ponto de produzirem uma massa, que comprime, invade e destrói os tecidos adjacentes. Essa série de anormalidades ocorrem nos genes que controlam o crescimento e o comportamento celular e por isso, as alterações moleculares no câncer são objeto de intensas pesquisas médicas em todo o mundo (1).

Em cerca de 85-90% dos cânceres a causa ainda é desconhecida, assim a doença representa um grande desafio tanto para a saúde pública, quanto para a comunidade científica, pela sua magnitude, importância e relevância (1). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontou que a enfermidade ocupa o segundo lugar no *ranking* das causas de morte por adoecimento no Brasil (2).

Nas últimas décadas, grandes avanços foram notados no tratamento oncológico, incluindo a radioterapia (RT) que é um procedimento local e/ou regional, utilizado nos pacientes, na forma de monoterapia ou associada (neoadjuvante, concomitante ou adjuvante) com outros meios como cirurgia (SUR) e quimioterapia (CT), com objetivo de cura, remissão, profilaxia ou palição da doença (1, 3, 4).

Cerca de 60% dos indivíduos com câncer, em algum momento, poderão ser submetidos ao tratamento radioterápico, sendo essa a principal modalidade terapêutica para os portadores de câncer de cabeça e pescoço (HNC). Essa doença ocupa o quinto lugar no mundo, com uma incidência de 780.000 novos casos por ano. O principal tipo histológico é o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC), correspondendo a cerca de 90% dos casos. As áreas anatômicas mais acometidas são a cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe, cavidade nasal, seios paranasais, laringe e glândulas salivares (4-7).

A RT utiliza radiações ionizantes com capacidade energética para liberar elétrons na estrutura anatômica do corpo, causando a destruição de células do tumor. As fontes de energia utilizadas podem ser elétricas, liberando raios X e elétrons, ou radioativa, a partir de fontes de isótopo, como por exemplo pastilhas de cobalto, as quais geram raios gama (1, 2, 8).

Apesar dos recentes avanços na terapia, estudos apontam que quase todos os pacientes com tumores de cabeça e pescoço poderão apresentar complicações orofaciais, orofaríngeas e cervicais resultantes do tratamento radioterápico ou quimiorradioterápico e isso se relaciona com a morbidade e a mortalidade da doença. Atualmente, o índice de sobrevivência dos pacientes após cinco anos, permanece em torno de 40% (9, 10), tanto pela gravidade da doença e complicações do tratamento, quanto pelo diagnóstico tardio (1, 9, 10).

As complicações do HNC podem variar com o tipo e local do tumor, dose e intensidade do tratamento, bem como com as características individuais do paciente (10-13). Em sua maioria, apresentam relação com a morbidade e mortalidade significativas, com o maior custo dos cuidados em saúde, podendo ainda comprometer a adesão dos pacientes aos protocolos terapêuticos e impactar negativamente na qualidade de vida (QoL) do indivíduo (10).

As mucosites orais (OM) representam a principal complicação aguda nos pacientes portadores de câncer, especialmente do HNC quando submetidos à RT e à CT em alta dosagem (11-13). As OM são lesões na boca, bastante dolorosas e limitantes que nos últimos 5-10 anos, alcançaram uma prevalência de cerca de 90-97% dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço tratados com RT (12, 14).

Cerca de 50% desenvolvem a lesão grave (grau 3 ou 4), sendo importante enfatizar, que aproximadamente 9-19% das interrupções no tratamento oncológico devem-se à ocorrência de OM. Isso representa um potencial impacto na adesão à terapia do HNC, na qualidade de vida (QoL) dos pacientes e nos resultados clínicos esperados (12, 14). Estudos mostraram que as lesões de OM associam-se ainda a um aumento na morbidade e mortalidade e incremento nos custos dos serviços de saúde (13).

Embora seja a complicação aguda mais comum na terapia do HNC, e com alto potencial *dosilimitante* e deletério, atualmente, o tratamento da OM é ainda essencialmente paliativo (12, 13). Tantos prejuízos físicos, clínicos, psicológicos e econômicos advindos das OM radio induzidas têm despertado pesquisadores na busca do conhecimento aprofundado dessas lesões. Tanto do seu mecanismo de desenvolvimento, quanto de terapêuticas que possam ajudar no seu tratamento (8, 11, 12, 15-19).

Por isso, o gerenciamento da OM tem sido um desafio na oncoterapia do HNC, seja pela sua natureza biológica complexa, como pela falta de protocolo para tratamento eficiente padronizado (8, 12). Nos últimos anos, alguns pesquisadores têm centrado atenção sobre o uso do laser de baixa potência (LLLT) para tratar e prevenir as OM induzidas por RT e CT. Os resultados dos ensaios demonstraram efeitos benéficos da fotobiomodulação (PBM) com o LLLT na profilaxia e tratamento (11), apontando redução da dor e do grau das lesões (8, 11, 12, 20). Entretanto, os estudos que avaliaram o uso do LLLT na qualidade de vida (QoL) são ainda escassos.

A avaliação da QoL tem se tornado muito importante na determinação do impacto das doenças e das terapias, na perspectiva do paciente. Seu uso pode beneficiar os sujeitos, que passam a ter participação ativa na identificação das intervenções mais adequadas, conforme suas preferências e habilidades. No entanto, as evidências da avaliação da QoL e dos seus benefícios, no gerenciamento das terapias e controle dos efeitos adversos, ainda necessitam de estudos para embasar e fortalecer seu uso na prática clínica (21).

A QoL constitui-se de diferentes fatores que cada vez mais passam a ser considerados, diante do significado de saúde, que não é apenas ausência de doença. A expressão Qualidade de Vida foi definida por pesquisadores da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL) como sendo fator multidimensional que envolve a saúde física, psicológica, nível de independência, relações sociais, crenças pessoais e a relação do indivíduo com o meio ambiente (22).

Sendo assim, este estudo justificou-se na necessidade de analisar o uso do LLLT, em diferentes comprimentos de ondas, no tratamento das OM radioinduzidas, com vistas a conhecer seu impacto na prevalência, na gravidade dessas lesões tóxicas, no alívio da dor e ainda, na QoL dos pacientes portadores de HNC, com objetivo de relacionar evidências científicas para padronização do uso da PBM na prática clínica.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar o impacto do uso do LLLT, em diferentes comprimentos de ondas, nas OM radioinduzidas e na QoL dos portadores de HNC.

2.2 Específicos

- Avaliar o impacto do LLLT em diferentes comprimentos de ondas na gravidade das lesões de OM e no grau da dor relatada pelos pacientes;
- Analisar a QoL dos pacientes portadores de HNC e correlacionar com seus domínios físico, psicológico, social e ambiental;
- Comparar a QoL dos doentes com adultos e idosos não oncológicos para entender as facetas da QoL mais impactadas pelo HNC.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Neoplasias Epiteliais Malignas

O câncer compreende um grupo de aproximadamente 200 tipos de doenças, que se desenvolvem quando células de um tecido sadio se tornam anormais, e passam a se reproduzir de forma desordenada e descontrolada, ao ponto de produzirem uma massa, que comprime, invade e destrói os tecidos adjacentes. Essa série de anormalidades ocorrem nos genes que controlam o crescimento e o comportamento celular, e por isso, as alterações moleculares no câncer são objeto de intensas pesquisas médicas em todo o mundo (1).

Em cerca de 85-90% dos cânceres a causa ainda é desconhecida, assim a doença representa um grande desafio tanto para a saúde pública, quanto para a comunidade científica, pela sua magnitude, importância e relevância (1). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontou que a doença ocupa o segundo lugar no ranking das causas de morte por adoecimento no Brasil (2).

O impacto do câncer pode ser confirmado pelas estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Iarc (International Agency for Research on Cancer), da Organização Mundial da Saúde (OMS), que demonstraram a ocorrência de 14,1 milhões de novos casos e um total de 8,2 milhões de mortes, em todo o mundo, em 2012. Estima-se ainda, para 2030, um total de 21,4 milhões de novos casos e 13,2 milhões de mortes pelo câncer (23).

Os estudos relacionam que nos países em desenvolvimento, o aumento da doença pode associar-se às mudanças etárias e epidemiológicas da população, tais como o crescimento e envelhecimento, bem como a redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas. No Brasil, o INCA estimou para 2014 e 2015 uma ocorrência de cerca de 576 mil casos novos de câncer, ratificando também a magnitude da doença no país (23).

3.2 Carcinoma de Cabeça e Pescoço (HNC)

Dentre todos os tipos de câncer, o de cabeça e pescoço (HNC) ocupa o quinto lugar no mundo, apresentando uma incidência de 780.000 novos casos por ano. O principal tipo histológico é o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC), correspondendo a cerca de 90% dos casos. As áreas anatômicas mais acometidas pela doença são a cavidade oral,

orofaringe, hipofaringe, nasofaringe, cavidade nasal, seios paranasais, laringe e glândulas salivares (4-7).

O tabagismo e/ou etilismo foram descritos como os principais fatores de risco para a doença e estudos esclarecem efeito sinérgico entre o tabaco e o álcool. Pesquisas apontaram a presença do papiloma vírus humano (HPV), exposição excessiva ao sol, fatores hereditários e ainda, algumas alterações genéticas e epigenéticas como outros cofatores no desenvolvimento do HNC (2, 4-7, 20). Apesar dos recentes avanços no tratamento, o índice de sobrevivência dos pacientes após cinco anos, tem permanecido em torno 40% (4, 6, 7, 20, 24).

O TNM é um sistema de classificação bastante usado no HNC e tem por base a avaliação de três componentes: T - a extensão do tumor primário, N - a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais e M - a ausência ou presença de metástase à distância. A adição de números a estes três componentes indica a extensão da doença maligna: T0, T1, T2, T3, T4; N0, N1, N2, N3; M0, M1 (5, 7). Nesta 7ª edição de classificação TNM, a profundidade de invasão não estava incluída nos cânceres de células escamosas orais, sendo assim, recentemente a 8ª edição do Manual de Estágio do Joint Committee on Cancer (AJCC) alterou a classificação TNM com a introdução da avaliação da "profundidade de invasão" e "extensão extranodal" no HNC (25).

A 8ª edição buscou manter a extensão anatômica da doença como sua base, mas aplicou maior esforço para a transição de uma abordagem tradicional, populacional, para uma moderna, incorporando os marcadores biológicos / moleculares, personalizada e não apenas relevante como classificação para análises populacionais, mas igualmente poderosa na determinação da terapia individual. O termo "Grupos de estágios prognósticos" nessa edição funde os 2 conceitos (estágio anatômico e grupo prognóstico) em tabelas que são usadas para determinar o estágio da doença para cada câncer específico (26).

Estudo recente demonstrou que em relação à classificação anterior, a atual trouxe aumento na gradação da variável pT. Demonstrou relação entre o aumento de pT e a sobrevivência específica da doença, o que não era encontrado na versão anterior. Ressaltou-se uma melhora na discriminação das categorias T em relação a sobrevivência específica da doença e confirmação do impacto prognóstico da variável pN. Assim, o estágio T e a profundidade de

invasão aparecem como complementares preditores de sobrevivência da doença, e sua combinação resulta no novo sistema de estadiamento com um melhor prognóstico (25).

Segundo Tirelli, as mudanças relacionadas à profundidade da invasão foram incorporadas à categoria T e a extensão extranodal à categoria N. Assim, tumores inferiores a 2 cm de tamanho, e profundidade de invasão menor ou igual a 5 cm são agora classificados como pT1; tumores com menos de 2 cm de profundidade e invasão entre 5 e 10 mm, ou tumores entre 2 e 4 cm e uma profundidade de invasão de menos de 10 mm, são categorizados como pT2; e tumores que excedem 4 cm ou com uma profundidade de invasão de mais de 10 mm é classificada como pT3. Se houver extensão extranodal de menos de 3 cm de diâmetro em um único nó, os tumores são encenados como pN2a; e todos os outros casos de extensão extranodal são classificados como pN3b (25).

Embora estudos anteriores demonstraram que a espessura do tumor está relacionada ao risco de metástases no pescoço, o prognóstico do tumor e a profundidade de invasão tem se mostrado recentemente um preditor mais confiável. Já o papel da extensão extranodal no prognóstico está bem conhecido, pois esta relaciona-se ao risco aumentado de recorrência locorregional e metástases à distância (25).

A importância da profundidade de invasão e da extensão extranodal no sistema de teste de câncer da cavidade oral foi primeiro validado por uma análise retrospectiva de um grande banco de dados dos pacientes tratados na América do Norte e, mais recentemente, por Matos et al, que validaram externamente os resultados (25). Em conclusão, o estudo de Tirelli apresentou que a introdução de novas variáveis na 8ª edição do sistema de estadiamento AJCC melhora o desempenho prognóstico, preservando a simplicidade e aplicabilidade do sistema na prática clínica.

3.3 Tratamentos do HNC e seus efeitos colaterais

Nas últimas décadas, grandes avanços foram notados no tratamento do câncer, incluindo a radioterapia (RT) que é um procedimento local e/ou regional, utilizado nos pacientes oncológicos, na forma de monoterapia ou associada (neoadjuvante, concomitante ou adjuvante) com outros meios como cirurgia (SUR) e quimioterapia (CT), com objetivo de cura, remissão, profilaxia ou palição da doença (1-3).

Aproximadamente 60% dos indivíduos com câncer, em algum momento, poderão ser submetidos ao tratamento radioterápico. A RT utiliza radiações ionizantes com capacidade energética para liberar elétrons na estrutura anatômica do corpo, causando a destruição de células do tumor. As fontes de energia utilizadas podem ser elétricas, liberando raios X e elétrons, ou radioativa, a partir de fontes de isótopo, como por exemplo, pastilhas de cobalto, as quais geram raios gama (1, 2).

Caso a radiação utilizada seja de um aparelho como uma unidade de cobalto ou acelerador linear, nos quais a fonte dista de 60 a 100 cm do paciente, a forma de tratamento é conhecida como teleterapia. Já no método chamado de braquiterapia ou curieterapia, pequenas fontes de radiação são colocadas em contato direto com o tumor. Os principais tipos de aparelhos de teleterapia são: o aparelho de Raios X Superficial, Semi-Profundo ou de Ortovoltagem e o aparelho de Cobalto-60 que é usado como fonte de liberação de fótons sob forma de raios γ . A emissão de fótons de uma fonte radioativa ocorre de forma contínua, assim, mesmo quando a máquina se encontra desligada, deverá ser mantida numa blindagem (1).

Como consequência do decaimento radioativo, as fontes de alta atividade (centenas de GBq) dos aparelhos de cobalto-60 diminuem de intensidade na taxa de 1,1% ao mês. Depois de 5,27 anos, a exposição do paciente ao feixe demora o dobro do tempo para atingir a mesma dose. Por isso a fonte de cobalto-60 deve ser substituída pelo menos a cada 8 anos. Já os tratamentos com elétrons são mais adequados quando o órgão alvo é superficial, com estruturas radio sensíveis ao seu redor, como por exemplo, os linfonodos cervicais que têm a medula espinhal logo atrás e lesões infiltrativas de pele, por isso a RT é tão comum na terapia oncológica do HNC (1).

As mucosites orais (OM) são lesões bastante dolorosas e limitantes que surgem como complicação aguda nos pacientes portadores de câncer, especialmente o de cabeça e pescoço, quando submetidos à RT e à CT em alta dosagem (11, 12). O termo "mucosite" foi introduzido no fim da década 80 para descrever a inflamação da mucosa oral induzida por RT (observada em 80% dos pacientes), CT (em 40-80% dos pacientes) e em transplante de medula óssea (8).



Figura 1- Lesões de OM em pacientes portadores de HNSCC. Acervo próprio.

Nos últimos 5-10 anos, a prevalência da OM tem aumentado, alcançando cerca de 90-97% dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço tratados com RT, sendo que cerca de 50% destes desenvolvem a OM grave (grau 3 ou 4). Aproximadamente 9-19% das interrupções no tratamento oncológico devem-se à ocorrência da OM (12). Além do mais, 20% a 60% dos pacientes oncológicos com outros tipos de tumores também apresentam OM significativa (13).

Isso representa um potencial impacto na adesão à terapia do câncer, na qualidade de vida (QoL) do paciente e nos resultados clínicos esperados (12, 14). As áreas mais afetadas pela OM são o assoalho da boca, borda lateral e ventre da língua, mucosa jugal e palato mole (26). Atualmente, o tratamento é ainda essencialmente paliativo. Recentemente, fator de crescimento de queratinócitos foi aprovado pelos *EUA Food and Drug Administration* na prevenção de OM em pacientes hematológicos transplantados de medula óssea (12).

Outras terapias foram também descritas na literatura como a crioterapia, o uso do laser de baixa potência, antimicrobianos, anti-inflamatórios, vitaminas, citoprotetores, fator de crescimento de granulócitos e macrófagos, fator de crescimento de ceratinócitos e anestésicos locais que representam agentes profiláticos e/ou terapêuticos testados para a OM (10-13, 16, 17, 24, 27-33). No entanto, não existe ainda protocolo de tratamento eficiente padronizado para essas lesões radioinduzidas (8, 12).

A OM desenvolve-se a partir de complexo processo biológico cujos mecanismos biomoleculares não foram totalmente esclarecidos. Parece que a RT e a CT geram espécies reativas de oxigênio (ROS), que ativam vias de sinalização na submucosa e membrana epitelial (13). Supõe-se que o fator nuclear B seja importante mediador na liberação de citocinas e

mediadores de citocinas, moléculas de adesão celular, proteínas de fase aguda e genes de resposta ao estresse. O desfecho é a perda da renovação epitelial, apoptose, atrofia e formação das úlceras. O que é agravado pela colonização das bactérias orais (13).

O desenvolvimento da OM envolve desde danos diretos no epitélio oral durante a divisão celular, diminuição da contagem de células basais, fraqueza de modulação no sistema imunológico, intensificação dos processos inflamatórios e infecção oral pela microbiota bacteriana da boca (11). Estudos mostraram que inicialmente, ao nível celular, ocorrem alterações e apoptose nos fibroblastos e nas células do endotélio vascular que precedem os danos epiteliais visíveis. A diminuição na secreção de fatores de crescimento de queratinócitos (KGF) pode explicar a desregulação do crescimento epitelial da mucosa (10).

Além da diminuição da contagem celular, a inflamação causada em função da liberação precoce de citocinas e espécies reativas de oxigênio (ROS) parecem auxiliar na ulceração. Em consequência da inflamação, ocorre ativação dos fatores de transcrição que induzem a regulação de genes específicos (fator de necrose tumoral, IL-6 e IL-1) responsáveis pela apoptose e cascata de eventos que conduzem a ulceração epitelial. Geralmente ocorre infecção pela microbiota bacteriana bucal, mas estudos mais recentes mostraram que a colonização bacteriana não representa elemento central da OM (10, 26).

Por muito tempo a OM foi entendida como um evento mediado pelo epitélio, devido aos efeitos tóxicos não específicos na divisão celular durante a CRT. Supunha-se que somente a agressão direta da CRT no epitélio diminuía a capacidade de renovação celular, levando à morte das células, atrofia epitelial e à ulceração. Mas a OM não decorre de um processo tão simples e nem tampouco relacionado apenas ao epitélio (26).

Estudos mostraram alterações morfológicas no endotélio e no tecido conjuntivo que precedem àqueles epiteliais da mucosa oral irradiada, sugerindo que a agressão aos tecidos mais profundos ocorre anterior ao desenvolvimento da OM visível no epitélio. Segundo Sonis, a OM pode ser explicada em cinco estágios biológicos: iniciação, dano primário, sinal de amplificação, ulceração e cicatrização (34):

1. Iniciação: a agressão aos tecidos ocorre rapidamente com a CRT. A lesão no DNA ocorre diretamente nas células da camada basal do epitélio e da submucosa ou

indiretamente por espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas simultaneamente. Embora a mucosa mantenha sua integridade normal nesse estágio, a cascata de eventos na submucosa resultará na destruição da mucosa.

2. Dano primário: O DNA lesionado ativa vias de transduções para a transcrição de fatores como p53 e fator nuclear kapa-beta (NF- κ B) que conseqüentemente estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6. Essas proteínas agredem precocemente o tecido conjuntivo, o endotélio e reduz a oxigenação epitelial, culminando na morte das células basais do epitélio e com a injúria tecidual.
3. Sinal de amplificação: como consequência da ativação inicial dos fatores de transcrição, grande quantidade de proteínas biologicamente ativadas lotam a submucosa como as citocinas pró inflamatórias que não só agredem o tecido, mas proporcionam um *feedback* positivo para amplificar os danos iniciais causados pelas CRT.
4. Ulceração: Aproximadamente dez dias após a administração de CT ou acúmulo de doses de RT maior ou igual 30Gy, ocorre a desintegração e a ulceração do epitélio. A colonização das úlceras por bactérias, que habitam a cavidade oral estimula a produção de outras citocinas pró-inflamatórias. Na lesão ulcerosa pode haver fibrina e exsudato com bactérias, denominada pseudomembrana.
5. Cicatrização: A cicatrização espontânea ocorre em aproximadamente três semanas após o término da RT ou da CT. A migração do epitélio para margem da lesão ocorrerá em consequência aos sinais das células mesenquimais e da matriz extracelular, os quais determinarão a proliferação, migração e diferenciação celular.

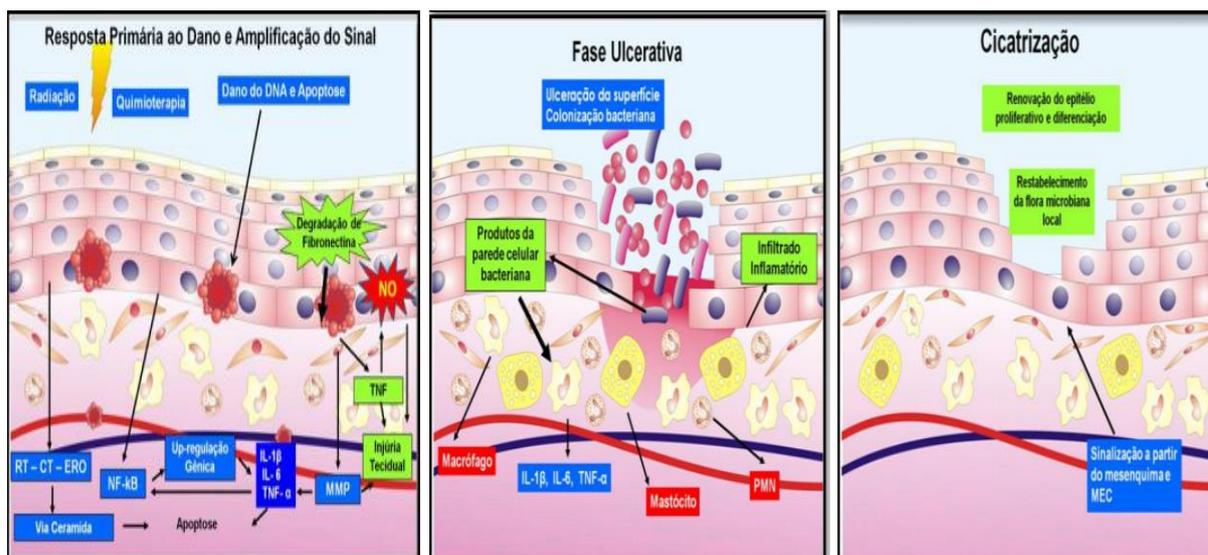


Figura 2- Fases do desenvolvimento da mucosite oral (A: fase de iniciação, resposta primária ao dano e amplificação do sinal; B: fase ulcerativa; C: cicatrização). RT: radioterapia; CT: quimioterapia; ERO: espécies reativas de oxigênio; NF- κ B: Fator nuclear Kappa Beta; TNF- α : Fator de necrose tumoral α ; IL: interleucinas; NO: óxido nítrico; COX2: cicloxigenases; PMN: polimorfonucleares; MEC: meio extracelular; MMP: metaloproteinasas; Moura (2012).

Clinicamente a OM pode aparecer como leve eritema e queimação, evoluindo com edema, inflamação, ulcerações dolorosas e formação de pseudomembranas (10, 26, 29). Os sintomas da OM causada por RT ou CT são semelhantes. A primeira manifestação caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma coloração esbranquiçada devido à ausência de descamação suficiente de queratina. Em seguida, com a perda dessa camada, ocorre a exposição de uma mucosa atrófica, edematosa, eritematosa e friável. E após surgem áreas ulceradas com a formação de membrana superficial fibrino-purulenta amarelada e removível (27).

Nas áreas centrais das lesões ulceradas podem aparecer necrose com presença ou não de sangramento. A dor, a queimação e o desconforto são intensos e geralmente agravam com a alimentação e a higiene oral. Histologicamente, ocorre diminuição na espessura do epitélio, com presença de descamação superficial e aumento da permeabilidade e a congestão vascular (27, 29).

As alterações inflamatórias podem induzir a vômitos, diarreia, distúrbios do sono, anorexia, desidratação, perda de peso/desnutrição e da QoL. Podem ser tão severas que limitam a ingestão oral, sendo necessário o uso de dieta enteral ou parenteral no paciente; tão dolorosas e debilitantes, que requirite o uso de analgesia potente com opioides. E, por fim, interferir

negativamente no tratamento ao ponto de causar a interrupção do protocolo de RT e CT (11, 14, 29).

Alguns fatores de riscos foram relacionados com a frequência e gravidade das lesões como: tipos de tumor, idade mais jovem, higiene/saúde bucal, renal e hepática, tipo e frequência do quimioterápico utilizado. Estudos relataram que a OM aparece mais precocemente após CT do que RT, sendo a maior gravidade encontrada entre a segunda e terceira semana após início da terapia oncológica (33). Esta fase foi descrita como a de maior dor e desconforto e geralmente requisitou o uso de opioides e alteração na consistência dos alimentos. A regressão gradual das lesões ocorreu de 2-3 semanas após o tratamento quimioterápico (10).

A OM é classificada segundo a WHO-NCI, CTC (World Health Organization-National Cancer Institute's, Common Toxicity Criteria) de acordo com a gravidade da lesão e capacidade de alimentação do paciente em grau 0, 1, 2, 3 e 4:

- Grau 0: sem mucosite;
- Grau 1: úlceras indolores, eritema ou inflamação leve na ausência de lesões;
- Grau 2: eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue se alimentar ou deglutir;
- Grau 3: eritema doloroso, edema ou úlceras necessitando de hidratação intravenosa;
- Grau 4: ulceração grave ou necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral ou intubação profilática.



Figura 3- Imagem de paciente portador de HNSCC com OM grau 4. Acervo próprio.

Os grandes prejuízos físicos, clínicos, psicológicos e econômicos advindos das OM radio induzidas cria a urgente necessidade do conhecimento aprofundado dessas lesões, bem como de terapêuticas que possam ajudar no seu tratamento (11, 12, 15, 16, 18, 28). O gerenciamento da OM tem sido um desafio na terapia oncológica no HNC, seja pela sua natureza biológica complexa quanto pela falta de protocolo eficiente padronizado e isso representa uma lacuna no conhecimento a ser preenchida por novas pesquisas (8, 12).

3.4 Tratamento de suporte em Oncologia: laser de Baixa potência (LLLT)

O uso do laser de baixa potência no comprimento de onda vermelho e infravermelho foi descrito em diferentes tratamentos a partir de 1960 e 70. Desde então, muitos estudos laboratoriais e clínicos foram desenvolvidos para avaliar seus efeitos benéficos em procedimentos dentários e médicos. Atualmente, seu uso no alívio da dor e cicatrização de feridas está difundido, por sua eficácia no controle da inflamação e aceleração da cicatrização de tecidos moles, pela indução da angiogênese e modulação celular (28).

No universo de modalidades terapêuticas na OM, a PBM com o LLLT tem se destacado como alternativa eficaz na prevenção e no tratamento das lesões, sendo um procedimento atraumático, de baixo custo e com bons resultados (13, 26). Nos últimos anos pesquisadores têm centrado atenção sobre o uso para tratar e prevenir a OM induzida por CT e RT. Resultados iniciais dos ensaios demonstraram efeitos benéficos na profilaxia e tratamento da OM (11) radio tóxica e apontaram para redução da dor e do grau das lesões (8, 11-13, 20, 27).

Esse tratamento paliativo tem se mostrado de grande valia tanto por reduzir a OM, atuar na diminuição da sintomatologia dolorosa e, conseqüentemente, na redução da administração de drogas analgésicas, quanto por melhorar o padrão da dieta, este último especialmente na associação do comprimento de onda vermelho com infravermelho (27).

Estudos *in vitro* avaliaram os efeitos da PBM com o LLLT em diferentes linhagens celulares, para quantificar a energia nos diferentes comprimentos de onda, a potência, os fotorreceptores inibidos e estimulados nessa modalidade terapêutica. No entanto, há ainda discordância sobre os benefícios ou efeitos adversos relacionados à PBM. Mas parece que os resultados do impacto estão fortemente relacionados às doses e frequência do uso. Daí emerge a necessidade de padronização do protocolo de tratamento (8, 13, 28).

Os estudos clínicos referentes ao uso do LLLT na prevenção e tratamento das OM induzidas pela CRT também demonstraram algum benefício na diminuição da gravidade da lesão e da dor oral (8, 13). A atividade do LLLT é explicada pela ativação da produção energética dos citocromos nas mitocôndrias celulares da mucosa oral. Seu mecanismo de ação no tecido baseia-se na promoção rápida da regeneração dos miofibroblastos que dão origem aos fibroblastos e aos fatores de crescimento que promovem a reparação tecidual e a proteção citotóxica das células (11, 12).

A atividade do LLLT pode ser explicada pelo efeito modulador de diversos processos metabólicos (bioquímicos e biofísicos), que ocorrem em função da conversão da energia luminosa liberada pelo laser em energia útil pela célula (27, 34). O LLLT em seu comprimento de onda vermelho provoca reações nas mitocôndrias celulares causando o incremento da produção de adenosina trifosfato (ATP) mitocondrial, do consumo de glicose celular e elevação dos teores de cálcio no interior da célula. Além disso, também aumenta significativamente a síntese de proteínas e DNA, melhora a interação das fibras de colágeno e enzimas específicas, aumenta a microcirculação local e auxilia o sistema linfático (27).

Mecanismos primários ocorrem pela ativação nos componentes da cadeia respiratória, que devido a fotoexcitação sofrem mudança no estado eletrônico. A redox libera óxido nítrico (ON) do centro catalítico do citocromo c oxidase, com formação de oxigênio singlete, aquecimento transitório local de cromóforos absorvedores e aumento subsequente da produção do ânion superóxido (geração de espécies reativas de oxigênio-ROS (26).

Após iniciada a foto estimulação dos receptores celulares, segue-se uma cascata de reações bioquímicas que independem da ativação luminosa, sendo percebida a transdução do sinal e cadeias de amplificação. As células de menor pH (redox) são mais sensíveis ao estímulo luminoso. A transdução e amplificação do sinal luminoso conduzem à essa cascata de reações que se relacionam às alterações na homeostase celular, aumento do metabolismo, síntese de colágeno em fibroblastos (26).

Estudos laboratoriais mostraram que o fibroblasto após irradiação com laser de 647 nm apresentou aumento no potencial da membrana mitocondrial, alcalinização celular e produção de ROS. A expressão gênica de fibroblastos humanos avaliada através da técnica de cDNA microarray, após laserterapia (628 nm) pode afetar 111 genes agrupados em dez categorias de

acordo com suas funções. Dessas dez categorias de genes, sete estão diretamente ou indiretamente envolvidas com a proliferação de fibroblastos, como o p38 MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno) e PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e indiretamente através da regulação de genes responsáveis pela migração e remodelação celular, síntese e reparo de DNA, canais de íons, potencial de membrana e metabolismo celular (26).

Por sua vez, a estimulação do PDGF aumenta a secreção do β -PDGFR (fator de crescimento das células endoteliais) o que se relaciona com o início do aumento da microcirculação no local da irradiação. Também genes relacionados com atividade antioxidante são ativados após a irradiação com laser de baixa potência, como a selenoproteína W e a proteína antioxidante 1 (ATX 1) (26).

Foi observada supressão de genes relacionados à apoptose ou à resposta ao estresse após a irradiação com o LLLT incluindo: heat shock 70 kDa protein 1 A, stress-induced phosphoprotein 1, caspase 6 e ativação da JAK binding protein. Quanto aos genes relacionados ao metabolismo: NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 2, Electron-transfer-flavoprotein, beta polypeptide, ATP synthase, H_h transporting, mitochondrial F0 complex, subunit d, esses sofreram ativação após a irradiação com LLLT. Também os genes ligados à síntese e reparo de DNA: N-methylpurine-DNA glycosylase, Adenine phosphoribosyltransferase, Nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X) -type motif 1 sofreram ativação à laserterapia (26).

O LLLT no fibroblasto estimula seu crescimento diretamente pela regulação da expressão de genes relacionados à proliferação celular ou indiretamente pela regulação daqueles relacionados à migração, remodelação celular, síntese e reparo de DNA, canais de íons, potencial de membrana e metabolismo celular, tudo isso contribui para cicatrização, aumento do colágeno, da microcirculação e supressão da apoptose (26).

A PBM pode também induzir um aumento da vascularização e reepitelização dos tecidos lesionados, diminuindo a inflamação e a dor local. Este efeito analgésico pode estar associado à uma diminuição das citocinas pro-inflamatórias, dos radicais livres do oxigênio e às alterações condutoras do impulso nervoso, da dor (8, 11, 20). Existem várias explicações para a redução da dor causada pelo LLLT, incluindo modulação do processo inflamatório, alteração da

excitação e condução nervosa periférica e estimulação da liberação de endorfinas endógenas e diminuição de prostaglandina séricas (13, 29).

No nervo periférico, a estimulação do LLLT causa alteração na hiperpolarização da membrana celular e aumenta a concentração de ATP, o que provavelmente contribuiria com a manutenção da estabilidade da membrana aumentando o limiar da dor (13). A ação do LLLT ocorre através da conversão fotoquímica absorvida pelos fotorreceptores celulares que distribuem esse efeito pelos tecidos vizinhos, agindo como biomodulador. Foi relatado que o LLLT promove o aumento na concentração de β -endorfina no líquido cefalorraquidiano e ativa a reparação tecidual. Sua capacidade de favorecer a proliferação de fibroblastos e a produção de fibras elásticas e colágenas, eleva a celularidade dos tecidos irradiados. Essa atividade promove a aceleração do tempo de mitose e o controle da inflamação, devido à incrementação da microcirculação. Tudo isso altera a pressão hidrostática capilar induzindo a reabsorção do edema e eliminação do acúmulo de catabólitos intermediários (27).



Figura 4- Laserterapia para tratamento de OM utilizando aparelho de laser diodo GaAlAs e InGaAlPual. Acervo próprio.

3.5 Qualidade de Vida (QoL) na avaliação da saúde

A qualidade de vida constitui-se de diferentes fatores que cada vez mais passam a ser considerados, diante do significado de saúde, que não é apenas ausência de doença. A expressão Qualidade de Vida (QoL) foi definida por pesquisadores da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL) como sendo um fator multidimensional que envolve a saúde física, psicológica,

nível de independência, relações sociais, crenças pessoais e a relação do indivíduo com o meio ambiente (22).

A princípio o conceito de QoL chamou atenção de cientistas sociais, filósofos e políticos, mas com a progressiva “desumanização da Medicina” e ciências afins, o tema passou a ser uma preocupação na área da saúde. Em seu conceito mais amplo a medida da QoL ultrapassa os parâmetros relacionados aos sintomas, mortalidade e expectativa de vida, podendo fornecer informações sobre aspectos pessoais, sociais, de incapacidade e bem-estar psicológico, incorporando o ponto de vista do sujeito, com foco mais na pessoa do que na doença (21).

E embora a avaliação da QoL possa ser bastante complexa, ela tem se destacado atualmente como indicador do impacto de alguns tratamentos em diversas enfermidades, sendo que sua melhoria nos pacientes tornou-se argumento válido na escolha e uso de uma determinada modalidade terapêutica (19). Entretanto, estudos voltados para a análise da QoL no paciente com HNC e para o impacto de terapias paliativas como o LLLT sobre ela ainda são escassos, o que estende o leque de pesquisa para essa avaliação (21).

O conhecimento da QoL pode beneficiar os sujeitos que passam a ter participação ativa na identificação das intervenções mais adequadas, conforme suas preferências e habilidades. Portanto, as evidências dos seus benefícios no gerenciamento das terapias e controle dos efeitos adversos devem ser mais exploradas para embasar e fortalecer seu uso na prática clínica (21).

3.5.1 Qualidade de vida e longevidade

O envelhecimento populacional, processo resultante das mudanças epidemiológicas nas taxas de mortalidade e fecundidade é um fenômeno evidente em todo o mundo, sendo que no Brasil, os idosos (pessoas com 60 anos ou mais) já representam 11,3% da população (21). Essas transformações etárias resultaram no aumento da prevalência das doenças não transmissíveis, em especial o câncer, e no decréscimo das grandes pandemias e doenças infecciosas. Atualmente a população adulta morre mais comumente em função das doenças cardiovasculares e das neoplasias (35, 36).

Por ser um processo individual, o envelhecimento acontece de forma peculiar em cada pessoa (12). Os estudos demonstraram mudanças no paradigma dos idosos sendo que vários fatores

contribuem para o envelhecimento saudável, incluindo saúde física e mental, apoio familiar, monitoramento clínico, integração social e independência financeira e diária. Sendo assim, tanto na senescência, como nas enfermidades comuns à terceira idade o conhecimento da QoL é de suma importância para orientar e antecipar ações capazes de impactarem no envelhecimento saudável bem como na melhoria da QoL de idosos doentes (11).

A medida da QoL relacionada à saúde está voltada para a capacidade de se viver sem doenças ou de se superar as dificuldades dos estados ou condições de morbidade. Ela contribui para a avaliação subjetiva de satisfação ou preocupação desde uma perspectiva individual, bem como os diferentes resultados a partir de intervenções terapêuticas utilizadas em determinada população (22).

A necessidade de se comparar a QoL de pacientes portadores de HNC com a QoL de adultos e idosos não oncológicos, nasce da lacuna do conhecimento sobre o impacto dessa doença na QoL dos portadores, que são em média acometidos pela enfermidade no final da fase adulta/início da terceira idade. Há que se diferenciar as alterações da doença com àquelas já evidenciadas pelo envelhecimento natural. Esse conhecimento poderá orientar a terapia e cuidados paliativos mais eficazes que auxiliem os pacientes no enfrentamento das incapacidades nos domínios da QoL mais comprometidos pela doença (11, 12).

3.5.2 Instrumento de avaliação da QoL: Whoqol

Muitos instrumentos têm sido desenvolvidos e utilizados para avaliação da QoL podendo ser genéricos ou específicos. Os genéricos analisam os aspectos da QoL e estado de saúde, podendo ser utilizados para pacientes com diversas doenças ou para àqueles com condições específicas de saúde e, ainda para outros sem nenhuma condição específica (consideradas pessoas “saudáveis”). Permitem também a comparação da QoL de portadores da mesma doença, de diferentes doenças, ou da população em geral (21).

Já os específicos podem detectar particularidades da QoL em determinadas doenças e em relação a efeitos de tratamentos, podendo fornecer informações de relevância para o manejo dos pacientes, mas podem apresentar dificuldade no processo de validação psicométrica, além de falha na habilidade para comparar a QoL em diferentes condições clínicas. Há fortes

argumentos em favor do uso de instrumentos genéricos em avaliações de QoL, embora medidas específicas possam ocasionalmente ser usadas como complementares (21).

Na avaliação da QoL a determinação do que é importante para o indivíduo e a adequação do instrumento para uso em diferentes culturas é de grande relevância. Por isso o Grupo de Qualidade de Vida da OMS desenvolveu um questionário de avaliação da QoL aplicável e válido para diversas culturas. Isto através de um projeto colaborativo de 15 centros, que resultou na elaboração do World Health Organization Quality of Life-100 (WHOQOL-100) (21, 37).

Mas por causa da necessidade de um instrumento mais curto e de rápida aplicação, desenvolveu-se o WHOQOL-bref, versão abreviada do WHOQOL-100, composta por 26 questões. Neste instrumento a primeira questão refere-se à QoL geral e a segunda à satisfação pessoal com a saúde. As demais 24 tratam dos domínios físico, psicológico, social e ambiental, sendo este um instrumento já amplamente utilizado na população portadora ou não de condições de saúde específicas, especialmente nos agravos e doenças crônicas (21).

Além do caráter transcultural, o WHOQOL valoriza a percepção individual, podendo ser utilizado para avaliar a QoL em diversos grupos e situações. A versão em português foi validada de acordo com a metodologia preconizada pelo Centro WHOQOL para o Brasil e apresentou características psicométricas satisfatórias (38).

As avaliações da efetividade e méritos relativos dos diferentes tratamentos, bem como a obtenção de informações sobre as áreas nas quais a pessoa é mais afetada são indicações do uso dos instrumentos WHOQOL, auxiliando o profissional da saúde na melhor escolha da atenção ao paciente (21, 38). Por isso esse instrumento foi selecionado para utilização na coleta de dados da pesquisa.

O instrumento WHOQOL-bref foi validado no Brasil por Fleck, em 2000 e apresentou bom desempenho psicométrico e praticidade de uso. A versão em português mostrou características satisfatórias de consistência interna, validade discriminante, validade de critério, validade concorrente e fidedignidade teste-reteste (38).

O WHOQOL-bref é uma versão abreviada do WHOQOL-100, composto por 26 perguntas, sendo duas primeiras sobre QoL geral e as outras 24 representantes dos seus domínios:

capacidade física, bem-estar psicológico, relações sociais e com o meio ambiente no qual o indivíduo está inserido (38).

No domínio físico avalia-se como o indivíduo lida com a dor e envolve ainda perguntas sobre a energia para atividades diárias, qualidade do sono, capacidade de mobilidade, dependência para uso de remédios/tratamento e capacidade para o trabalho. No psicológico envolve a capacidade de a pessoa lidar com sentimentos positivos e negativos, de aprender e pensar, aceitação da imagem corporal, autoestima e espiritualidade (21, 38).

O domínio social diz respeito como o sujeito lida com as relações pessoais, familiares, suporte social e atividade sexual. E o domínio ambiental trata como o paciente lida com sua segurança física, ambiente doméstico, recursos financeiros, lazer e transporte, como também satisfação com o acesso ao serviço de saúde. Cada domínio tem um resultado em porcentagem e quanto maior a porcentagem, maior será a QoL neste domínio (2, 12, 21, 39).

Cada domínio é composto por um número variado de questões, cujas pontuações das respostas variam de 1 a 5, em uma escala *likert*. Os escores finais de cada domínio são calculados através de uma sintaxe, resultando em escores finais numa escala de 4 a 20, comparáveis aos do WHOQOL-100, que podem ser transpostos para uma escala de 0 a 100 (21, 39) como foi feito nesse estudo.

4 PRODUTOS CIENTÍFICOS

4.1 Produto 1: *Treatment of mucositis with combined of red and infrared low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, use of analgesics*, formatado segundo as normas para publicação do periódico Oral Oncology, JCR 4, Qualis A1, enviado.

4.2 Produto 2: *Qualidade de vida e fatores associados em portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia*, formatado segundo as normas para publicação do periódico Cadernos de Saúde Pública, Qualis A2, enviado.

4.1 Produto 1: *Treatment of mucositis with combined of red and infrared low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, use of analgesics*, formatado segundo as normas para publicação do periódico Oral Oncology, JCR 4, Qualis A1, enviado.

Elsevier Editorial System(tm) for Oral
Oncology
Manuscript Draft

Manuscript Number: OO-D-17-1044

Title: Treatment of mucositis with combined of red and infrared low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, use of analgesics

Article Type: Original Research Article

Section/Category: Clinical

Keywords: LASER; LED; Phototherapy; Radiation; Cancer; Pain

Corresponding Author: Dr. Andre S Guimaraes, Ph.D.

Corresponding Author's Institution: Universidade Estadual de Montes Claros

First Author: Raquel Soares

Order of Authors: Raquel Soares; Lucyana Farias; Agna Menezes; Angeliny Tabosa; Carla Silva; Pablo Chagas; Laís Santiago; Alfredo de Paula; Sérgio Santos; Andre S Guimaraes, Ph.D.

Abstract: Background:

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most frequent oral malignant neoplasia. As consequence of OSCC treatment, Oral Mucositis (OM) is one of the most common adverse effects of OSCC treatment. Currently, there is no consent for OM treatment.

Objective:

The purpose of the current study was to test the combination of red and infrared Low-Level Laser Therapy (LLLT) for OM treatment. Methods:

Primary culture of human fibroblast was performed to identify LLLT dose. After laboratory tests, a clinical trial in parallel, single-blind, controlled with two arms was performed. The two arms were group 1: both 660 and 808 nm wavelength, (300J/cm², 9J of total energy, 100 mW, spot size 3mm²) and group 2 only 808 nm wavelength, (300J/cm², 9J of total energy, 100 mW, spot size 3mm²). Both treatments were performed twice a week.

Results:

The group 1 showed a reduction of the worse mucositis grade in comparison to the group 2. Group 1 also presented reduction of analgesics prescription. But, no significant differences between groups 1 and 2 were observed according to the pain scale. Conclusions:

In conclusion, the current study demonstrated a combination of red and infrared at a higher dose (300J/cm²) reduced both oral mucositis

grade and analgesics prescription. The effects of the combination of RT and LLLT is unclear and need more studies.

Cover letter

Cover Letter

December 06TH, 2017

Attention **Professor Dr Robert Ferris**
Editor-in-Chief *Oral Oncology*

Dear Dr. Ferris,

We have pleasure to submit for publication in the *Oral Oncology* the manuscript entitled “**Treatment of mucositis with combined of red and infrared low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, use of analgesics**” written by

Raquel Gusmão Soares.¹, Lucyana Conceição Farias¹, Agna Soares da Silva Menezes¹, Carla Silvana de Oliveira e Silva², Angeliny Tamiarana Lima Tabosa¹, Alfredo Maurício Batista de Paula¹, Pablo Vinicyus Ferreira Chagas¹, Laís Santiago⁴, Sérgio Henrique Sousa Santos³, and André Luiz Sena Guimarães^{1,4#}

¹Department of Dentistry, Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

² Department of Nursy, Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

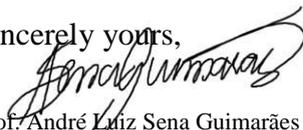
³Institute of Agricultural Sciences, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

⁴ Dilson Godinho Hospital, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

The present study aims to investigate was to test the combination of red and infrared Low-Level Laser Therapy (LLLT) for OM treatment. the current study demonstrated a combination of red and infrared at a higher dose (300J/cm²) reduced both oral mucositis grade and analgesics prescription.

Thank you for your attention.

Sincerely yours,



Prof. André Luiz Sena Guimarães
DDS, MS, Ph.D.

Universidade Estadual de Montes Claros, Hospital Universitário Clemente Faria
Laboratório de Pesquisa em Saúde
Av Cula Mangabeira , 562, Bairro Santo Expedito,
Montes Claros, MG Brazil, Zip Code 39401-001,
email:andreluizguimaraes@gmail.com

Oral Oncology **Author Form**

All manuscripts submitted to *Oral Oncology* must be accompanied by this form. Please scan the form and transmit it to the Editorial Office via EES with the manuscript.

Title of Manuscript:

Treatment of mucositis with combined of red and infrared low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, use of analgesics

Contribution

Author(s)

Study concepts: Raquel Gusmão Soares and André Luiz Sena Guimarães.

Study design: Lucyana Conceição Farias, Agna Soares da Silva Menezes, Carla Silvana de Oliveira e Silva, Angeliny Tamiarana Lima Tabosa, Alfredo Maurício Batista de Paula, Pablo Vinicyus Ferreira Chagas, Laís Santiago and Sérgio Henrique Sousa Santos,

Data acquisition: Pablo Vinicyus Ferreira Chagas, Agna Soares da Silva Menezes, Laís Santiago, Raquel Gusmão Soares and André Luiz Sena Guimarães.

Quality control of data and algorithms: Sérgio Henrique Sousa Santos, Alfredo Maurício Batista de Paula, Lucyana Conceição Farias and André Luiz Sena Guimarães

Data analysis and interpretation Raquel Gusmão Soares, Carla Silvana de Oliveira e Silva, Alfredo Maurício Batista de Paula, Pablo Vinicyus Ferreira Chagas, Laís Santiago and Sérgio Henrique Sousa Santos,

Statistical analysis: Angeliny Tamiarana Lima Tabosa, Raquel Gusmão Soares and André Luiz Sena Guimarães

Manuscript editing: Lucyana Conceição Farias, , Carla Silvana de Oliveira e Silva, Alfredo Maurício Batista de Paula, and Sérgio Henrique Sousa Santos

Manuscript review: Lucyana Conceição Farias and André Luiz Sena Guimarães

Ethical Approval for Research: Yes

External Funding: Yes

Source of Funding: This study was supported by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and Hospital Dilson Godinho, Montes Claros, MG Brazil.

Name of Principal Investigator: Guimaraes AL

(If funded, please include a statement as to the role of the study sponsor at end of manuscript under a heading 'Role of the Funding Source')

Possible Conflict of Interest: No /

(Please ensure that a 'Conflict of Interest' statement is included in your manuscript)

Number of Tables: ...3.....

Number of Figures: ...1

Name and Title of Corresponding Author: André Luiz Sena Guimarães

Address: Universidade Estadual de Montes Claros. Hospital Universitário Clemente Faria. Laboratório de Pesquisa em Saúde, 562 Av. Cula Mangabeira Santo Expedito

Postcode and country: 39401-001

Tel No: 55 38 9 8831 3705

Fax No: 55 38 9 8831 3705

Email: andreluizguimaraes@gmail.com



“I confirm that all the authors have made a significant contribution to this manuscript, have seen and approved the final manuscript, and have agreed to its submission to the *Oral Oncology*”.

Signed (corresponding author):

Date: December 06, 2017

Highlights (for review)*Highlights**

LLLT with red and infrared wavelengths stimulate fibroblasts

LLLT with red and infrared wavelengths reduced analgesic prescription LLLT

with red and infrared wavelengths reduced mucositis in OSCC patients

Treatment of mucositis with combined of red and infrared low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, use of analgesics

Raquel Gusmão Soares.¹, Lucyana Conceição Farias¹, Agna Soares da Silva Menezes¹, Carla Silvana de Oliveira e Silva², Angeliny Tamiarana Lima Tabosa¹, Alfredo Maurício Batista de Paula¹, Pablo Vinicyus Ferreira Chagas¹, Laís Santiago⁴, Sérgio Henrique Sousa Santos³, and André Luiz Sena Guimarães^{1,4#}

¹Department of Dentistry, Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

² ¹Department of Nursy, Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

³Institute of Agricultural Sciences, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

⁴Dilson Godinho Hospital, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author:

André Luiz Sena Guimarães Universidade Estadual de Montes Claros. Hospital Universitário Clemente Faria. Laboratório de Pesquisa em Saúde, 562 Av. Cula Mangabeira Santo Expedito. Montes Claros, MG. Brazil Zip code: 39401-001 E-mail: andreluizguimaraes@gmail.com

Acknowledgements

This study was supported by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Dr. Guimarães, Dr. Dr. Santos and Dr. de Paula are research fellows of the CNPq. Dr Farias is research fellow of FAPEMIG.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest: The authors deny any conflicts of interest related to this study.

*Conflict of Interest Statement

Acknowledgements

This study was supported by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Dr. Guimarães, Dr. Dr. Santos and Dr. de Paula are research fellows of the CNPq. Dr Farias is research fellow of FAPEMIG.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest: The authors deny any conflicts of interest related to this study.

Ethical approval process number CAAE 48215415.0.0000.5146

Brazilian Clinical Trial registration: UTN: U1111-1177-9023/ 67hjm

Abstract

Background:

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most frequent oral malignant neoplasia. As consequence of OSCC treatment, Oral Mucositis (OM) is one of the most common adverse effects of OSCC treatment. Currently, there is no consent for OM treatment.

Objective:

The purpose of the current study was to test the combination of red and infrared Low-Level Laser Therapy (LLLT) for OM treatment.

Methods:

Primary culture of human fibroblast was performed to identify LLLT dose. After laboratory tests, a clinical trial in parallel, single-blind, controlled with two arms was performed. The two arms were group 1: both 660 and 808 nm wavelength, ($300\text{J}/\text{cm}^2$, 9J of total energy, 100 mW, spot size 3mm^2) and group 2 only 808 nm wavelength, ($300\text{J}/\text{cm}^2$, 9J of total energy, 100 mW, spot size 3mm^2). Both treatments were performed twice a week.

Results:

The group 1 showed a reduction of the worse mucositis grade in comparison to the group 2. Group 1 also presented reduction of analgesics prescription. But, no significant differences between groups 1 and 2 were observed according to the pain scale.

Conclusions:

In conclusion, the current study demonstrated a combination of red and infrared at a higher dose ($300\text{J}/\text{cm}^2$) reduced both oral mucositis grade and analgesics prescription. The effects of the combination of RT and LLLT is unclear and need more studies.

Keywords: LASER, LED, Phototherapy, Radiation, Cancer, Pain

Introduction

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common type of oral malignant neoplasia [1, 2]. OSCC treatment is associated with dysfunction and distortions of head and neck structures [3, 4]. Moreover, OSCC treatment also causes oral mucositis (OM) [5]. OM is graded into four categories according to the World Health Organization (WHO) [6]. Head and Neck radiation therapy (RT) is responsible for worse mucositis (grade 3 and 4) in 50% of patients [6]. The main consequences of OM are a pain, eating and swallowing disorders, gastrointestinal distress [5, 6].

There is a vast number of suggested treatment for OM including oral cryotherapy [7], the use of recombinant human keratinocyte growth factor-1 [8], nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) [9], opioids [10] and Low-Level Laser Therapy (LLLT) [11]. Despite different treatment options, OM still a frequent complication in Head and neck cancer treatment [12]. Differences in parameters, such as wavelength and dose are responsible for a plethora results regarding LLLT in OM treatment in the literature [13]. LLLT have different effects in OM treatment according to the wavelength [13]. According to wavelength, LLLT acts differently in the cells [14]. For example, red and infrared light energy induce photon absorption, but both wavebands have different primary targets and photoreactions in target cells [14, 15]. The red light is mainly absorbed by cytochrome c oxidase while infrared is incorporated in the plasmatic membrane by a photophysical reaction in the cell membrane [13-15]. It was demonstrated that LLLT at three times superior dose reduced pain and prevent OM [11]. Interesting enough LLLT with a dose of 2.5 J/cm^2 of 660 nm did not prevent OM, but LLLT reduced RT interruptions [16]. The benefit of combine different wavelengths was demonstrated before [17, 18]. However, most of the guidelines and systematic reviews only focus on LLLT with red wavelength [10, 19, 20]. In recent meta-analyses, no data of 808 nm LLLT were observed [20]. The absence of infrared studies in guidelines might be probably because the first studies with 808 nm wavelength used the unfocused High-level source to generate infrared LLLT [17]. The current study aims to test protocol combining red and infrared LLLT to reduce pain in patients with oral mucositis.

Patients and methods

Dose Establishment:

For the dose establishment, primary culture assay was performed in triplicate as described before [21]. Briefly, primary fibroblasts cells were isolated and cultured in Dulbecco's modified Eagles medium (DMEM/ F12, GIBCO, Billings, MT, USA). The medium was supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS, GIBCO, Billings, MT, USA), 400 ng/mL hydrocortisone, and 1% antibiotic solution (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). The cells were maintained at 37 °C in a humidified atmosphere of 5 % CO₂.

The primary fibroblasts were stimulated with an Laser equipment (GaA1As e InGaAlPual diode LASER, LASERduo – MMOptics®, MMOptics Ltda., São Carlos, São Paulo, Brazil) to compare two conditions 300 J/cm² (90s, 9J of total energy, 100 mW, spot size 3mm²) and 3 J/cm² (9s, 0.9J of total energy, 100 mW, spot size 3mm²). The treatment was divided in seven conditions, which included the control not submitted to laser irradiation, cell irradiation with a dose of 3 J/cm² in red wavelength (660nm), cell irradiation with a dose of 3 J/cm² in infrared wavelength (808nm), cell irradiation with a dose of 3 J/cm² in a combined wavelength (red and infrared), cell irradiation with a dose of 300 J/cm² in red wavelength (660nm), cell irradiation with a dose of 300 J/cm² in infrared wavelength (808nm) and cell irradiation with combined wavelength (red and infrared) in a dose of 300 J/cm². The irradiation sessions were in continuous mode with a power of 100 mW and were carried out in partial darkness, without influence from others light sources. The irradiation effect on fibroblasts proliferation was evaluated after 48 hours of treatment.

Cell proliferation activity is directly correlated with the presence of viable, well-organized nucleus within the cells. Fibroblasts (2x10⁴) were plated in wells of a twelve-well plate To evaluate the effects of the treatment on cells number. After two days incubation, the cells were then rinsed with sterile PBS followed by fixing them with ethanol 70% for 30 minutes. The cells were stained using the Masson's trichrome staining for 40 minutes. The cells were observed under a bright light microscope FSX100 (Olympus, Center Valley, PA, USA) and the ImageJ software was used for quantifying.

Study Design:

The current study is parallel, single-blind, controlled with two arms clinical trial. The number of patients was calculated according to the use of analgesics to OM. The considered values for sample calculation were (alpha 0.05, beta 0.1 and study power 0.9) [22]. A total of 42 patients, between October 2015 and December 2016, met the criteria for participation in the study. All patients signed the informed consent. Ethical approval for this study was obtained from the relevant Institutional Review Board (48215415.0.0000.5146). The study was also registered in National Clinical trials (UTN: U1111-1177-9023/ 67hjmn). The consecutive sampling [23] randomization was adopted. Patients 1 to 20 were included in group 1 (red and infrared LASER) and the numbers 21 to 42

composed group 2 (only red LASER). Group 1 consisted of 20 patients (16 males and 4 females), age-range between 35 and 82 years (mean 58.5 SD 12.44). The distribution according to anatomical site presented 17 lesions located in the oral cavity and 3 in the oropharynx. According to the proposed treatment, all patients were submitted to RT, and 16 patients were submitted to chemotherapy. Group 2 was composed of 22 patients (20 males and 2 females), age-range between 42 and 86 years (mean 61.2 SD 10.96). About tumor location, 18 were located in the oral cavity, 1 in the oropharynx and 1 in Hypopharynx. According to the proposed treatment, all patients were submitted to RT, and 13 patients were submitted to chemotherapy. As inclusion criteria patients with confirmed diagnose of Squamous Cell Carcinoma in the oral cavity, oropharynx or Hypopharynx. Patients treated with RT exclusively with RT or associated with chemotherapy were enrolled in the study. Both 2D or 3D RT were accepted for the current study. Patients who have previously been submitted to RT in the head and neck or patients who did not agree to participate in the study were excluded.

Oral mucositis grading and pain evaluation

Patients were evaluated twice a week, and mucositis was graded according to the World Health Organization (WHO).[5, 6].

The oral pain was evaluated subjectively according to a visual analog scale (VAS), in which “0” is the absence of pain and “10” is a maximum pain. The patients were instructed to attribute a score to their degree of pain in oral mucositis as performed before [11]. Additionally, research in medical charts was also conducted to check if patients were in use of the drug for pain relief. Neither patients or medicals known about the groups.

Mucositis treatment:

All groups were treated with the same instrument (GaAlAs e InGaAlPual diode LASER, LASERduo – MMOptics[®], MMOptics Ltda., São Carlos, São Paulo, Brazil) and the same professional. The treatment of mucositis per point was to Group 1: both 660 and 808 nm wavelength, 9J of total energy, 100 mW, spot size 3mm² the total dose delivered to oral mucosa was 300J/cm² twice a week. Mucositis lesions of Group 2 were treated only with 660 nm wavelength, 9J of total energy, 100 mW, spot size 3mm² the total dose delivered to oral mucosa was 300J/cm² twice a week. Both groups were treated with Tuesdays and Thursdays. All patients have received instructions for oral care during radiation therapy.

Statistical analysis

Kolmogorov Smirnov and the Shapiro-Wilk Tests were carried out to evaluate data distribution. After the definition of the data distribution, an appropriate test was conducted. These analyses revealed that the data were non-parametrically distributed; therefore, the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were performed. Chi-square and Fisher's exact frequency tests were applied for the statistical analysis of differences between groups 1 and 2 results. All statistical

analyses were performed with PASW[®] v 18.0 for Windows[®]. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$.

Results

The comparison between doses dose of 3 and 300 J/cm² was performed in primary human fibroblast culture. The dose 300 J/cm² (90s, 9J of total energy, 100 mW, spot size 3mm²) increased the number of fibroblast in isolated or in a combination of wavelength (red + infrared). While 3 J/cm² (9s, 0.9J of total energy, 100 mW, spot size 3mm²) presented a significant increase in number only in 808 nm wavelength (Figure1).

No differences between groups were observed according to sex, anatomical site, TNM staging, type of treatment and RT dose (Table 1). The evaluation of oral mucositis was performed twice a week, and the worse grade during the whole treatment was recorded to score oral mucositis. There were 6 (14.28%) of patients did not present clinical mucositis, 3 patients for each group (Table 2). The group 1 showed a reduction of the worse mucositis grade in comparison to the group 2 (Table 2). Grade 2 mucositis was the most common grade, committing 26 patients (61.90%) in both groups. It is important to highlight the in group 1 only 8 (40%) while in group 2 18 (81.81%) of patients presented grade 2 mucositis. On the other hand, the combination of red and infrared LLLT increased the number of patients that developed grade 1 mucositis (Table 2).

No significant differences between groups 1 and 2 were observed according to pain scale (Figure 1). However, the combination of red and infrared LLLT reduced the prescription of the analgesics drugs (Table 3).

Discussion

OM is one of the most important complications to the OSCC treatment [5, 6]. OM is associated with important symptoms such as dysgeusia, dysphagia, and pain [24]. Moreover, OM could cause RT interruption and consequently interfere with RT fraction regimen [25]. Decrease local control rate, and reduced survival is the worse consequence of discontinuation or increased overall duration of RT [26, 27]. LLLT is an important alternative to OM treatment [11, 16, 18, 19]. There are a vast number of LLLT protocols to treat OM [20]. But little studies combine two LLLT wavelengths [17]. Moreover, there are no precise highly reproducible and predictable protocols to repair wounds [28]. Evidence suggests that red and infrared combination at the same dose (20 J/cm^2) bring best results in clinical and histological in the recovery of wounds [29]. Also, it was demonstrated that infrared and red LLLT collaborates to tissue repair and pain control [28, 30, 31]. Considering evidence related to the benefits in a combination of red and infrared LLLT in the current study a new LLLT protocol specifically for OM treatment was proposed. But it is important to highlight that wavelength, energy, energy density, original power, power density, and frequency are all necessary parameters need to be adjusted to replicate a successful treatment [32].

In the current study, a preclinical research was performed to establish and adjust the LLLT parameters. The preclinical analyses demonstrated that total energy of 9J of both 660 and 808 nm wavelength (100 mW , spot size 3mm^2 and dose 300J/cm^2) for point stimulate tissue repair. Additionally, the preclinical study also confirmed that LLLT promotes fibroblast proliferation [33]. Based on preclinical data it was tested in control samples the dose safety and efficiency. Group 1 (both 660 and 808 nm wavelength, 9J of total energy, 100 mW , spot size 3mm^2 the total dose delivered to oral mucosa was 300J/cm^2 twice a week) presented reduction of OM worse grade and analgesics prescription in comparison to Group 2 (660 nm wavelength, 9J of total energy, 100 mW , spot size 3mm^2 the total dose delivered to oral mucosa was 300J/cm^2 twice a week).

The current protocol is two times higher than a previous recommendation by previous recommendation [34]. Another critical difference between the current protocol is the number of sections, only twice a week. It is essential to highlight that the weekday selection (Tuesdays and Thursdays) is crucial. The rationale for the current protocol was based on the fact that most OSCC patients are weekly treated with RT [35]. Additionally, LLLT induces fibroblast proliferation in 24 hours but, after irradiation, the fibroblast proliferation decreased in an energy-dependent manner after 48 and 72 hours after irradiation [36]. So, Tuesdays and Thursdays are the only consecutive days with two RT sections.

In the current study combination of LLLT wavelengths reduced OM worse grade. The *in vitro* experiments suggested that for combination wavelengths higher dose is more efficient for fibroblasts proliferation. Even with exciting results presented in the current study, there are difficulties in optimizing wound healing in irradiated OSCC patients because some knowledge falls [37].

Specifically, the effects of the combination of RT and LLLT is unclear. Additionally, new RT techniques in oral mucosa are described and needs investigation [38]. Taken the facts together, the preclinical and clinical data of the current study corroborates that the combination of red and infrared wavelengths at a higher dose ($300\text{J}/\text{cm}^2$) reduced OM grade in comparison to the use of only red and infrared wavelengths ($3\text{J}/\text{cm}^2$) or the exclusive use of red wavelength.

In the current study, the combination of red and infrared at higher dose ($300\text{J}/\text{cm}^2$) reduced analgesics prescription. It is important to highlight that doctors and patients were blinded about LLLT. On the other hand, wavelength combination in LLLT did not present a VAS reduction. The treatment decision is based on patients' signals and symptoms while VAS only focusses in patients' perception [39]. The presence of pain in cancer patients, specific in OSCC, during treatment, needs attention [40] even considering the recent technological benefits [41]. Infrared LLLT acts in the cell membrane thereby changing essential transport mechanisms such as the sodium-potassium pump [14, 15], and consequently reduce pain [42].

In conclusion, the current study demonstrated a combination of red and infrared at a higher dose ($300\text{J}/\text{cm}^2$) reduced both oral mucositis grade and analgesics prescription. The effects of the combination of RT and LLLT is unclear and need more studies.

References:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2015;136:E359-86.
- [2] Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncology*. 2009;45:309-16.
- [3] Stelzle F, Knipfer C, Schuster M, Bocklet T, Noth E, Adler W, et al. Factors influencing relative speech intelligibility in patients with oral squamous cell carcinoma: a prospective study using automatic, computer-based speech analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2013;42:1377-84.
- [4] Speksnijder CM, van der Glas HW, van der Bilt A, van Es RJ, van der Rijt E, Koole R. Oral function after oncological intervention in the oral cavity: a retrospective study. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2010;68:1231-7.
- [5] Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers in oncology*. 2017;7:89.
- [6] Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100:1995-2025.
- [7] Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015:CD011552.
- [8] von Bultzingslowen I, Brennan MT, Spijkervet FK, Logan R, Stringer A, Raber-Durlacher JE, et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2006;14:519-27.
- [9] Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, Jaiswal I, Nanda SS, Gupta P, et al. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017;25:1439-43.
- [10] Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J, Committee EG. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v139-51.
- [11] 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 oncology*. 2011;47:1176-81.
- [12] Elad S, Zadik Y. Chronic oral mucositis after radiotherapy to the head and neck: a new insight. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24:4825-30.
- [13] Calderhead RG, Vasily DB. Low Level Light Therapy with Light-Emitting Diodes for the Aging Face. *Clinics in plastic surgery*. 2016;43:541-50.

- [14] Kim WS, Calderhead RG. Is light-emitting diode phototherapy (LED-LLLT) really effective? *Laser therapy*. 2011;20:205-15.
- [15] Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology*. 1999;49:1-17.
- [16] Gouvea 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82:270-5.
- [17] Simoes A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sa PH, Cristofaro 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 in surgery and medicine*. 2009;41:264-70.
- [18] Campos L, Simoes A, Sa PH, Eduardo Cde P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomedicine and laser surgery*. 2009;27:371-4.
- [19] Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21:333-41.
- [20] Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011;19:1069-77.
- [21] Zhou Y, Fan W, Xiao Y. The effect of hypoxia on the stemness and differentiation capacity of PDLC and DPC. *BioMed research international*. 2014;2014:890675.
- [22] Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. Boston: Brooks/Cole, Cengage Learning; 2011.
- [23] Martinez-Mesa J, Gonzalez-Chica DA, Duquia RP, Bonamigo RR, Bastos JL. Sampling: how to select participants in my research study? *Anais brasileiros de dermatologia*. 2016;91:326-30.
- [24] Rieger JM, Zalmanowitz JG, Wolfaardt JF. Functional outcomes after organ preservation treatment in head and neck cancer: a critical review of the literature. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;35:581-7.
- [25] Biswal BM. Current trends in the management of oral mucositis related to cancer treatment. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2008;15:4-13.
- [26] Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, Coia L, Mohiuddin M, Fu KK, et al. Interruptions adversely affect local control and survival with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of the upper respiratory and digestive tracts. New evidence for accelerated proliferation from Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8313. *Cancer*. 1992;69:2744-8.
- [27] Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, Fitzgerald TJ, Trotti A, Bernier J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28:2996-3001.

- [28] Lima FJ, Barbosa FT, de Sousa-Rodrigues CF. Use alone or in Combination of Red and Infrared Laser in Skin Wounds. *Journal of lasers in medical sciences*. 2014;5:51-7.
- [29] Mendez TM, Pinheiro AL, Pacheco MT, Nascimento PM, Ramalho LM. Dose and wavelength of laser light have influence on the repair of cutaneous wounds. *Journal of clinical laser medicine & surgery*. 2004;22:19-25.
- [30] Enwemeka CS, Parker JC, Dowdy DS, Harkness EE, Sanford LE, Woodruff LD. The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. *Photomedicine and laser surgery*. 2004;22:323-9.
- [31] Woodruff LD, Bounkeo JM, Brannon WM, Dawes KS, Barham CD, Waddell DL, et al. The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature. *Photomedicine and laser surgery*. 2004;22:241-7.
- [32] Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24:2781-92.
- [33] Schartinger VH, Galvan O, Riechelmann H, Dudas J. Differential responses of fibroblasts, non-neoplastic epithelial cells, and oral carcinoma cells to low-level laser therapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012;20:523-9.
- [34] Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24:2793-805.
- [35] Yeo R, Campbell T, Fairchild A. Is Weekend Radiation Therapy Always Justified? *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2012;43:38-42.
- [36] Kreisler M, Christoffers AB, Al-Haj H, Willershausen B, d'Hoedt B. Low level 809-nm diode laser-induced in vitro stimulation of the proliferation of human gingival fibroblasts. *Lasers in surgery and medicine*. 2002;30:365-9.
- [37] Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner HG. Wound healing after radiation therapy: review of the literature. *Radiation oncology*. 2012;7:162.
- [38] Sanguineti G, Endres EJ, Gunn BG, Parker B. Is there a "mucosa-sparing" benefit of IMRT for head-and-neck cancer? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;66:931-8.
- [39] Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in nursing & health*. 1990;13:227-36.
- [40] Schaller A, Dragioti E, Liedberg GM, Larsson B. Quality of life during early radiotherapy in patients with head and neck cancer and pain. *Journal of pain research*. 2017;10:1697-704.
- [41] Wan Leung S, Lee TF, Chien CY, Chao PJ, Tsai WL, Fang FM. Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. *BMC cancer*. 2011;11:128.
- [42] Lopatina EV, Yachnev IL, Penniyaynen VA, Plakhova VB, Podzorova SA, Shelykh TN, et al. Modulation of signal-transducing function of neuronal

membrane Na⁺,K⁺-ATPase by endogenous ouabain and low-power infrared radiation leads to pain relief. *Medicinal chemistry*. 2012;8:33-9.

Table 1-Comparison of Clinical Characteristics between Groups 1 and 2

In bold, significant p values. Abbreviations RT Radiation Therapy, CT Chemotherapy, and SUR Surgery. No differences in clinical features between groups 1 and 2 were observed.

Table 2-Comparison of Oral Mucositis grade between Groups 1 and 2

In bold, significant p values. The group 1 showed a reduction of the worse mucositis grade in comparison to the group 2.

Table 3-Comparison of pain symptoms between Groups 1 and 2

In bold, significant p values. Group 1 significantly reduced analgesics prescription about Group2. No differences between groups 1 and 2 were observed in in Visual Analog Scale for Pain (VAS).

Figure 1-Comparison LLLT in fibroblasts

Lines represent significant p values Scales represents 70 μm . Abbreviations (R) red 660 nm and (IR) 808 nm wavelength. The dose 300 J/cm^2 increased the number of fibroblast in isolated or in a combination of wavelength.

Table 1

Table 1-Comparison of Clinical Characteristics between Groups 1 and 2

Treatment	Group 1		Group 2		<i>p</i> Value
	N	%	N	%	
RT	2	66,70%	1	33,30%	
RT+CT	12	50,00%	12	50,00%	
RT+CT+SUR	4	80,00%	1	20,00%	
RT+SUR	2	20,00%	8	80,00%	0.130
Chemotherapy scheme					
Cisplatin	12	52,17%	11	47,83%	
Cisplatin and Fluorouracil	3	60,00%	2	40,00%	
Cisplatin and Gemzar	1	100,00%	0	0,00%	0.380
Radiation Therapy Dose					
Igual of less than 64 Gy	7	70,00%	3	30,00%	
More than 64 Gy	13	40,60%	19	59,40%	0.104
Primary tumor (T)					
T1	1	33,30%	2	66,70%	
T2	6	46,20%	7	53,80%	
T3	4	57,10%	3	42,90%	
T4	8	44,40%	10	55,60%	
TX	0	0,00%	0	0,00%	0.906
Regional lymph nodes (N)					
N0	4	57,10%	3	42,90%	
N1	5	41,70%	7	58,30%	
N2	6	42,90%	8	57,10%	
N3	4	57,10%	3	42,90%	
NX	1	50,00%	1	50,00%	0.728
Distant metastasis (M)					
N0	4	50,00%	4	50,00%	
N1	1	33,34%	2	66,66%	
NX	15	48,38%	16	52,62%	0.712
Anatomical Site					
Oral cavity	18	48,60%	19	51,40%	
Oropharynx	1	25,00%	3	75,00%	
Hypopharynx	1	100,00%	0	0,00%	0.380
Sex					
Male	16	44,40%	20	55,60%	
Female	4	66,70%	2	33,30%	0.286
Age (years)					
Range	35-82		42-86		
Mean (SD)	58.05	(12.44)	61.82	(10.96)	0.801

In bold, significant p values. Abbreviations RT Radiation Therapy, CT Chemotherapy, and SUR Surgery. No differences in clinical features between groups 1 and 2 were observed.

Table 2

Table 2-Comparison of Oral Mucositis grade between Groups 1 and 2

Mucositis Grade	N	Group 1		Group 2		p Value
		%	N	%	N	
0	3	50,00%	3	50,00%		
1	5	100,00%	0	0,00%		
2	8	30,80%	18	69,20%		
3	3	75,00%	1	25,00%		
4	1	100,00%	0	0,00%	0.029*	
Mucositis Grade						
1	5	100,00%	0	0,00%		
2,3,4	12	38,70%	19	61,30%	0.016*	

In bold significant p values

The group 1 showed a reduction of the worse mucositis grade in comparison to the group 2.

Table 3

Table 3-Comparison of pain symptoms between Groups 1 and 2

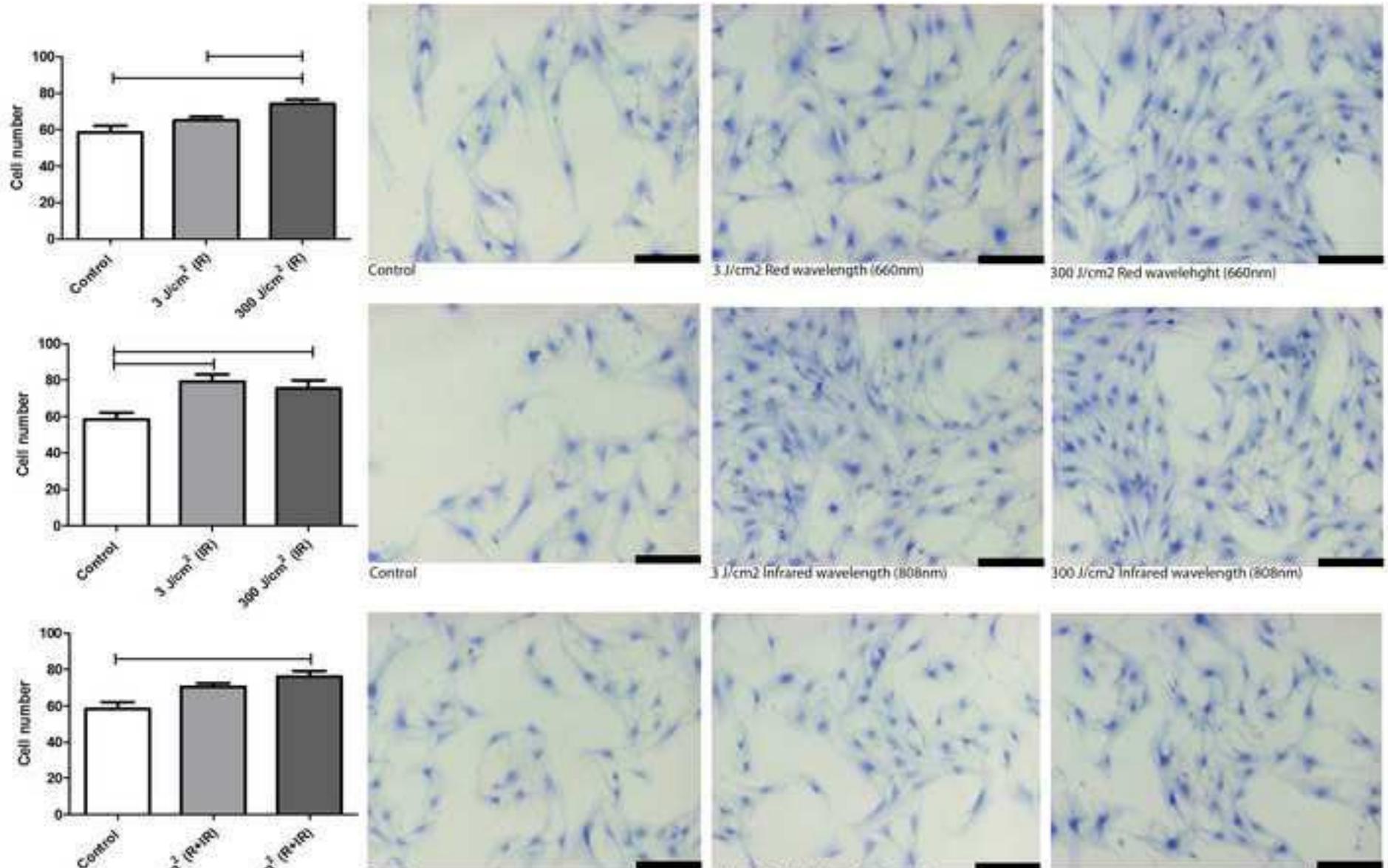
Analgesics prescription	N	Group 1 %	N	Group 2 %	<i>p</i> Value
Yes	4	26,70%	11	73,30%	
No	16	59,30%	11	40,70%	0.043*
Worse pain in VAS					
Score < 9	14	58,30%	10	41,70%	
Score ≥ 9	6	33,30%	12	66,70%	0.098

In bold significant *p* values

Group 1 significantly reduced analgesics prescription in relation to Group 2. No differences between groups 1 and 2 were observed in worse pain observed in Visual Analog Scale for Pain.

Figure 1

[Click here to download high resolution image](#)



4.2 Produto 2: *Qualidade de vida e fatores associados em portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia*, formatado segundo as normas para publicação do periódico Cadernos de Saúde Pública, Qualis A2, enviado.

QUALIDADE DE VIDA E FATORES ASSOCIADOS EM PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA

RESUMO

Estudo experimental analítico e comparativo do tipo ensaio clínico não aleatório, duplo cego, com objetivo de explorar a qualidade de vida (QoL) e seus domínios no portador de câncer de cabeça e pescoço (HNC), comparando com indivíduos não oncológicos e correlacionando com aspectos sócio demográficos e clínicos/terapêuticos dos pacientes, incluindo o uso do laser de baixa potência (LLLT), em diferentes comprimentos de onda. A amostra constituiu-se de 42 indivíduos com HNC (G1) e de 92 sem essa condição, sendo 64 enfermeiros (G2) e 28 adultos/idosos usuários da Estratégia Saúde da Família (G3). Os dados foram organizados no SPSS® e analisados por testes não-paramétricos, considerando nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). Os resultados sugeriram entre os pacientes maior prevalência do sexo masculino, baixa renda, baixa escolaridade, hábitos tabagistas e etilistas e idade média de 60 anos. A QoL geral apresentou relação moderada com o domínio físico, psicológico e social nos pacientes e não se relacionou com os aspectos sócio demográficos, nem com os clínicos/ terapêuticos testados, incluindo o LLLT em diferentes comprimentos de onda. Mas alguns domínios da QoL correlacionaram-se à algumas dessas variáveis. O G1 apresentou melhora na QoL e no domínio ambiental ao final do tratamento oncológico. No G2 a correlação da QoL geral foi verificada com os domínios físico e psicológico, enquanto no G3 correlacionou-se com todos os quatro domínios. Ao comparar-se os grupos, o G1 apresentou piores ranks na QoL geral e no domínio físico em relação ao G2, e foi superado tanto na QoL geral, quanto em todas as facetas pelo G3.

Palavras chave: Qualidade de vida, câncer de cabeça e pescoço, radioterapia.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (HNC) é o quinto mais comum no mundo, com incidência de 780.000 novos casos por ano. As áreas anatômicas mais acometidas são a

cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe, cavidade nasal, seios paranasais, laringe e glândulas salivares^{1,2}.

Apesar dos recentes avanços na terapia, estudos apontam que quase todos os pacientes com tumores de cabeça e pescoço poderão apresentar complicações orofaciais, orofaríngeas e cervicais resultantes do tratamento radioterápico ou quimiorradioterápico, sendo que o índice de sobrevivência dos pacientes após cinco anos permanece em torno de 40%^{2,3}, tanto pela gravidade da doença quanto pelo diagnóstico tardio^{1,2,4,5}.

As complicações do HNC podem variar com o tipo e local do tumor, dose e intensidade do tratamento, bem como com as características individuais do paciente^{2,6,7}. Em sua maioria, apresentam relação com a morbidade e mortalidade significativas, com o maior custo dos cuidados de saúde podendo ainda comprometer a adesão dos pacientes aos protocolos terapêuticos e impactar negativamente na qualidade de vida (QoL) do indivíduo⁷.

A QoL constitui-se de diferentes fatores que cada vez mais passam a ser considerados, diante do significado de saúde, que não é apenas ausência de doença. A expressão QoL foi definida por pesquisadores da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL) como fator multidimensional que envolve saúde física, psicológica, nível de independência, relações sociais, crenças pessoais e a relação do indivíduo com o meio ambiente⁸.

Em seu conceito mais amplo a QoL ultrapassa os parâmetros relacionados aos sintomas, mortalidade e expectativa de vida, podendo fornecer informações sobre aspectos pessoais, sociais, de incapacidade e bem-estar psicológico, incorporando o ponto de vista do sujeito, com foco mais na pessoa do que na doença⁹. Embora bastante complexa a avaliação da QoL tem se destacado como indicador do impacto de alguns tratamentos, tornando-se argumento válido na escolha e uso de uma determinada modalidade terapêutica na perspectiva do paciente¹⁰.

No entanto, as evidências dos seus benefícios no gerenciamento das terapias e controle dos efeitos adversos são ainda escassas, necessitando de estudos para embasar e fortalecer seu uso na prática clínica^{8,9}. A análise da QoL permite conhecer o impacto da doença e dos tratamentos sobre os domínios que a compõem, e isso auxilia a equipe de saúde na melhor escolha da atenção ao paciente^{9,11}.

Sabe-se que tanto a presença do câncer quanto a submissão à oncoterapia podem influenciar negativamente a percepção da QoL pelo indivíduo, por isso, sua avaliação é considerada uma medida crítica em oncologia¹².

Portadores de HNC podem ter sua saúde física e mental comprometida pelo tumor que interfere nas atividades sociais e em outros aspectos da QoL. A disfunção na região da cabeça e pescoço (mutilação, alterações na fala e deglutição e no contorno facial) causada tanto pela

doença, quanto pela terapia, pode gerar distúrbios da autoimagem e comprometer o bem-estar físico, social e psicológico dos pacientes¹³.

Estudos têm mostrado que os problemas mais debilitantes experimentados pelos pacientes submetidos à Radioterapia (RT) incluem letargia, fraqueza, boca seca, dor na boca, mudança no paladar, garganta inflamada, dificuldade na fala, na mastigação e deglutição e também a mucosite oral (OM) que afeta a capacidade de comer e beber causando aos pacientes a perda de peso e até a desnutrição^{14, 15}.

A OM representa a principal complicação aguda na terapia oncológica dos pacientes com HNC,^{14, 16} com prevalência de cerca de 90-97% naqueles tratados com RT. A OM desenvolve-se a partir de um complexo processo biológico envolvendo danos diretos no epitélio oral durante a divisão celular, diminuição da contagem de células basais, fraqueza de modulação no sistema imunológico, intensificação dos processos inflamatórios e infecção oral pela flora bacteriana da boca¹⁴.

Tantos prejuízos físicos, clínicos, psicológicos e econômicos tornam o gerenciamento das OM radio induzidas um desafio, o que tem despertado pesquisadores na busca do conhecimento aprofundado dessas lesões, bem como de terapêuticas e cuidados paliativos para manejo eficiente e padronizado^{10, 14-17}. Inúmeros tratamentos foram testados nas OM, mas estudos referentes ao uso do laser de baixa potência (LLLT) têm demonstrado algum benefício para reduzir a gravidade das lesões e da dor oral^{6, 14, 16, 18}.

A atividade do LLLT nos citocromos, das mitocôndrias celulares da mucosa oral, promove a rápida regeneração dos miofibroblastos que dão origem aos fibroblastos e aos fatores de crescimento responsáveis pela reparação tecidual e proteção citotóxica^{14, 15, 16}. O LLLT pode induzir a um aumento da vascularização e reepitelização dos tecidos lesionados, diminuindo a inflamação e a dor local, o que pode estar associado à diminuição de citocinas pró-inflamatórias, dos radicais livres do oxigênio e às alterações condutoras do impulso nervoso, da dor¹⁴.

O objetivo deste trabalho foi conhecer a QoL geral e seus domínios no portador de HNC, buscando identificar fatores sócio demográficos, clínicos e terapêuticos associados à QoL no paciente e compará-la à grupos não oncológicos, com vistas a identificar domínios mais afetados e analisar o impacto do LLLT em diferentes comprimentos de onda na QoL.

METODOLOGIA

Realizou-se estudo experimental analítico comparativo do tipo ensaio clínico não aleatório^{19, 20}, no período de outubro de 2015 a dezembro de 2016 em um grande hospital de referência em tratamento oncológico, na cidade de Montes Claros/MG. Participaram do estudo

todos os pacientes adultos (maiores de 20 anos), de ambos os sexos, portadores de neoplasia de células escamosas de cavidade oral (língua, palato duro e mole, assoalho bucal, orofaringe, hipofaringe, região molar/retro molar e amígdalas), cadastrados neste serviço no período de realização da pesquisa (G1). Excluíram-se pacientes com tumores de outras localizações e de outros tipos histológicos.

A amostra se constituiu de 42 indivíduos, alocados sequencialmente em 2 grupos distintos²⁰. Os primeiros 20 cadastrados no serviço odontológico da RT, no período de realização da pesquisa, constituíram o grupo 1 de pacientes e receberam o LLLT nos comprimentos de onda vermelho e infravermelho (R+IR) concomitantemente. Já os outros 22 indivíduos, que foram sequencialmente cadastrados, constituíram o grupo 2 de pacientes e receberam o LLLT apenas no comprimento de onda vermelho (R) para tratamento das OM radioinduzidas.

Os indivíduos foram pareados quanto ao sexo, idade, grau de escolaridade, tabagismo, etilismo, história familiar e estágio tumoral, não havendo diferença estatisticamente significativa nos dois grupos para essas características. Nem os pacientes, nem os médicos assistentes conheciam a alocação dos participantes da pesquisa nos grupos, apenas os pesquisadores, tratando-se, portanto, de um duplo-cego²⁰.

Os participantes foram incluídos no estudo mediante assinatura dos TCLE's da pesquisa e do Biobanco da Unimontes. A pesquisa obedeceu a RESOLUÇÃO N° 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos²¹ e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional (CEP: 1.365.025 e CAAE 48215415.0.0000.5146).

Os pacientes foram cadastrados ao iniciar o tratamento oncológico e compareciam ao serviço odontológico duas vezes por semana (terças e quintas-feiras), durante um período de 5-7 semanas, enquanto durava o tratamento do câncer. Inicialmente, respondiam a um formulário sobre sua história epidemiológica e clínica e ao questionário Whoqol-bref⁹. Este último era novamente respondido 30 dias após o término do tratamento oncológico, na consulta de retorno.

O instrumento WHOQOL-bref foi validado no Brasil por Fleck, em 2000 e apresentou bom desempenho psicométrico e praticidade de uso. A versão em português mostrou características satisfatórias de consistência interna, validade discriminante, validade de critério, validade concorrente e fidedignidade teste-reteste¹¹. O WHOQOL-bref é composto por 26 perguntas, sendo as duas primeiras sobre a QoL geral e as outras 24 representantes dos domínios da QoL: a capacidade física, o bem-estar psicológico, as relações sociais e com o meio ambiente no qual o indivíduo está inserido^{9, 22, 23}.

Cada domínio é composto por um número variado de questões, cujas pontuações das respostas variam de 1 a 5, numa escala likert. Os escores finais de cada domínio são calculados através de uma sintaxe, resultando em escores finais numa escala de 4 a 20, comparáveis aos do WHOQOL-100, que podem ser transpostos para uma escala de 0 a 100^{9, 22}, como foi feito nesta pesquisa. Embora o instrumento seja autoaplicável, neste estudo, optou-se pela entrevista direta, devido à dificuldade de leitura e o alto índice de analfabetismo na população estudada. O preenchimento foi realizado por um mesmo entrevistador, após pré-teste com grupo não relacionado ao estudo.

A cada consulta de seguimento, o paciente era avaliado pelos pesquisadores que preenchiam a ficha de acompanhamento sobre a sessão do tratamento oncológico, quanto à presença de OM na cavidade oral, que era caracterizada segundo o grau da lesão em OM grau 0, 1, 2, 3 e 4, conforme WHO-NCI, CTC que considera Grau 0: Sem mucosite; Grau 1: Úlceras indolores, eritema ou inflamação leve na ausência de lesões; Grau 2: Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue se alimentar ou deglutir; Grau 3: Eritema doloroso, edema ou úlceras necessitando de hidratação intravenosa e Grau 4: Ulcerações graves ou necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral ou intubação profilática.

Além do grau, o paciente era avaliado quanto à localização e número das lesões de OM, conforme mapa dos Códigos topográficos criados por Road-Petersen e Renstrup (1969) modificados por Axell (1976) e por Salonen et al (1990). Os pacientes só receberam o LLLT após desenvolverem algum grau de lesão oral (1, 2, 3 e 4), nos pacientes grau zero, executava-se a avaliação da cavidade oral, no entanto sem aplicação do LLLT.

Nos casos em que o paciente apresentava alguma lesão de OM era feita a aplicação do LLLT utilizando-se aparelho diodo (GaAlAs e InGaAlP), nos comprimentos de onda vermelho (660nm) e/ou infra-vermelho (808nm) conforme grupo de estudo: 1(R+IR) e 2(R). A quantidade de energia foi de 9,0J, 300mW, com ponto de aplicação de 3mm², na periferia da ferida, e, jamais sobre a lesão primária do tumor. O procedimento é indolor, rápido e não foi recusado por nenhum paciente da amostra, tendo sido realizado em todos os pacientes por um mesmo profissional habilitado.

Para construção da amostra dos grupos de indivíduos não oncológicos para comparação da QoL com os portadores de HNC, solicitou-se ao Comitê de Ética, autorização em emenda no projeto, para aplicação o Whoqol-bref para profissionais enfermeiros e usuários adultos/idosos, cadastrados na Estratégia Saúde da Família (ESF) no município de Montes Claros. Essa amostra foi do tipo intencional sendo incluídos adultos/idosos de uma unidade de

educação para adultos em um bairro da cidade. E mais, os enfermeiros da ESF em exercício profissional, neste período, no mesmo município.

Os usuários adultos/idosos da escola foram incluídos no grupo 2 (G2), sendo convidados à responderem o Whoqol-bref durante aula, após orientação em grupo e individual, totalizando 28 pessoas. O Whoqol-bref foi aplicado a todos os enfermeiros da ESF em exercício profissional durante o período do estudo (90 indivíduos), por ocasião de reunião de trabalho promovida pela Secretaria da Saúde do Município, tendo excluído os afastados por férias, motivo de saúde e àqueles cujos questionários apresentaram respostas incompletas, totalizando 64 profissionais, que constituíram o grupo 3 (G3).

Após a compilação das informações das planilhas de anamnese, acompanhamento e Whoqol-bref no início e final do tratamento, os dados coletados foram organizados com o uso do Programa Informatizado SPSS® for Windows versão 18.0. E, em seguida, realizou-se a avaliação da distribuição dos dados nos grupos quanto à normalidade, utilizando-se o teste de Shapiro-Wilk. Adotou-se na pesquisa um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$) e de acordo com o resultado da normalidade de distribuição de cada variável foram utilizados os testes estatísticos de Wilcoxon, Mann Whitney e Kruskal Wallis para as análises comparativas.

RESULTADOS

O perfil epidemiológico da amostra de pacientes com HNC apontou maior prevalência do sexo masculino (85,7%), idade média de 60 anos, mínimo de 35 e máximo de 86 anos ($st=11,7$), com baixa renda (85,7%) até 2 salários mínimos, baixa escolaridade, até ensino fundamental (93,3%), com quase um terço sendo analfabetos. Do total da amostra 64,3% eram tabagistas ou ex-tabagistas (31%), etilistas ou ex-etilistas (90,5%), sendo que 71,4% fazem/faziam uso nocivo do álcool(23, 40-42). A maioria da população estudada apresentou tumores de estágio avançado (90,2%). Durante o período de coleta de dados, ocorreram 6 óbitos (14,3%) dos pacientes acompanhados (Tab.1).

Todos os 42 pacientes (100%) foram submetidos à RT, sendo essa a principal modalidade terapêutica nos tumores de cabeça e pescoço^{24, 25, 26}. Os tipos de tumores mais encontrados foram os de língua (bordas e base) em 21 pacientes (50%), seguidos pelo de assoalho da boca (11,9%), palato, amígdala, região molar/retro molar (9,5%) cada, orofaringe (4,8%), hipofaringe e lábio inferior (2,4% cada).

A QoL geral dos pacientes não apresentou correlação com os aspectos sócio demográficos testados (sexo, idade, escolaridade, renda familiar, etilismo e tabagismo) nem com os clínicos/terapêuticos (estádio tumoral, tipo de tratamento oncológico, comprimento de

onda do laser usado, tipo de dieta, higiene oral, presença de OM, pior dor e pior grau de OM) e nem com o domínio ambiental. Mas apresentou relação moderada com os domínios físico ($p=0,00$ e $R=0,634$), psicológico ($p=0,00$ e $R=0,561$), e social ($p=0,002$ e $R=0,461$).

O domínio físico dos pacientes mostrou correlação com a QoL geral ($p=0,00$ e $R=0,634$), com o psicológico ($p=0,00$ e $R=0,568$), social ($p=0,001$ e $R=0,477$), com o tipo de tratamento oncológico ($p=0,019$ e $R=0,362$) e com a idade ($p=0,036$ e $R=0,325$). O domínio psicológico teve correlação com a QoL geral ($p=0,00$ e $R=0,561$), com o físico ($p=0,00$ e $R=0,568$), com o social ($p=0,00$ e $R=0,701$) e ambiental ($p=0,006$ e $R=0,418$). O domínio social com a QoL geral ($p=0,002$ e $R=0,461$), com o físico ($p=0,001$ e $R=0,477$), psicológico ($p=0,00$ e $R=0,701$) e idade ($p=0,008$ e $R=0,404$); já o ambiental com o psicológico ($p=0,006$ e $R=0,418$), social ($p=0,002$ e $R=0,466$), como o tipo de laser usado ($p=0,044$ e $R=0,312$), com o tipo de tratamento oncológico ($p=0,048$ e $R=0,307$) e com o pior grau da dor ($p=0,047$ e $R=0,308$). Houve também correlação entre a pior dor com pior grau da OM ($p=0,00$ e $R=0,606$) (Tab.2).

Embora a dor seja menor ao final do tratamento no grupo de pacientes com HNC, essa diferença não foi estatisticamente significativa. A QoL geral e todos os seus domínios apresentaram-se melhor ao final da terapia, mas a diferença significativa foi encontrada apenas na QoL geral e no domínio ambiental.

No grupo de adultos/idosos da unidade de ensino (G2) a relação da QoL geral ocorreu apenas com o domínio físico (moderada) e com o psicológico (fraca). E no grupo de enfermeiros da ESF (G3) a QoL relacionou-se com todos os quatro domínios de forma moderada. Quanto a correlação dos domínios da QoL dentro dos grupos, destacou-se a forte relação do psicológico com o social no grupo de pacientes (G1).

Encontrou-se diferença estatística tanto na QoL geral dos grupos ($p=0,00$) como também em todos os seus domínios (Tab.3). No domínio físico os valores nos grupos também apresentaram diferença significativa ($p=0,00$) e seguiram esta ordem: pior no G1 (40,82), seguida G2 (60,05) e melhor no G3 (88,27). O mesmo foi encontrado no domínio psicológico ($p=0,013$) e no social ($p=0,022$) (Tab. 3). No domínio ambiental houve diferença estatística nos grupos ($p=0,001$), sendo de 56,88 no G1, 52,70 no G2 e 80,95 no G3.

Ao comparar-se o G1 separadamente ao G2 e G3, observou-se que os pacientes com HNC apresentaram piores médias de ranks apenas na QoL geral e domínio físico em relação ao G2. No entanto, os valores encontrados na QoL geral e em todas as facetas do G1 foram inferiores ao do G3. Quando se avaliou a diferença entre G2 e G3, observou-se que embora não haja diferença estatística na QoL geral dos grupos, foram encontradas piores médias nos ranks

dos domínios físico ($p=0,001$), psicológico ($p=0,023$) e ambiental ($p=0,002$) no G2 em relação ao G3 (Tab.4).

A QoL geral ($p=0,175$) e seus 4 respectivos domínios ($p=0,145$; $p=0,256$; $p=0,535$; $p=0,60$ /Mann Whitney Test) não apresentaram diferença significativa entre os pacientes que desenvolveram a OM ($n=36$) e àqueles sem OM ($n=6$). Também não houve diferença significativa na QoL geral e seus domínios nos pacientes de acordo com o sexo e idade. Encontrou-se diferença significativa no domínio físico ($p=0,007$ /Kruskal Wallis Test) dos pacientes de acordo com o tipo de tratamento oncológico adotado, mas na QoL geral essa diferença ficou próxima do significativo ($p=0,055$).

DISCUSSÃO

A amostra estudada apresentou perfil sócio demográfico e clínico semelhante ao apresentado por outras pesquisas^{1, 26, 4, 5, 27}. A principal modalidade terapêutica foi a RT (100%)^{1, 24}, sendo 83,3% por aparelho de fluxo laminar e 7 (16,7%) por aparelho de Cobalto-60. A RT é a principal terapia no HNC e na modalidade quimiorradioterapêutica (CRT) é bastante usada nos tumores avançados^{7, 28}. A dose total média foi de 6.650 Gi (mín: 2.100, máx: 7.800, st:920) com dose diária de 191 Gi em média, (mín:60, máx:200, st:22,6). Vinte e três pacientes (54,8%) utilizaram a cisplatina, seis (24,3%) a cisplatina associada à 5-Fluoracil e um (2,4%) cisplatina mais GEMZA.

Na amostra de pacientes estudada, observou-se comprometimento da dieta em 97,6% dos indivíduos, concordando com outros estudos^{14-16, 29, 30}, mas isso não apresentou correlação com a QoL e seus domínios. Apenas um paciente (2,4%) permaneceu em dieta livre durante todo o tratamento oncológico, 22 (52,4%) necessitaram de adotar dieta líquida/pastosa e 19 (45,2%) dieta por sonda nasoentérica. Nenhum necessitou de uso da dieta parenteral. Não houve diferença da QoL e domínios de acordo com o tipo de dieta (Kruskal Wallis Test).

A OM representa a principal complicação aguda na terapia oncológica dos pacientes com HNC^{10, 14, 16, 31, 29-32}, sua prevalência no grupo estudado foi de 85,7%. Estudos apresentaram índices de 90-97%³. Pesquisas anteriores apontaram uma diminuição na incidência e na gravidade dessas lesões com o uso do LLLT^{6, 33}, o que pôde ser também confirmado neste experimento. Dos 36 pacientes com OM, 31 (86,10%) apresentaram lesão leve, de grau 1 ou 2 e 5 (13,90%) lesão grave (graus 3 ou 4). Entretanto, não detectamos diferença no pior grau das lesões encontradas quanto ao tipo de terapia oncológica e nem quanto ao grupo de comprimento de onda do LLLT testado.

A OM apresentou relação moderada negativa com a HO, o que significa que quanto menor a HO, maior a presença da OM. Estudos alertam que a HO é essencial na redução de infecções e prevenção de OM³⁴. A HO também se relacionou com o tipo de dieta, quanto mais precária a higiene maior será o agravamento na condição de deglutição do paciente, e, portanto, necessitará de dieta líquida, sonda ou da via parenteral^{15, 14}. Enfatizando a importância do papel do profissional nas orientações ao paciente sobre os cuidados orais.

Estudo demonstrou que a dor no HNC representa um problema importante e apontou que sua causa mais frequente é a OM que se relaciona à radio e quimioterapia (CT) e tem impacto negativo na QoL, causando inibição da fala, da mastigação e da deglutição, sendo às vezes o fator limitador do tratamento oncológico^{15, 28}. Devido ao fato de essa dor ser comumente ignorada ou subestimada durante o tratamento do câncer, estudo multidisciplinar italiano foi realizado por especialistas em HNC com objetivo de construir um consenso para seu gerenciamento.

A busca na literatura apresentou 39 estudos em pacientes com HNC e a dor foi relatada em (50%) antes do tratamento oncológico, em (81%) durante e em (70%) depois da terapia oncológica²⁸. Neste estudo houve associação da OM com a pior dor relatada pelo paciente ($p=0,00$ e $R=0,606$), mas não dessas com a QoL. Resultado diferente foi relatado por estudo que avaliou escores da OM durante o tratamento oncológico de portadores de HNC e destacou o aumento progressivo nas pontuações relacionadas aos sintomas da OM com consequente diminuição da QoL geral¹⁵.

A QoL geral diz respeito à auto percepção da QoL pelo indivíduo e sua satisfação com sua saúde. Os dados mostraram piores valores da QoL e de seus domínios nos pacientes portadores de HNC, seguidos pelos estudantes e melhores nos profissionais de saúde. Os resultados enfatizaram o quanto o HNC é uma doença debilitante, sendo seu impacto percebido especialmente sobre a QoL geral dos pacientes, bem como sobre suas facetas física, psicológica e social. Quando comparado aos demais grupos do estudo, os portadores da doença apresentaram piores médias de ranks nesses domínios.

Pacientes portadores de HNC podem ter sua saúde física e mental comprometida pelo tumor que interfere negativamente nas atividades sociais e em outros aspectos da QoL. A disfunção na região da cabeça e pescoço (mutilação, alterações na fala e deglutição e no contorno facial) causada tanto pela doença, quanto pela terapia, pode gerar distúrbios da autoimagem e comprometer o bem-estar físico, social e psicológico dos pacientes¹³.

Observou-se diferença no domínio físico segundo o tratamento oncológico sendo de 30,25 nos pacientes tratados com RT e cirurgia (SUR), 28,83 nos com RT em monoterapia,

26,50 nos pacientes com RT+CT+SUR e 15,90 nos pacientes CRT. Os achados reforçam resultados dos trabalhos que vêm demonstrando o impacto da terapêutica oncológica e dos seus efeitos adversos na QoL^{15,28}. A resposta de um paciente frente ao câncer sofre interferência dos aspectos psicossociais e ambientais e isso geralmente traz danos aos aspectos físicos, psicológicos, sociais e espirituais no recém diagnosticado³⁵.

Em relação à QoL, as alterações vividas podem gerar maior dependência de seus cuidadores formais e informais, prejuízo nos aspectos físicos, psicológicos, sociais e espirituais desde o diagnóstico da enfermidade. Assim, os pacientes com câncer da cavidade oral apresentam alta prevalência de sintomas depressivos e de baixo nível funcional e psicológico no início do tratamento, que podem se relacionar com a gravidade dos sintomas e perda da capacidade funcional³⁶. Isso alerta para a necessidade do suporte psicológico durante o tratamento.

Estudo demonstrou correlação dos efeitos colaterais da RT com a QoL dos pacientes. Encontrou-se comprometimento dos aspectos físicos, sociais, emocionais e funcionais³⁶. Por isso Luzny apoia uma abordagem ao tratamento com respeito ao conceito biopsicossocial do indivíduo como maneira importante de melhorar a QoL dos pacientes idosos e moribundos³⁷.

É nesse cenário que vem se destacando o cuidado paliativo, que se diferencia do curativo por ocupar-se da assistência à vida, mas também encara a morte como uma realidade que possa ser vivenciada. A principal finalidade é melhorar a QoL do paciente e de sua família, mesmo diante de uma doença avançada, com a prevenção e alívio do sofrimento, controle da dor e valorização da cultura, espiritualidade, costumes e valores, além de desejos e crenças que permeiam a morte¹².

Por isso na adequada reabilitação do paciente oncológico portador de HNC é importante avaliar a QoL e todas as suas facetas, visando minimizar os principais problemas relatados por cada paciente¹⁰. Embora tenham sido encontrados entre os adultos/idosos do G2 valores superiores em todas as facetas quando comparados aos pacientes oncológicos, buscou-se avaliar, quais resultados poderiam estar ligados ao processo natural de envelhecimento e quais outros à presença da enfermidade estudada. Para isso, comparou-se isoladamente o G2 e o G1, tendo sido observado o comprometimento apenas da QoL geral e do domínio físico no G1.

O HNC apresentou impacto na QoL geral, ou seja, na auto percepção da QoL e satisfação com saúde, bem como no domínio físico, que avalia a dor, desconforto, energia, fadiga, sono e repouso, mobilidade, atividades da vida cotidiana, dependência de medicação ou de tratamentos e capacidade para o trabalho. Sobre a correlação da QoL geral com seus

domínios, observou-se que no G1 a QoL geral apresentou relação moderada com os domínios físico, psicológico e social, mas não há relação com o domínio ambiental.

Interessa destacar que nesse grupo foram exatamente esses os domínios com piores médias comparadas aos demais. Confirmando a necessidade de oferta de cuidados voltados à manutenção desses domínios durante a terapia dos doentes. Quanto a correlação dos domínios entre si, destacou-se a forte relação do domínio psicológico com o social no G1. Mostrando a importância das relações pessoais, familiares e suporte no bem-estar psicológico e social do paciente, durante o enfrentamento da doença.

No G2 a relação da QoL geral foi encontrada apenas com o domínio físico, de forma moderada e com o psicológico de forma fraca. Já no G3 a QoL relacionou-se com todos os quatro domínios de forma moderada. Estudo realizado com enfermeiros da ESF do Triângulo Mineiro mostrou pouco impacto negativo ou ausência de impacto negativo dos componentes dos domínios na avaliação da QV dos profissionais³⁸.

Chamou atenção o fato de indivíduos do G2 apresentarem piores valores no domínio ambiental em relação aos outros dois grupos, inclusive ao de adultos/idosos doentes (G1). Estudo comparativo de idosos inseridos na comunidade e em instituição de longa permanência mostrou que a insuficiência ou ausência das atividades de lazer é fator determinante no desenvolvimento do sedentarismo e comprometimento da capacidade funcional, bem como no aparecimento de sintomas depressivos nos idosos. Sendo que a atividade de lazer possui forte influência sobre a socialização, desenvolvimento da saúde física e mental nas pessoas da terceira idade³⁹.

Enquanto o envelhecimento nos países desenvolvidos ocorreu de forma gradativa e paralelo às melhorias na cobertura do sistema de saúde, nas condições de moradia, saneamento básico, trabalho e alimentação, por sua vez, no Brasil, se deu de forma rápida e permeado por um contexto de desigualdades sociais, crescente pobreza, difícil acesso aos serviços de saúde e quase inexistentes recursos financeiros^{22, 40}.

A falta das modificações estruturais em resposta às demandas desse emergente grupo etário talvez possa explicar o fato de existir mesmo entre idosos “hígidos” um comprometimento do domínio ambiental da QoL. Daí urge a necessidade de políticas públicas voltadas à essa nova realidade epidemiológica no país^{22, 40}.

CONCLUSÃO

O trabalho confirmou o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de HNC e comprovou a relação da QoL com o domínio físico, psicológico e social nesse grupo.

Evidenciou-se a melhora da QoL ao final do tratamento o que fala a favor da terapia oncológica. Embora não tenha havido correlação da QoL com as variáveis sócio demográficas e clínico/terapêuticas testadas, foi demonstrada diferença no domínio físico de acordo com a terapia oncológica adotada, com maior comprometimento nos pacientes com CRT. Embora não tenha sido comprovado o impacto do uso do LLLT na QoL dos pacientes, seu uso determinou diminuição na prevalência e no grau das lesões, mas sem diferença nos diferentes comprimentos de onda testados. O estudo sugere a adoção de cuidados centrados no paciente com HNC especialmente nas necessidades que compõem os domínios físico, psicológico e social. A pesquisa apresenta limitações de evidências, especialmente pela seleção das amostras e por se tratar de uma doença relativamente rara.

REFERÊNCIAS

- 1 BRASIL., INCA M. Curso para técnicos em radioterapia. Rio de Janeiro: INCA; 2000. 43 p.
- 2 Colombo J, Rahal P. Alterações gênicas em câncer de cabeça e pescoço. Rev Bras Cancerol. 2009;55(2):165-74.
- 3 Godeny M. Prognostic factors in advanced pharyngeal and oral cavity cancer; significance of multimodality imaging in terms of 7th edition of TNM. Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society. 2014;14(15):1-13.
- 4 Scutti JAB, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): unmasking the tumor microenvironment. REV ASSOC PAUL CIR DENT. 2016;70(2).
- 5 Wong YF, Yusof MM, Wan Ishak WZ, Alip A, Phua VC. Treatment outcome for head and neck squamous cell carcinoma in a developing country: University Malaya Medical Centre, Malaysia from 2003-2010. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2015;16(7):2903-8.
- 6 Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. Support Care Cancer Support Care Cancer 2016;24(6):2781–92.

- 7 Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2016;8(2):201-9.
- 8 Costa J, Nogueira L. Factors associated with health-related quality of life of kidney transplant recipients in the municipality of Teresina, Piauí state, Brazil, 2010. *Epidemiol Serv Saúde* 2014;23(1):121-9.
- 9 Kluthcovsky ACGC, Kluthcovsky FA. WHOQOL-bref, an instrument for quality of life assessment: a systematic review. *Rev psiquiatr Rio Gd Sul*. 2009;31(3).
- 10 Reolon LZ, Rigo L, Conto F, Cé LC. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral *Rev Odontol UNESP*. 2017;46(1):19-27.
- 11 Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida WHOQOL-bref. *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):178-83.
- 12 Matos TDS MS, Ferreira MLS, Miot HA. Qualidade de vida e coping religioso-espiritual em pacientes sob cuidados paliativos oncológicos. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2017;25:1-8.
- 13 Andrade SSCA. Avaliação da condição de saúde bucal e da qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço [Masters]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
- 14 Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta medica iranica*. 2013;51(3):157-62.
- 15 Franco P, Martini S, Di Muzio J, Cavallin C, Arcadipane F, Rampino M, et al. Prospective assessment of oral mucositis and its impact on quality of life and patient-reported outcomes during radiotherapy for head and neck cancer. *Medical oncology*. 2017;34(5):81.
- 16 Carvalho PAG, 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 Oncology*. 2011;47:1176-81.

17 Hoffman KE, Pugh S, James JL, Scarantino C, Movsas B, et al. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on quality of life in head and neck cancer patients: results of the randomized, placebo-controlled radiation therapy oncology group 9901 trial. *Qual Life Res*. 2014;23(6):1841-58.

18 Carvalho AC, Scapulatempo-Neto C, Maia DCC, Evangelista AF, Morini MA, Carvalho AL, et al. Accuracy of microRNAs as markers for the detection of neck lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell BMC Medicine. 2015;13(1):108.

19 Martins AMEBL, Ferreira RC, Santos PEN, Rodrigues CAQ, Veloso DNP, Cruz JM. Delineamento de estudos epidemiológicos e não epidemiológicos da área da saúde: uma revisão de literatura. *Unimontes Científica*. 2013;15(2):65-79.

20 Gordis L. *Epidemiologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: 1999.

21 BRASIL. Ministério da saúde. Conselho nacional de saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União*, 2013.

22 Arbabi-Kalati F A-KF, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta medica Iranica*. 2013;51(3):157-62.

23 The WHOQOL Group. *Soc Sci Med*. World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998;46(12):1569-85

24 Blecha FP, Guedes MTS. Tratamento de radiodermatite no cliente oncológico: subsídios para intervenções de enfermagem. *Rev Bras Cancerol*. 2006;52(2):151-63.

25 Guedes M, Blecha F. Tratamento de radiodermatite no cliente oncológico: subsídios para intervenções de enfermagem. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2006;2(52):151-63.

26 Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner HG. Wound healing after radiation therapy: review of the literature. *Radiat Oncol.* 2012;7:162.

27 Chung CH, Parker JS, Karaca G, Wu J, Funkhouser WK, Moore D, et al. Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. *Cancer cell.* 2004;5(5):489-500.

28 Mirabile A, Airoidi M, Ripamonti C, Bolner A, et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. *Oncology/Hematology.* 2016;99:100-6.

29 Dastanpour S, Beitollahi JM, Saber K. The Effect of Low-Level Laser Therapy on Human Leukemic Cells. *Journal of Lasers in Medical Sciences* 2015;6(2):74-9.

30 Rampini MP, Ferreira EMS, Ferreira CG, Antunes HS. Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2009;55(1):59-68.

31 Zecha JAE, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer* 2016;24(6):2793-805.

32 Hadjieva T, Cavallin-Stahl E, Linden M, Tiberg F. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. *Support Care Cancer.* 2014;22(6):1557-62.

33 Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Treatment and prevention of cáncer treatment related oral mucositis. *Rev méd Chile* 2011;139(3):373-81.

34 Ribeiro O, Borba AM, Guimarães JJ. Prevenção e tratamento da mucosite bucal: o papel fundamental do cirurgião-dentista - Revisão. *Rev Clín Pesq Odontol.* 2010;6(1):57-62.

35 Honorato NP AL, Coqueiro DP, Citero VA. Personality traits, anger and psychiatric symptoms related to quality of life in patients with newly diagnosed digestive system cancer Arq Gastroenterol 2017;54(2):156-62.

36 Sawada NO DA, Zago MMF. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço Revista Brasileira de Cancerologia. 2006;52(4):323-9.

37 Luzny J, Ivanovab K. Quality of life in hospitalized seniors with psychiatric disorders (a cross-sectional study from the Kromeriz District, Czech Republic. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2009;153(4):315-8

38 Fernandes JS MS, Iwamoto HH, Tavares DMS, Santos CB. A relação dos aspectos profissionais na qualidade de vida dos enfermeiros das equipes Saúde da Família Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2012;46(2):404-12.

39 Vitorino LM PL, Vianna LMC. Qualidade de vida de idosos da comunidade e de instituições de longa permanência: estudo comparativo. Rev Latino-Am Enfermagem. 2013;21:1-9.

40 Braga MCP CM, Campos MLN, Paiva SP. Whoqol-bref-assessed quality of life of the elderly of Juiz de Fora/MG Rev APS. 2011;14(1):93-100.

Table 1. Distribution of the patients according to the demographic partner characteristics

	Variables	n	Percent (%)
Sex	Male	36	85,7
	Female	6	14,3
	Total	42	100,0
Age	1 (30 a 40 years)	2	4,8
	2 (41 a 50 years)	6	14,3
	3 (51 a 60 years)	17	40,5
	4 (61 a 70 years)	8	19,0
	5 (71 a 80 years)	7	16,7
	6 (>80 years)	2	4,8
Family Income	Total	42	100,0
	< 2 SM	36	85,7
	>2<4 SM	5	11,9
	>4<10 SM	1	2,4
Schooling	Total	42	100,0
	None	14	33,3
	Incomp. Elementary school	20	47,6
	Complete Elementary school	5	11,9
Tobago	Complete High school / Incomplete Higher Education	3	7,1
	Total	42	100,0
	Never smoked	2	4,8
	Tobago	27	64,3
	Ex tobago (More of on year no smoking)	13	31,0
Alcoholism	Total	42	100,0
	Never alcoholic	4	9,5
	Alcoholic	16	38,1
	Ex alcoholic (More of on year no drink)	22	52,4
Tumor Stage	Total	42	100,0
	1	2	4,8
	2	2	4,8
	3	13	31,0
	4	24	57,1
	Missing	1	2,4
Death	Total	42	100,0
	Yes	6	14,3
	No	36	85,7
Oncological Treatment	1 (RT)	3	7,1
	2 (RT+CT)	24	57,1
	3 (RT+CT+SUR)	5	11,9
	4 (RT+SUR)	10	23,8
	Total	42	100,0

Data source: Search database.

Table 2. Distribution of the patients according to the Pain, Overall QoL and domains of QoL in start and end of treatment

	Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	p
Pain Start	42	,00	100,00	50,60	40,38	0,82
Pain End	31	,00	100,00	46,77	41,70	
Overall QoL Start	42	12,50	87,50	53,87	19,81	0,04
Overall QoL End	31	25,00	100,00	62,50	18,82	
Phys Start	42	,00	82,14	47,45	21,26	0,32
Phys End	31	,00	92,86	51,80	24,76	
Pysch Start	42	29,17	87,50	63,60	16,92	0,34
Pysch End	31	20,83	91,67	66,40	20,24	
Social Start	42	33,33	100,00	67,06	14,95	0,23
Social End	31	16,67	100,00	70,16	17,18	
Environment Start	42	25,00	84,38	53,87	13,09	0,05
Environment End	31	34,38	93,75	60,08	14,67	

The statistical analyses were performed using Wilcoxon statistical test. N in end 31 loss of life or abandonment

Table 3. Spearman's correlation coefficients between of domains of quality of life in to groups

		CORRELATION				
		OVERLL_	PHYS	PYSCH	SOCIAL_	AMBIENTE
OVERLL 1	R	1,000	,634**	,561**	,461**	,075
	p	.	,000	,000	,002	,636
	N	42	42	42	42	42
OVERLL 2	R	1,000	,609**	,386*	,275	,290
	p	.	,001	,042	,157	,134
	N	28	28	28	28	28
OVERLL 3	R	1,000	,489**	,529**	,522**	,449**
	p	.	,000	,000	,000	,000
	N	64	64	64	64	64
PHYS 1	R	,634**	1,000	,568**	,477**	,260
	p	,000	.	,000	,001	,096
	N	42	42	42	42	42
PHYS 2	R	,609**	1,000	,533**	,617**	,591**
	p	,001	.	,004	,000	,001
	N	28	28	28	28	28
PHYS 3	R	,489**	1,000	,691**	,538**	,612**
	p	,000	.	,000	,000	,000
	N	64	64	64	64	64
PYSCH 1	R	,561**	,568**	1,000	,701**	,418**
	p	,000	,000	.	,000	,006
	N	42	42	42	42	42
PYSCH 2	R	,386*	,533**	1,000	,316	,666**
	p	,042	,004	.	,102	,000
	N	28	28	28	28	28
PYSCH 3	R	,529**	,691**	1,000	,519**	,599**
	p	,000	,000	.	,000	,000
	N	64	64	64	64	64
SOCIAL 1	R	,461**	,477**	,701**	1,000	,466**
	p	,002	,001	,000	.	,002
	N	42	42	42	42	42
SOCIAL 2	R	,275	,617**	,316	1,000	,427*
	p	,157	,000	,102	.	,024
	N	28	28	28	28	28
SOCIAL 3	R	,522**	,538**	,519**	1,000	,500**
	p	,000	,000	,000	.	,000
	N	64	64	64	64	64
ENVIROMENT 1	R	,075	,260	,418**	,466**	1,000
	p	,636	,096	,006	,002	.
	N	42	42	42	42	42
ENVIROMENT 2	R	,290	,591**	,666**	,427*	1,000
	p	,134	,001	,000	,024	.
	N	28	28	28	28	28
ENVIROMENT 3	R	,449**	,612**	,599**	,500**	1,000
	p	,000	,000	,000	,000	.
	N	64	64	64	64	64

The statistical analyses were performed using Spearman Correlation statistical test (R).

(*) significative $p \leq 0,05$

(**) significative $\leq 0,01$

Table 4. Distribution of the groups according to QoL and its domains

	Código grupo	N	Mean Rank	p
OVERLL_100	1	42	46,52	0,00
	2	28	69,11	
	3	64	80,56	
	Total	134		
PHYS_100	1	42	40,82	0,00
	2	28	60,05	
	3	64	88,27	
	Total	134		
PYSCH_100	1	42	57,23	0,013
	2	28	59,52	
	3	64	77,73	
	Total	134		
SOCIAL_100	1	42	56,33	0,022
	2	28	63,39	
	3	64	76,63	
	Total	134		
AMBIENTE_100	1	42	56,88	0,001
	2	28	52,70	
	3	64	80,95	
	Total	134		

The statistical analyses were performed using Kruskal Wallis statistical test. Grouping Variable: groups of study

CONCLUSÃO

O trabalho confirmou o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de HNC. Demonstrou que o uso combinado do LLLT no comprimento de onda vermelho 660 nm e infravermelho 808 nm ($300\text{J}/\text{cm}^2$, 9J de energia total, 100 mW, tamanho do ponto de saída 3mm^2 , perpendicular à pele, duas aplicações semanais) sobrepôs o uso do laser apenas no comprimento de onda vermelho 660 nm ($300\text{J}/\text{cm}^2$, 9J de energia total, 100 mW, tamanho do ponto de saída 3mm^2 , perpendicular à pele, duas aplicações semanais) com redução da classificação da mucosite oral e a prescrição de analgésicos. No entanto essa diferença não foi significativa entre os grupos quanto à escala da dor e da qualidade de vida utilizadas.

Demonstrou-se a relação da QoL com o domínio físico, psicológico e social nesse grupo. Evidenciou-se a melhora da QoL ao final do tratamento o que fala a favor da terapia oncológica. Embora não tenha havido correlação da QoL com as variáveis sócio demográficas e clínico/terapêuticas testadas, foi observada diferença no domínio físico de acordo com a terapia oncológica adotada, com maior comprometimento nos pacientes com CRT.

Embora não tenha sido comprovado o impacto do uso do LLLT na QoL dos pacientes, seu uso determinou diminuição na prevalência, no grau das lesões e uso de analgesia. O estudo sugere a adoção de cuidados centrados no paciente com HNC especialmente nas necessidades que compõem os domínios físico, psicológico e social. A pesquisa apresenta limitações de evidências, especialmente pela seleção das amostras e por se tratar de uma doença relativamente rara o que limita o tamanho da amostra.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, MS, INCA. Curso para técnicos em radioterapia. Rio de Janeiro: INCA; 2000. 43 p.
2. Blecha FP, Guedes MTS. Tratamento de radiodermatite no cliente oncológico: subsídios para intervenções de enfermagem. *Rev Bras Cancerol.* 2006;52(2):151-63.
3. Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner HG. Wound healing after radiation therapy: review of the literature. *Radiat Oncol.* 2012;7(162).
4. Colombo J, Rahal P. Alterações gênicas em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol.* 2009;55(2):156-74.
5. Brasil, S M, INCA. TNM: classificação de tumores malignos. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
6. Chung CH, Parker JS, Karaca G, Wu J, Funkhouser WK, D M, et al. Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. *Cancer cell.* 2004;5(5):489-500.
7. Godeny M. Prognostic factors in advanced pharyngeal and oral cavity cancer; significance of multimodality imaging in terms of 7th edition of TNM. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society.* 2014;14(15):1-13.
8. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer.* 2016;24(6):2781-92.
9. Scutti JA, Pineda MP, Emerick EJ, Ameida ER. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): unmasking the tumor microenvironment. *REV ASSOC PAUL CIR DENT.* 2016;70(1):76-81.
10. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry.* 2016;8(2):201-9.
11. Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta medica iranica.* 2013;51(3):157-62.
12. Carvalho PAG, 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 Oncology.* 2011;47(1176-81).
13. Simões A, Eduardo F, Luiz A, Campos L, Sá P, Cristófarro 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 in Surgery and Medicine.* 2009;41(264-70).
14. Franco P, Martini S, Di Muzio J, Cavalin C, Arcadipane F, Pecorari G, et al. Prospective assessment of oral mucositis and its impact on quality of life and patient-reported outcomes during radiotherapy for head and neck cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England).* 2017;34(5):81.
15. Lima AG, Antequera R, Peres MP, Snitcosky I, Federico MHH, Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Brazilian dental journal.* 2010;21(3):186-92.
16. Viet CT, Corby PM, Akinwande A, Schmidt BL. Review of Preclinical Studies on Treatment of Mucositis and Associated Pain. *J Dent Res.* 2014;93(9):868-75.
17. Ryu JK, Swann S, LeVeque F, Scarantino CW, Johnson D, Chen A, et al. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled prospective

- phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(3):643-50.
18. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer.* 2016;24(6):2793-805.
 19. Reolon LZ, Rigo L, Conto F, Cé LC. Impact of laser therapy on quality of life of cancer patients with oral mucositis. *Rev Odontol UNESP.* 2017;46(1):19-27.
 20. de Carvalho AC, Scapulatempo-Neto C, Maia DCC, Evangelista AF, Morini MA, Carvalho AL, et al. Accuracy of microRNAs as markers for the detection of neck lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell BMC Medicine. 2015;13(1):108.
 21. Kluthcovsky ACGC, Kluthcovsky FA. WHOQOL-bref, an instrument for quality of life assessment: a systematic review. *Rev psiquiatr Rio Gd Sul* 2009;31(3).
 22. Costa JM, Nogueira LT. Factors associated with health-related quality of life of kidney transplant recipients in the municipality of Teresina, Piauí state, Brazil, 2010. *Epidemiol Serv Saúde.* 2014;23(1):121-9.
 23. Brasil, MS, INCA. Incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014. 124 p.
 24. Makarova G, Bette M, Schmidt A, Jacob R, Cai C, Rodepeter F, et al. Epidermal growth factor-induced modulation of cytokeratin expression levels influences the morphological phenotype of head and neck squamous cell carcinoma cells. *Cell and Tissue Research.* 2013;35(1):59-72.
 25. Tirelli G, Gatto A, Boscolo Nata F, Bussani R, Piccinato A, Marcuzzo AV, et al. Prognosis of oral cancer: a comparison of the staging systems given in the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2018;56:8-13.
 26. 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;67:93-9.
 27. Cunha CB. Avaliação da eficácia do tratamento para mucosite oral induzida por cinco-fluoracil, com uso de laser de baixa potência em diferentes em diferentes comprimentos de onda. São Paulo: São Paulo: University of São Paulo; 2010.
 28. Dastanpour S, Beitollahi JM, Saber K. The Effect of Low-Level Laser Therapy on Human Leukemic Cells. *Journal of Lasers in Medical Sciences.* 2015;6(2):74-9.
 29. Fekrazad RCN. Oral Mucositis Prevention and Management by Therapeutic Laser in Head and Neck Cancers. *Journal of Lasers in Medical Sciences.* 2014;5(1):1-7.
 30. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of Amifostine in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE.* 2014;9(15):1-9.
 31. Hadjieva T, Cavallin-Stahl E, Linden M, Tiberg F. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. *Support Care Cancer.* 2014;22(6):1557-62.
 32. Jadaud E, Bensadoun RJ. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? *Laser Therapy.* 2012;21(4):297-303.
 33. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WHJ, Mulagha MT, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Mucositis Study Group. Cancer.* 1999;85(10):2013-13.
 34. Sonis ST. The pathobiology of mucositis *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):277-84.

35. Teston EF, Marcon SS. Comparative study of quality of life of elderly living in condominiums versus community dwellers. *Invest Educ Enferm*. 2015;33(1):53-62.
36. Luzny J, Ivanovab K. Quality of life in hospitalized seniors with psychiatric disorders (a cross-sectional study from the Kromeriz District, Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009 Dec;153(4):315-8.
37. Power M, Tower K. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric *Social Science & Medicine*.46(12):1569-85.
38. Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. A application of the portuguese revision of the abbreviated instrument of quality life. *WHOQOL-bref. Rev Saúde Pública*. 2000;34:178-83.
39. Pereira RJ, Cotta RMM, Franceschini SCC, Ribeiro RCL, Sampaio RF, Priore SE, et al. Contribuição dos domínios físico, social, psicológico e ambiental para a qualidade de vida global de idosos. *Rev Psiquiatr RS*. 2006;28(1):27-38.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em pesquisa

Título da Pesquisa: Uso da laserterapia de baixa potência e da acupuntura no tratamento da mucosite e radiodermatite radioinduzidas em portadores de câncer de cabeça e pescoço

Instituição Promotora: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Coordenador: André Luiz Sena Guimarães

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, metodologia/procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis a você e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1- Objetivo:

Este projeto tem o objetivo de avaliar o uso do laser de baixa potência e da acupuntura na prevenção e tratamento das mucosites e radiodermatites induzidas pela radioterapia nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

2- Metodologia/procedimentos

Para tanto será necessário realizar os seguintes procedimentos:

- Responder aos questionários sobre o perfil do paciente (idade, sexo, renda, escolaridade), sobre a sua história de saúde e doença (antecedentes familiares, tabagismo, etilismo, data do diagnóstico), e, sobre qualidade de vida ao início e término do tratamento.
- Submeter-se ao tratamento da mucosite e/ou radiodermatite, com o laser de baixa potência e/ou acupuntura, caso essas lesões se desenvolvam durante o tratamento radio e/ou quimioterápico.
- Fornecer amostra sanguínea para realização de exame, será avaliado um marcador biológico que indica a evolução da doença e do tratamento realizado.
- Submeter-se ao tratamento da mucosite e/ou radiodermatite, com o laser de baixa potência e/ou acupuntura, caso essas lesões se desenvolvam durante o tratamento radio e/ou quimioterápico.

3- Justificativa

As mucosites e as radiodermatites são as complicações agudas mais comuns no tratamento oncológico, este estudo justifica-se na necessidade de se analisar o impacto do uso do laser de baixa potência e acupuntura na prevenção e tratamento dessas lesões e avaliar a expressão do Mir 210 no paciente portador do CCECP, relacionando seu uso no estadiamento e prognóstico da doença.

4- Benefícios

Como benefícios foi previsto diminuição da dor, melhora da cicatrização nas lesões de mucosite e radiodermatite e melhoria no prognóstico. Trazendo diminuição dos riscos da interrupção do tratamento oncológico em portadores de câncer cabeça e pescoço.

5- Desconfortos e Riscos

Como participante, você estará submetido aos riscos inerentes à punção venosa em acesso periférico, o que pode causar leve incômodo ou pequena dor local. Raramente, ocorre formação de hematomas locais e não há risco de infecção, quando procedimento realizado em técnicas assépticas. A aplicação do laser e da acupuntura não causa dor ou desconforto ao

sujeito.

6- Danos

Não existe risco de danos, no entanto, qualquer desconforto ou dano, caso ocorra, deverá ser imediatamente comunicado ao pesquisador responsável (André Luiz Sena Guimarães), pelos telefones: (38) 32298180 ou 32298103, para *notificação de acontecimentos e recebimento de orientação e /ou atendimento, se necessário*).

7- Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis

A aplicação do laser de baixa potência e da acupuntura para tratamento das lesões de mucosite e radiodermatite não traz nenhum risco de danos e não causa qualquer tipo de desconforto ao paciente.

8- Confidencialidade das informações

Durante toda a execução do projeto você estará resguardado da confidencialidade dos dados fornecidos. Sendo que os mesmos serão utilizados apenas para pesquisa.

9- Compensação/indenização

Não haverá nenhum tipo de benefícios financeiros para o participante e/ou pesquisador.

10- Consentimento:

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

_____	_____	___/___/___
Nome do participante	Assinatura do participante	Data
_____	_____	___/___/___
Nome da testemunha	Assinatura da testemunha	Data
_____	_____	___/___/___
Nome do coordenador da pesquisa	Assinatura do coordenador da pesquisa	Data

ENDEREÇO DO PESQUISADOR/TELEFONE:

Rua Santa Madalena, 80, Apto 102. Montes Claros/MG. CEP: 39400-632.

Telefone: 3229 8180/

Apêndice B - Parecer consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Uso da laserterapia de baixa potência e da acupuntura no tratamento da mucosite e radiodermatite radioinduzidas em portadores de câncer de cabeça e pescoço

Pesquisador: André Luiz Sena Guimarães

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 48215415.0.0000.5146

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.365.025

Apresentação do Projeto:

A radioterapia representa uma das principais modalidades do tratamento oncológico para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço. As mucosites e as radiodermatites são as complicações agudas mais comuns nesse tratamento. Desta forma, essas lesões podem interferir diretamente no bem-estar, na qualidade de vida e no tratamento dos pacientes, uma vez que podem se tornar tão graves o suficiente para piorar o estado de saúde, quanto para limitar ou interromper (deletério) o protocolo de tratamento radioterápico. O estudo envolverá participação de 100 indivíduos com diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP), adultos (20 anos ou mais), tratados com radioterapia durante a realização do estudo. Será utilizado questionários: Anamnese/Acompanhamento do paciente, Escala de avaliação da dor segundo Escala multidimensional de Evaluación del Dolor (EMEDOR), Escala de avaliação da qualidade de vida, segundo The World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument Briefly – WHOQOL-bref) e qualidade de vida relacionada à mucosite (31-Item OMQoL). Análises Moleculares serão efetuadas. O estudo foi delineado como do tipo quase experimental, longitudinal e analítico/comparativo.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 1.365.025

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o uso do laser de baixa potência e de acupuntura na prevenção e tratamento das mucosites e radiodermatites induzidas pela radioterapia nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O participante estará submetido aos riscos inerentes à punção venosa em acesso periférico, o que pode causar leve incômodo ou pequena dor local. Raramente, ocorre formação de hematoma local e não há risco de infecção, quando procedimento realizado em técnicas assépticas. A aplicação do laser e da acupuntura não causa dor ou desconforto ao sujeito. No entanto, qualquer desconforto ou dano deverá ser imediatamente comunicado ao pesquisador responsável.

Benefícios: Prevista diminuição da dor e melhora da cicatrização nas lesões de mucosite e radiodermatite, trazendo diminuição dos riscos da interrupção do tratamento oncológico em portadores de câncer cabeça e pescoço. Melhor conhecimento de marcador molecular importante na terapia da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importante para avaliar a laserterapia e acupuntura na prevenção e tratamento das mucosites e radiodermatites induzidas pela radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Apresentação de relatório final por meio da plataforma Brasil, em "enviar notificação".

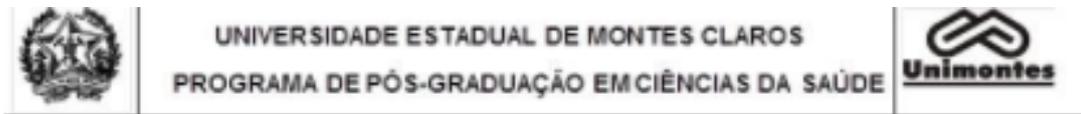
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto respeita os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos, sendo assim somos favoráveis à aprovação do mesmo.

Apêndice C - Formulário Anamnese do paciente



FORMULÁRIO ANAMNESE DO PACIENTE

Formulário destinado à coleta de dados de pacientes oncológicos em tratamento radioterápico com complicação de mucosites e radiodermatites.

*Obrigatório

*

Código de identificação do paciente: *

Sexo: *

- Masculino
 Feminino

Data de Nascimento/Idade: *

Escolaridade: *

- Nenhuma
 Ensino Fundamental Incompleto
 Ensino Fundamental Completo
 Ensino Médio Completo/superior incompleto
 Ensino Superior

Renda Familiar Mensal

- Até 2 salários mínimos

Tabagismo *

- Nunca fumou
- Tabagista
- Ex tabagista (mais de um ano sem fumar)

Se Tabagista:

Fumante, descrever há quanto tempo: _____, número de cigarros/dia: _____, tipo de cigarro:

Etilismo: *

- Nunca bebeu
- Etilista
- Ex etilista (mais de um ano sem beber)

Se etilista:

Etilista, descrever há quanto tempo: _____, número de doses/dia: _____, tipo de bebida:

- Destilada
- Fermentada

Ingestão nociva de álcool:

O consumo recomendável de bebida alcoólica diário é de até uma dose para mulher e duas para homem. O Ministério da Saúde considera como consumo nocivo de bebidas alcoólicas (quatro ou mais doses para mulheres e cinco ou mais doses para homens em uma única ocasião, nos últimos 30 dias). Fonte: (WHO, INCA, BRASIL, 2011).

- Menor que a dose máxima recomendada pelo MS
- Maior que a dose máxima recomendada pelo MS
- Maior que a dose recomendada e menor que a nociva
- Maior que a dose nociva

Tipo de Câncer:

CID:

T

- T0
- T1
- T2
- T3
- T4
- Tx

N

- N0
- N1
- N2
- N3
- Nx

M

- M0
- M1
- Mx

Data do Diagnóstico:

Protocolo Radioterápico:

- RADIOTERAPIA

Dose:

Número de sessões previstas:

Intervalo entre as sessões:

Tratamento Adjuvante

- Cirúrgico. Tipo de cirurgia: _____
- Quimioterápico
- Cirúrgico (_____) e quimioterápico

Protocolo Quimioterápico

Em caso de quimio com tratamento adjuvante, responder a seguir:

- QUIMIOTERAPIA

Tipo de medicamento utilizado:

Número de sessões previstas:

Intervalo entre as sessões:

Data de Diagnóstico

Data início do tratamento RT

Apêndice D - Ficha de acompanhamento do paciente

	UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE	
---	--	---

FICHA ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

*Obrigatório

CÓDIGO *

OBS

Data da avaliação:

dd/mm/aaaa

Data e horário da Coleta de amostra sanguínea:

Nome do coletor: _____

dd/mm/aaaa

Data da aplicação do Laser na Mucosite:

dd/mm/aaaa

LASERTERAPIA

Sessão da quimio: _____ e radio: _____ atual, quando da aplicação do laser na mucosite.

Comprimento da onda utilizado na mucosite:

Vermelho

Energia total em J

Comprimento da onda utilizado na radiodermatite:

- Vermelho

Energia total em J

Número de pontos:

Energia por ponto em J

Comprimento da onda utilizado na radiodermatite:

- Infravermelho

Energia total em J

Número de pontos:

Energia por ponto em J

Extensão e diâmetro médio da lesão em centímetros:

Localização da radiodermatite, identificar local da lesão conforme mapa anatômico topográfico cabeça e pescoço. In: Dicionário Ilustrado de Anatomia (Nomenclatura Internacional) Heinz Feneis. Editora Cultural Médica, Ltda. Rio de Janeiro, 1976. Figura em anexo.

- Cabeça
- 8 – região frontal
- 9 – região parietal
- 10 – região occipital
- 11 – região temporal
- 12 – região infratemporal
- Face
- 14 – região nasal
- 15 – região oral
- 16 – região mentoniana
- 17 – região orbital
- 18 – região infraorbitária

Legenda dos graus de radiodermatite segundo o RTOG - Radiation Therapy Oncology Group:

- Grau 0: sem reação
- Grau 1: Eritema leve, epilação, descamação seca
- Grau 2: Eritema doloroso, descamação, úmida, edema moderado
- Grau 3: Descamação úmida, confluyente, edema importante
- Grau 4: Ulceração, hemorragia, necrose

Avaliação da lesão durante laserterapia:

Grau de dermatite encontrado:

- Grau 0
- Grau 1
- Grau 2
- Grau 3
- Grau 4

Alimentação adotada:

- Dieta livre
- Dieta líquida/pastosa
- Sonda nasogástrica

Escala de avaliação da dor segundo Escala Multidimensional de Evaluación del Dolor (EMEDOR), instrumento em anexo

Escala de avaliação da qualidade de vida, segundo The World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument Briefly – WHOQOL-bref) e qualidade de vida relacionada à mucosite (31-Item OMQoL), apenas para primeira e última avaliação do paciente, instrumentos em anexo.

Óbito

- Sim
- Não

Data do óbito

Recidiva

- Sim
- Não

Data do Recidiva

ANEXOS

Anexo A - Whoqol-bref versão em português

WHOQOL - ABREVIADO VERSÃO EM PORTUGUÊS

Código do paciente

Aplicação

- Início (1)
- Término (2)

Estudo

- MU
- AC

1. As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas. Como você avaliaria sua qualidade de vida?

Marque o número que lhe pareça a melhor resposta

- 1- muito ruim
- 2- ruim
- 3 - nem ruim nem boa
- 4- boa
- 5- muito boa

2. Quão satisfeito você está com a sua saúde?

Marque o número que lhe pareça a melhor resposta

- 1- muito insatisfeito
- 2- insatisfeito
- 3 - nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- satisfeito
- 5- muito satisfeito

3. As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas. Em que medida você acha que sua dor física impede você de fazer o que precisa?

- 1- nada
- 2- muito pouco
- 3 - mais ou menos
- 4- bastante