



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**ENSAIO CLÍNICO MULTICÊNTRICO, CEGO,
RANDOMIZADO PARA COMPARAR DOIS PROTOCOLOS
DE FOTOBIMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO DE
XEROSTOMIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À
RADIOTERAPIA EM REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO.**

MARIANA BITÚ RAMOS PINTO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação
Antônio Prudente para a obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Fabio de Abreu Alves

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Ramos Pinto, Mariana .

Ensaio Clínico Multicêntrico, Cego, randomizado Para Comparar Dois Protocolos de Fotobiomodulação na Prevenção de Xerostomia em Pacientes Submetidos À Radioterapia em Região de Cabeça e Pescoço. / Mariana Ramos Pinto. São Paulo, 2024.

88f.

Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fabio de Abreu Alves.

1. Câncer de Cabeça e Pescoço, 2. Xerostomia, 3. Fotobiomodulação

CDU 616

Nome: Mariana Bitú Ramos Pinto

Título: Ensaio Clínico Multicêntrico, Cego, Randomizado Para Comparar Dois Protocolos De Fotobiomodulação Na Prevenção De Xerostomia Em Pacientes Submetidos À Radioterapia Em Região De Cabeça E Pescoço.

Aprovado em: 14 de outubro de 2024

Banca examinadora

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Graziella da Chagas Jaguar

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: João Gonçalves Filho

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Manoela Domingues Martins

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Membro da banca: Luiz Alcino Gueiros

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

*Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,
mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.*

Carl G. Jung

Ao meu querido avô, Dr. Antônio de Freitas Bitu (*in memoriam*), por estar sempre presente oferecendo proteção e sabedoria, e por me fazer de instrumento contínuo de sua obra terrena, tanto na vida dos pacientes quanto no seio da nossa família.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus melhores amigos, meus pais **Audisia e Daniel**, a minha eterna gratidão pelo amor e sabedoria imensuráveis. Eu queria dizer a vocês que agora eu entendo tudo... embora eu tenha precisado me distanciar fisicamente de vocês para que eu realmente compreendesse. Além de outros grandes ensinamentos, hoje eu entendo o peso da renúncia quando um sonho seu é muito maior que você, entendo que “casa” não é onde estamos e sim com quem estamos, entendo que há beleza em ser imperfeito, e principalmente entendo o poder do perdão, e eu não estou falando do perdão ao próximo, mas sim do ato de perdoar a si mesmo. De longe, esse último tem sido o meu maior desafio ao longo desses últimos anos. Eu sempre tive medo de que as minhas escolhas fossem ter um peso que eu não pudesse suportar, como a saudade de vocês, da nossa cultura e do nosso seio familiar, mas graças a vocês... tudo ficou mais leve e lá vamos nós realizar mais um sonho juntos. **À minha mãe**, obrigada por ser tão precisa e sábia em momentos de frustração e de alegria, por ser meu manual sobre “como lidar com as rasteiras que a vida dá”, e por me amar exatamente como sou... imperfeita, teimosa e sentimental, mas com muito orgulho... “filha de Audisia Bitu”. **Ao meu pai**, obrigada por ser sempre tão afetuoso, por dizer diversas vezes “filha, eu confio em você” quando eu mais precisei, ou “filha, seja independente” para me lembrar da importância de ser livre, por me fazer enxergar o verdadeiro tamanho dos problemas, e por ser sempre porto seguro para que eu possa me reencontrar quando eu me sentir perdida. Devo tudo a vocês... amo vocês eternamente!

À todos da minha família Sampaio-Bitu, o meu agradecimento por todo apoio e torcida irrestritos, e por acreditarem nos meus sonhos até mesmo quando eu achei que havia perdido tudo. Em especial, à minha vovó **Ana Maria**, por ser um dos elos que nos une mesmo em grandes distâncias e por ser tão especial, atemporal e sábia. Você me ensinou coisas que nenhuma palavra ou ação ensinaria... e eu serei eternamente grata! **Às minhas tias, Alena (tia Eia) e Adriana (minha mãe da capital)**, minhas amigas de outras vidas, o meu agradecimento por me ensinarem o “valor” e o “preço” de se trabalhar na área da saúde, e por sempre me incentivarem ao longo desses anos. **À nossa pequena Laurinha**, uma mensagem para quando aprender a ler: “você pode ser tudo que você quiser, desde que faça o bem”. Estarei sempre com você... Aos meus tios **André (dedé)** e tio **Egnaldo (Guégué)**, obrigada por sempre me receberem de braços abertos em todos os momentos e por cuidarem tão bem da nossa família. **À Zilma**, minha segunda mãe, um eterno agradecimento por ter cuidado de mim desde pequena,

por ter me incentivado e me protegido do mundo. Você não sabe da gratidão que sinto por você...Sinto sua falta.

Aos meus irmãos, **Felipe, Gabriel**, e em especial **Antônio (bitu neto)**, obrigada por todos os momentos de leveza e amizade, e por estamos aprendendo juntos como ser irmãos uns dos outros. **À minha irmãzinha Dani**, minha gratidão por perdoar a minha ausência e por se orgulhar de mim mesmo quando eu não me orgulhe tanto assim. Saiba que você tem aqui uma amiga que está pronta para te ensinar coisas que só irmãos podem... Tenho muito orgulho de você! **À minha família Ramos Pinto**, em especial a tia Dilene, por toda energia boa, torcida e amor ao longo desses anos. Obrigada por serem o reflexo de cuidado, alegria, e muita luta da vovó amara e vovô daniel.

Ao meu marido, **Filipe ou famoso Lipe**, a minha gratidão por suportar todas as minhas fases, por nos balancear como casal, por cuidar de mim, por sonhar junto e por ser o meu parceiro além dessa vida. Quem diria que aquele rapaz bem-humorado e bonitinho do bar me levaria ao altar, né? Na verdade, desde o dia que saímos a primeira vez, eu soube que se tratava de um reencontro de outras vidas, e que iríamos conquistar o mundo juntos. Dito e feito! Aqui estamos mais uma vez nos debruçando sobre sonhos que viraram metas, sobre outros que já se materializaram e sobre os próximos passos... nossa casa, nossas viagens, nossos futuros filhos, Sofia e Pedro. Eu tenho muito amor, carinho e admiração pelo filho, profissional impecável e marido que é, e por todos os outros papéis que você irá assumir daqui para a frente com maestria. Se você está comigo, eu sei que não estarei só, e que na viagem da vida não haverá monotonia... Te amo, baixinho! **Aos meus sogros, Seu Toni e Dona Jaci**, o meu agradecimento por sempre se fazerem presentes em todos os nossos momentos de ressignificação e alegria. **À família Cutrim, Toninho, Joceline, Wilson, Luana, Carminha e sobrinhos queridos**, o meu agradecimento pela amizade, força e conselhos. Vocês são minha família também, e eu sempre estarei aqui por vocês

Ao meu querido orientador, **Prof. Dr. Fábio Alves**, ou famoso “Fabin” ou “Cocadinha de sal”, o meu eterno agradecimento pelos ensinamentos valiosos que vão além da vida profissional. Ao longo desses 6 anos, eu pude aprender muitas coisas com o senhor no A.C. Camargo, como sobre competência, persistência, abdicação e ética, mas o principal foi sobre dedicação e simplicidade. A forma como o senhor se dedica em prol dos pacientes, da sua família e dos seus amigos é quase que poética, e me fez entender quem realmente era o Dr. Fábio. Um pai amoroso, amigo leal, um mineirinho fidedigno amante de cachaça e churrasquinho, e muito além de um orientador inspirador, mas um apoiador de sonhos. Diante da responsabilidade e admiração que tenho em ser sua “filha da pós-graduação” e ter esse

carimbo “F.A. Alves”, eu sinto que 6 anos foram poucos para aproveitar todas as oportunidades que o senhor pode oferecer, e hoje eu entendo a importância das “broncas” que o senhor me deu. Afinal, a profissional que sou hoje tem muito do Dr. Fábio Alves e eu me orgulho demais disso. Muito obrigada por tudo! Eu espero que o senhor possa se orgulhar muito de mim ainda.

A Prof. Dra. Manoela Martins, ou minha querida Mano, eu já falei o quanto sou grata a você hoje? Trabalhar e aprender com você foi uma das maiores honras que tive na vida, Mano. Eu já tinha noção da mulher e pesquisadora completas que a famosa “MD Martins” era, mas ao me aproximar de você percebi que você era muito mais. Tu és significado de empatia, amor pelo que faz, muito trabalho duro, competência, família e aconchego. Você não tem ideia do espelho que se tornou pra mim, e do respeito e admiração que tenho por também ter o carimbo “MD Martins”. O fascínio pela fotobiomodulação e pela pesquisa eu devo a ti e isso é impagável. Espero te honrar e te orgulhar onde eu for. Obrigada por tudo, Mano! Love u!

Ao Prof. Dr. Rogerio Castilho e Profa. Dra. Cristiane Squarize, o meu agradecimento por serem grandes mestres profissionais, e mentores pessoais nesse momento tão crucial que é o início da carreira acadêmica no exterior. Muito obrigada por terem aberto as portas do lab para mim, por serem tão conselheiros e pacientes com o meu processo de aprendizado, e por me apoiarem incondicionalmente em tudo, mesmo que com pouco tempo de convivência. Saibam que eu darei o meu melhor aqui no lab, aprendendo tudo de forma rápida e responsável, e que faremos muita coisa boa e grandiosa daqui pra frente. Espero que eu possa orgulhá-los muito! Obrigada por tudo!

As minhas queridas amigas, **Amanda e Leticia**, o meu agradecimento por serem, muitas vezes, meu combustível para não desistir e por me ajudarem a entender o tempo das coisas. Com vocês eu pude dividir momentos de alegria na pós-graduação, compartilhar minhas fragilidades e medos, e ser eu mesma sem qualquer julgamento. Vocês sabem o quão difícil é isso hoje em dia? Eu nunca vou esquecer dos nossos cafezinhos, olhares comunicativos dizendo “você viu isso?”, ou nossas mensagens de “bom dia com fofoca” ou até “eu não aguento mais, vou desistir”. Tudo ficou tão mais leve e engraçado quando conheci vocês... que eu nem sei como vai ser daqui pra frente. Saibam que tenho muito orgulho de vocês e que estarão sempre no meu coração, onde quer que a vida leve a gente. Amo vocês e obrigada por ensinarem tanto!

Aos **queridos pacientes da pesquisa**, em especial à **Seu Edson** (*in memoriam*), a minha gratidão me aceitarem para participar em um dos momentos mais delicados das suas vidas. Obrigada por acreditarem no nosso trabalho, e por dividirem as suas experiências de luto, coragem e relatos de fé. Serei eternamente aos seus ensinamentos.

AGRADECIMENTOS

Todos nós sabemos que grandes feitos vêm acompanhados de grandes abdições. Todavia, Deus coloca pessoas nas nossas vidas que se tornam elos importantes que nos conectam com a nossa vocação e nos ensinam a acreditar no propósito. Durante esses 6 anos de A.C. Camargo, no mestrado e doutorado, eu conheci muitas pessoas e escrever em poucas páginas o que cada um me ensinou é quase uma tarefa falha, mas aqui eu tentarei deixar eternizada a gratidão que sinto.

Agradeço primeiramente à **Deus**, por me fazer de instrumento do seu amor pelo próximo, e por nunca abandonar a sua filha, inclusive nos momentos de escassez de fé. Eu confio no teu plano, Deus e te agradeço por colocar pessoas tão maravilhosas na minha vida.

À **casa A.C. Camargo**, a minha gratidão por ter sido a minha escolha sobre os pilares do atendimento oncológico, e principalmente sobre a vida. Agradeço à **equipe da pós-graduação e ensino**, em especial ao Dr. Rubens, Dr. José Humberto, Luciana, Adriana, por toda confiança em mim depositada durante a minha jornada como representante discente, e pelo cuidado e ajuda irrestrita em todas as etapas do meu doutorado. À **Janaina**, obrigada por toda disponibilidade e paciência em me orientar nas análises estatísticas, e pela disposição de sempre em criar métodos para o meu entendimento. Obrigada pelo carinho de sempre. À **equipe da recepção do ambulatório Jorge Fairbanks**, agradeço pelo acolhimento, e ajuda na otimização dos atendimentos dos nossos queridos pacientes. À **toda equipe do departamento de cabeça e pescoço e radioterapia**, em especial ao Dr. José Guilherme e o Dr. João Gonçalves, obrigada pela confiança e por apoiar nossos projetos em prol da melhoria da jornada dos nossos pacientes.

Aos titulares do departamento de Estomatologia do A.C. Camargo, em especial ao Dr. André Caroli e Dra. Graziella Jaguar, sou imensamente grata por cada palavra de carinho e cada ensinamento durante esses anos. Eu admiro vocês demais e tenho muito orgulho de ter aprendido com os melhores e mais empáticos seres humanos que já vi. Muito obrigada por tudo! Agradeço também a todos os **residentes em estomatologia (2020 a 2023)**, em particular o Rodolfo e a Ana Carolina, pela contribuição ao trabalho e pela amizade que construímos. Vocês foram essenciais para que o trabalho desse certo! Obrigada por tudo!

Aos colegas de pós-graduação, em especial Nathália, Rafael, Letícia Pacheco e Walkiria, agradeço por todos os cafés, risadas e conselhos de vida compartilhados e por todos

os momentos alegres que me proporcionaram. Em especial, agradeço à **Carolinne** por dividir comigo um dos papéis mais interessantes que tive nesses anos que foi ser representante discente do A.C. Camargo. Obrigada por ser tão parceira, cuidadosa e amiga em todos os momentos aqui em Michigan. Viver Michigan com você foi um presente.

Aos queridos amigos que fiz na Universidade de Michigan ao longo do doc. sanduíche, em especial a Gabi (minha roommate querida), Elisa, Juliana, Letícia, Isabela, Jaque, Ririko, Rafael e Gui, o meu agradecimento por tornarem a experiência no exterior ainda mais engraçada e leve. Tenho muito orgulho de vocês e sou muita grata pela nossa amizade que transcende a vida acadêmica.

Agradeço à **equipe de estomatologia do hospital das clínicas e do setor de patologia bucal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, em especial a **Isadora e Amanda**, por serem tão compromissados com o trabalho e serem tão receptivos e amorosos. Além disso, agradeço à equipe de odontologia do **Instituto do Câncer de São Paulo**, em especial à **Profa. Dra. Ana Carolina**, por sempre ser tão querida e pelas contribuições enriquecedoras no nosso trabalho.

Agradeço à toda equipe de professores e pós-graduandos do departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo - USP, em especial ao **Prof. Norberto**, por terem me aberto portas da estomato e contribuído para minha formação na estomatologia.

Às amigas da faculdade, em especial à **Camylla**, por ser tão parceira e por sempre estar conectada comigo onde quer que eu esteja. Aos amigos de infância, em especial ao Eraldo, um muito obrigada por sempre tão amorosos sempre que nos encontramos e pela torcida de sempre.

Aos meus queridos professores da graduação da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, em especial à **Profa. Flávia Perez, Maria Luiza, Alessandra e Luiz Alcino**, agradeço por todo incentivo e ensinamentos que edificaram o meu lado profissional até hoje. Ao meu pai da graduação, **Prof. Dr. Danyel Perez**, agradeço por ter plantado a sementinha do amor pela pesquisa e docência. Eu não estaria aqui se não fosse pelo senhor e eu nunca vou cansar de dizer isso ao senhor. Muito obrigada!

Por fim, agradeço à **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES**, pela bolsa concedida durante o doutorado e doutorado sanduíche.

RESUMO

Ramos Pinto, MB. **Ensaio clínico multicêntrico, cego, randomizado para comparar dois protocolos de fotobiomodulação na prevenção da xerostomia em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço** [tese] - São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Inúmeras sequelas bucais relacionadas a radioterapia (RT) e/ou quimioterapia (QT) podem acometer pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (CECP) como a xerostomia e a hipossalivação. Estudos tem sugerido uma combinação de métodos para minimizar a disfunção nas glândulas salivares, técnicas poupadoras de RT, sialagogos e fotobiomodulação (FBM). Este estudo objetivou acessar o impacto da FBM extraoral (EOFBM) comparado com o controle no manejo da xerostomia/hipossalivação em pacientes com diagnóstico CECP submetidos a RT. Sessenta pacientes foram randomizados de forma global em Grupo Controle (laser de baixa potência intraoral, 660 nm, 100 mW, 3,33 mW/cm², 0,03 cm², 10 J/cm², 3 segs./ponto) e Grupo EOFBM (laser de alta potência, desfocado, extraoral, 810 + 980 nm, 1000 mW, 203 mW/cm², 4,91 cm², 6,11 J/cm², 30 segs./ponto). Os pacientes foram avaliados diariamente para xerostomia e os parâmetros funcionais orais, e semanalmente para o fluxo da saliva total não estimulada (SNE) e saliva estimulada (SE), e o trismo. Nenhuma diferença estatística foi encontrada entre os grupos para xerostomia ($p=0,699$), nem para o fluxo da SE ($p=0,574$), nem para a incidência de trismo ($p=0,827$). Em relação ao fluxo SNE, foi encontrada uma diferença entre os grupos apenas na 1ª semana de RT ($p=0,023$). Apesar disso, o grupo EOFBM apresentou melhores pontuações médias quanto ao parâmetro “engolir” na 4ª semana ($p=0,022$) e na última semana de RT ($p=0,049$), e para o parâmetro paladar na 5ª semana ($p=0,018$). Algumas variáveis foram associadas com o desfecho de xerostomia grau III, como o uso de álcool ($p=0,007$), a dose de RT ($p=0,038$) e o uso de sonda nasointestinal ($p=0,002$), e a localização do tumor foi importante para o desenvolvimento da hipossalivação grau III ($p=0,026$). Os achados do presente estudo sugerem que a FBM extraoral, com LAP desfocado, em comprimento de onda infravermelho e com área de feixe maior, pode oferecer benefícios clínicos relevantes para os pacientes com CECP, principalmente em relação a manutenção da QoL, através da preservação das funções orofaríngeas.

Palavras-chaves: Xerostomia, Fotobiomodulação, Radioterapia, Câncer de Cabeça e Pescoço.

ABSTRACT

Ramos Pinto, MB. **Distinct protocols of photobiomodulation in the prevention of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients: a multicenter, randomized, and single-blind clinical trial.** [Tese] - São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Head and neck cancer patients often experience various oral side effects from radiotherapy (RT) and/or chemotherapy (CT), such as dry mouth (xerostomia) and reduced saliva production (hyposalivation). Many studies suggest that combining different approaches—such as cholinergic agents, RT-sparing techniques and photobiomodulation (PBM)—may help alleviate these symptoms. This study aimed to assess the impact of extraoral PBM (EOFBM) compared to the control in the management of xerostomia/hyposalivation in patients diagnosed with HNSCC undergoing RT. Sixty patients were globally randomized into a control group (intraoral low-power laser, 660 nm, 100 mW, 3.33 mW/cm², 0.03 cm², 10 J/cm², 3 sec/point) and an EOFBM group (high-power, defocused, extraoral laser, 810 + 980 nm, 1000 mW, 203 mW/cm², 4.91 cm², 6.11 J/cm², 30 sec/point). Patients were assessed daily for xerostomia and oral functional parameters, and weekly for unstimulated salivary flow (USF) and stimulated salivary flow (SSF), as well as for trismus. No statistical difference was found between the groups for neither xerostomia ($p = 0.699$), nor for SF flow rates ($p = 0.574$), nor for the incidence of trismus ($p = 0.827$). Regarding USF, a difference between groups was found only in the first week of RT ($p = 0.023$). Nevertheless, the EOFBM group showed better average scores for the “swallowing” parameter in the 4th week ($p = 0.022$) and the last week of RT ($p = 0.049$), and for the “taste” parameter in the 5th week ($p = 0.018$). Several variables influenced the outcome of grade III xerostomia, such as alcohol consumption ($p = 0.007$), RT dose ($p = 0.038$), and nasoenteral tube ($p = 0.002$), while tumor location was important for the development of Grade III salivary hypofunction ($p = 0.026$). The findings of the present study suggest that extraoral PBM, with a defocused high-power laser, infrared wavelength, and larger beam area, may offer relevant clinical benefits for HNSCC patients, particularly regarding the maintenance of QoL through the preservation of oropharyngeal functions.

Keywords: Dry mouth, Xerostomia, Photobiomodulation, Radiotherapy, Head and Neck Cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Arquitetura do ácino e do sistema de ductos (gerado no BioRender®)	6
Figura 2	Fenômenos fotônicos e as moléculas envolvidas no mecanismo de absorção da terapia de fotobiomodulação, de acordo com a fluência (J/cm^2) (gerado no BioRender.com).	17
Figura 3	Protocolo de laserterapia intraoral com o aparelho DUO®.	23
Figura 4	Protocolo de aplicação de laserterapia extraoral com o aparelho Gemini®. Setas - cinza - indica a ponteira; preta - indica o adaptador.	24
Figura 5	Fluxograma ilustrando a jornada dos 60 pacientes do estudo.	31
Figura 6	a. Incidência geral de xerostomia entre os grupos categorizada em 0, I, II, III. b. Incidência geral de xerostomia entre os grupos ressaltando o grau III. c. Incidência de xerostomia, em qualquer grau, ao longo dos momentos do estudo de acordo com os grupos.	34
Figura 7	a. Média do fluxo salivar total não estimulado ao longo dos momentos do estudo de acordo com os grupos. b. Incidência geral de hipossalivação de acordo com os grupos.	36
Figura 8	Média do fluxo salivar total não estimulado ao longo dos momentos do estudo de acordo com os grupos.	37
Figura 9	Parâmetros funcionais ao longo do estudo entre os grupos.	39
Figura 10	a. Incidência de trismo grau II e III ao longo do tempo entre os grupos. b. Incidência de trismo ao longo dos momentos do estudo de acordo com os grupos.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características estruturais das glândulas salivares e contribuição no fluxo salivar total sem estímulo e em estímulo mastigatório.	7
Tabela 2	Funções da saliva relacionada a sua composição e seu modo de ação.	8
Tabela 3	Instrumentos clínicos comuns para avaliação da xerostomia e hipofunção das glândulas salivares em pacientes oncológicos (avaliação pelo pesquisador).	12
Tabela 4	Intervenções para a prevenção e tratamento da disfunção das glândulas salivares radio-induzida, de acordo com a evidência e força de recomendação (MASCC/ISOO/ASCO).	15
Tabela 5	Parâmetros físicos dos protocolos de FBM.	25
Tabela 6	Classificação subjetiva adaptada de acordo com Eisbruch et al. (2003).	27
Tabela 7	Classificação objetiva segundo Eisbruch et al. (2003).	27
Tabela 8	Classificação do trismo segundo (NCI).	29
Tabela 9	Características clínicas e demográficas dos 60 pacientes de acordo com o grupo.	32
Tabela 10	Comorbidades e medicamentos em uso contínuo no baseline, de acordo com o grupo.	33
Tabela 11	DVH média das parótidas (PAR) entre os grupos de acordo com o tipo de RT.	33
Tabela 12	Associação das características clínicas e a incidência de xerostomia grau III, como determinado pelos testes qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher.	35
Tabela 13	Média do fluxo salivar total não estimulado nos grupos Controle e EOFBM durante as fases do estudo.	37
Tabela 14	Associação das características clínicas e a incidência de hipossalivação grau III, como determinado pelos testes qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher.	38
Tabela 15	Médias de pontuação geral de cada parâmetro funcional oral entre os grupos.	39

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACh	Acetilcolina (do inglês: <i>acetylcholine</i>)
AP-1	Proteína ativadora 1 (do inglês: <i>activating protein-1</i>)
ASCO	Sociedade americana de oncologia clínica (do inglês: <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ATP	Trifosfato de adenosina
cAMP	monofosfato cíclico de adenosina (do inglês: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>)
CECP	Carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço
COX	Citocromo c oxidase
CTCAE	Critério de terminologia comum para efeitos adversos (do inglês: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DGS	Disfunção das glândulas salivares
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês: <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DP	Desvio padrão
DVH	Dose volume histograma (do inglês: <i>dose volume histogram</i>)
DVM	Dimensão vertical máxima
EGF	Fator de crescimento epidérmico (do inglês: <i>epidermal growth factor</i>)
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FBM	Fotobiomodulação
FGF	Fator de crescimento fibroblástico (do inglês: <i>fibroblast growth factor</i>)
EOFBM	Fotobiomodulação extraoral
GS	Glândulas salivares
Gy	Gray – unidade de medida para energia ionizante absorvida
HCPA	Hospital das clínicas de Porto Alegre
HGS	Hipofunção das glândulas salivares
HIF-1α	Fator indutor de hipoxia 1 alpha (do inglês: <i>hypoxia inducible factor 1 alpha</i>)
Hz	Hertz – unidade de medida para frequência
ICESP	Instituto do Câncer de São Paulo
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina (do inglês: <i>insulin-like growth factor</i>)

IMPT	Protonterapia de intensidade modulada (do inglês: <i>intensity modulated proton therapy</i>)
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada (do inglês: <i>intensity-modulated radiotherapy</i>)
J	Joule – unidade de medida para energia
LAP	Laserterapia de alta potência
Laser	Amplificação de Luz por Emissão Estimulada de Radiação (do inglês: <i>light amplification by stimulated emission of radiation</i>)
LBP	Laserterapia de baixa potência
LED	Diodo emissor de luz (do inglês: <i>light-emitting diode</i>)
LENT-SOMA	Força-tarefa de efeitos tardios sob o tecido normal - subjetivo, objetivo, gerenciamento, analítico. (do inglês: <i>Late Effects Normal Tissue Task Force - Subjective, Objective, Management, Analytic</i>)
MASCC/ISOO	Associação multinacional de Cuidados de Suporte no Câncer/ Sociedade internacional de Oncologia Oral (do inglês: <i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology</i>)
MO	Mucosite oral
mTOR	Alvo da rapamicina em mamíferos (do inglês: <i>mammalian target of rapamycin</i>)
mW	Miliwatt - unidade de potência equivalente a um milésimo de watt.
NCI	Instituto nacional do câncer (do inglês: <i>ational Cancer Institute</i>)
NF-κB	Fator nuclear kappa B (do inglês: <i>nuclear fator kappa B</i>)
nm	Nanômetro - unidade de medida para comprimento de onda
ON	Óxido nítrico
ORN	Osteorradionecrose
PI3K	fosfatidilinositol-3-quinase (do inglês: <i>phosphoinositide 3-kinase</i>)
p. J	Fóton joule (do inglês: <i>photon joule</i>)
PTV	Volume de planejamento alvo (do inglês: <i>planning target volume</i>)
QoL	Qualidade de vida (do inglês: <i>quality of life</i>)
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
RTC3D	Radioterapia conformacional tridimensional
RTOG/EORTC	Grupo de radioterapia oncológica/Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (do inglês: <i>Radiation Therapy Oncology Group/European Organization</i>)

for Research and Treatment of Cancer)

SE Saliva total estimulada

SNA Sistema nervoso autônomo

SNE Saliva total não estimulada

SNP Sistema nervoso parassimpático

SNS Sistema nervoso simpático

TCTH Transplante de células tronco hematopoiéticas

TGF- β 1 e 3 Fator de crescimento transformador β 1 e 3 (do inglês: *transforming growth factor β 1 e 3*)

TRPV1 Receptor potencial transitório vaniloide tipo 1 (do inglês: *transient receptor potential vanilloid 1*)

W Watt - unidade de medida de potência

WALT Associação Mundial de Terapia de Fotobiomodulação (do inglês: *World Association of Photobiomodulation Therapy*)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1.	Carcinoma Epidermóide De Cabeça E Pescoço Em Cavidade Oral E Orofaringe	3
2.2.	Glândulas Salivares E O Fluxo Salivar	5
2.3.	Disfunção Das Glândulas Salivares.....	10
2.4.	Princípios Da Fotobiomodulação E A Disfunção Das Glândulas Salivares Radio-Induzida	16
3	OBJETIVOS	19
3.1	Objetivo Primário	19
3.2	Objetivos Secundários	19
4	METODOLOGIA.....	20
4.1	Delineamento Do Estudo.....	20
4.2	População E Amostra	20
4.3	Critérios De Inclusão	21
4.4	Critérios De Exclusão	21
4.5	Critérios De Descontinuação	22
4.6	Abordagem Inicial Dos Pacientes	22
4.7	Randomização E Composição Dos Grupos.....	22
4.8	Protocolo De Cuidados Odontológicos	25
4.9	Informações Sobre A Coleta De Dados.....	26
4.10	Avaliação Da Xerostomia.....	26

4.11 Avaliação Do Fluxo Salivar (Sialometria)	27
4.12 Avaliação De Parâmetros Funcionais.....	28
4.13. Avaliação Do Trismo	28
4.14. Análise Dos Dados E Métodos Estatísticos.....	29
 5 RESULTADOS	 30
5.1. Perfil Dos Pacientes.....	30
5.2 Incidência Geral De Xerostomia	34
5.3. Xerostomia Intensa E O Perfil Dos Pacientes	35
5.4. Fluxo Salivar Total Não Estimulado (SNE).....	36
5.5. Fluxo Salivar Total Estimulado (SE)	37
5.6. Hipossalivação Intensa E O Perfil Dos Pacientes	38
5.7. Parâmetros Funcionais.....	39
5.8. Desenvolvimento De Trismo.....	40
 6 DISCUSSÃO	 42
 7 CONCLUSÃO.....	 46
 8 REFERÊNCIAS	 47

ANEXO 1

APÊNDICES

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice 2 - Ficha Clínica

Apêndice 3 - Ficha de coleta de dados

Apêndice 4 - Avaliação do Fluxo de Saliva e do Trismo

1 INTRODUÇÃO

O tratamento do carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (CECP), como a excisão cirúrgica, quimioterapia (QT) e radioterapia (RT), estão frequentemente associadas a diversos efeitos adversos bucais de curto a longo prazo, como a mucosite oral (MO), alterações no paladar, cárie de radiação, doenças periodontais, osteorradionecrose (ORN), e os efeitos da sob as glândulas salivares (GS)¹. A disfunção das glândulas salivares (DGS), mais especificamente induzida por RT (DGS-RT) afeta cerca de 90% dos pacientes submetidos a RT, e quando não controlada pode interferir na performance dos pacientes ao longo do tratamento, intensificar todas as demais complicações bucais, aumentando os custos indiretos envolvidos no tratamento oncológico e piorando a qualidade de vida (QoL) desses pacientes².

A DGS-RT pode ser representada, simultaneamente, pela hipofunção das glândulas salivares (HGS), pelas modificações químicas na composição salivar e pela sensação persistente de boca seca (xerostomia), e entender a extensão dos efeitos da radiação nas GS é essencial para o estabelecimento de terapias³. Para a prevenção da DGS-RT, têm sido recomendado o uso de técnicas de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e de fármacos com ação muscarínica agonista (pilocarpina etc.), porém outras terapêuticas têm emergido, como a fotobiomodulação (FBM), no intuito de minimizar os efeitos tardios da RT sob as GS⁴. A FBM é uma terapia fotônica, a qual utiliza diversas fontes de luz não ionizante, incluindo lasers e diodo emissor de luz (LED), tanto no espectro visível quanto no infravermelho para gerar efeitos terapêuticos sob os tecidos biológicos, como o controle inflamatório, reparo tecidual e até imunomodulação através da modulação de espécies reativas de oxigênio (EROs), liberação de óxido nítrico (NO) e indução de produção de trifosfato de adenosina (ATP)⁵⁻⁷

A FBM é capaz de promover alguns efeitos em benefício da regeneração do parênquima glandular danificado pela RT através da aceleração do metabolismo celular e da regulação dos canais de Ca^{2+} , clinicamente visto como a manutenção no fluxo salivar, nos sintomas de xerostomia, na composição salivar, favorecendo a melhoria da QoL^{8,9}. Os estudos clínicos randomizados que avaliaram o potencial da FBM para mitigação da DGS-RT incluíram uma abordagem associativa entre comprimentos de onda no espectro visível e infravermelho aplicados intra e extraoralmente¹⁰⁻¹². A aplicação extraoral de FBM tem sido abordada na literatura para o manejo da MO como uma técnica potencialmente vantajosa para os pacientes

oncológicos, pois permite menos desconforto aos pacientes, oferecendo uma alternativa prática e segura¹³. Mais recentemente, segundo a opinião dos especialistas da *World Association of Photobiomodulation Therapy (WALT)*, a utilização de FBM transcutâneos, em variados comprimentos de onda, irradiância entre 10 e 150 mW/cm², com energia total de 2 Einstein por área tratada, aplicada 2 a 3 vezes por semana, é recomendada para o controle da DGS-RT¹⁴. Desta forma, este estudo teve como objetivo comparar os efeitos da FBM extraoral (EOFBM) através de uma LAP, desfocado, operado em baixa potência, na prevenção e tratamento da xerostomia/hipossalivação em pacientes submetidos à RT de cabeça e pescoço.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO EM CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

Dentre as neoplasias malignas da região de cabeça e pescoço, o CECP localizado na cavidade oral e orofaringe, representa um dos tipos de câncer mais desafiadores no contexto do diagnóstico e tratamento na atualidade¹⁵. Globalmente, as estatísticas são alarmantes: estima-se que cerca de 389.485 novos casos de câncer de cavidade oral ocorrerão nos próximos anos, com uma taxa de mortalidade próxima a 50%, enquanto para o câncer de orofaringe é esperado cerca de 106.316 novos casos e 52.268 óbitos¹⁶. No Brasil, o panorama segue uma tendência igualmente preocupante, com a estimativa de aproximadamente 15.100 novos casos de câncer bucal, sendo 10.900 em homens e 4.200 em mulheres para cada ano do triênio 2023-2025¹⁷. Além disso, as projeções baseadas no crescimento e envelhecimento populacional indicam um aumento expressivo no número de novos casos de câncer em geral entre 2022 e 2050, passando de 20 milhões para 35 milhões, considerando ambos os sexos e todas as faixas etárias, o que pode indicar um amanhã cada vez mais obscuro¹⁶.

Diante desse cenário, o rastreamento dos fatores de risco associados ao desenvolvimento dessa neoplasia consiste em uma medida imprescindível¹⁸. Os principais fatores de risco associados incluem o consumo de tabaco e álcool, que agem de forma sinérgica na carcinogênese da mucosa oral e faringe¹⁹. Adicionalmente, a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV), especialmente nos tumores da orofaringe, tem destaque como importante fator etiológico e preditivo²⁰. Outros fatores, como a exposição ocupacional a substâncias carcinogênicas, faixa etária, sexo, dieta pobre em nutrientes e a predisposição genética, também desempenham um papel relevante no desenvolvimento desses tumores²¹. O tratamento do CECP compreende, na maioria dos casos, uma abordagem multimodal, que inclui terapias cirúrgicas (resssecção tumoral) e não cirúrgicas (RT, QT ou imunoterapias), podendo diferir de acordo com a acessibilidade aos serviços e recursos entre os países e centros oncológicos²². O planejamento terapêutico leva em conta diversos fatores como as características histopatológicas, a localização anatômica do tumor primário, envolvimento de estruturas vitais e as condições clínicas do paciente, sendo a tomada de decisão guiada a através do estadiamento

do tumor (sistema TNM)²³. A cirurgia (ressecção tumoral) é a modalidade mais frequentemente realizada para o tratamento do CECP, o qual em conjunto com o esvaziamento cervical eletivo pode ser associado a redução de recorrência loco regional e a melhores chances de sobrevida livre de doença²⁴. Entretanto, tal procedimento podem resultar em sequelas anatômicas significativas, principalmente em tumores avançados (estadiamento clínicos III e IV), afetando intensamente as funções orais dos pacientes, tornando essencial a integração de uma equipe multidisciplinar desde o processo diagnóstico²⁵. Dentre as alternativas de tratamento não cirúrgicas, a RT, seja isoladamente ou como adjuvante à cirurgia, tem um papel crucial na eficácia do tratamento de pacientes com CECP em cavidade oral e orofaringe. As principais modalidades radioterápicas utilizadas incluem o fracionamento de altas doses entre 50 e 75 Gy, geralmente 1,5 a 2 Gy por fração em 30 a 35 sessões, através da RTC3D ou IMRT, as quais são relacionadas com o efetivo controle da doença loco regional, a melhoria da sobrevida geral e a redução da mortalidade^{26,27}. Mais recentemente, a protonterapia de intensidade modulada (IMPT) tem sido abordada como uma modalidade de RT para o tratamento do CECP capaz de tratar grandes volumes tumorais com a preservação de estruturas e órgãos adjacentes²⁸.

A QT, por sua vez, pode ser utilizada como tratamento de indução prévio a RT e/ou ressecção tumoral através da combinação de cisplatina com docetaxel ou 5-fluorouracil, ou como adjuvante à RT e ressecção tumoral frequentemente necessária em casos de metástases regionais e à distância sendo associada com maiores índices de sobrevida quando em conjunto à cirurgia e à RT²⁹. Na situação de recorrência tumoral ou progressão de doença sem resposta ao tratamento preconizado, as imunoterapias e terapias alvo, como o pembrolizumabe e nivolumabe, têm se mostrado cada vez mais promissoras quando se trata do aumento da sobrevida global e da progressão livre de doença^{30,31}. Embora as abordagens terapêuticas, sejam cirúrgicas e/ou não cirúrgicas, estejam alinhadas com o aumento da chance do sucesso terapêutico e/ou controle da doença, elas também estão associadas a uma série de eventos colaterais agudos e tardios significativos que impactam a QoL dos pacientes^{32,33}.

Dentre as alterações agudas, a mucosite, mais especificamente a MO é a condição oral inflamatória mais frequente no tratamento oncológico do CECP, a qual atinge cerca de 60 a 100% dos pacientes submetidos a RT em cabeça e pescoço podendo evoluir para formas mais gravemente debilitantes^{34,35}. A incidência e intensidade da MO podem ser influenciadas por diversos fatores como o tipo de RT (RTC3D ou IMRT), dose de radiação, campo de radiação, combinação com QT, idade, histórico médico e odontológica pregressa, e outras condições clínicas associadas ao paciente³⁶. A apresentação clínica da MO se inicia por volta da 2ª a 3ª semana de RT quando a dose de radiação cumulativa atinge 15 a 20 Gy, a qual pode incluir

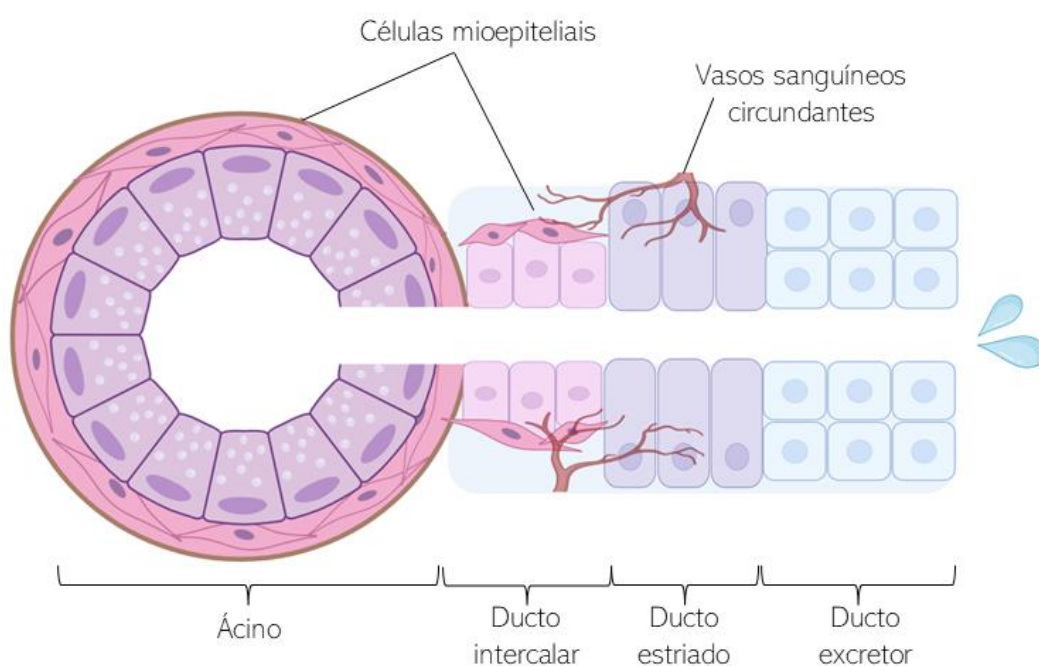
desde um eritema até múltiplas ulcerações cobertas por pseudomembrana. Quando não adequadamente controlada, a ulcerações da MO podem se tornar confluentes e até infectadas, as quais impedem o paciente de mastigar, deglutir regularmente e realizar devidamente a higiene bucal. Na falta de manejo, as consequências são a perda de peso, a necessidade de cuidados de suporte (administração de opioides e sonda nasointestinal), o aumento dos custos hospitalares devido a internações prolongadas, e até a interrupção da terapia antineoplásica^{37,38}.

Outra complicação comum nos pacientes irradiados com CECP é a disgeusia, ou alteração do paladar, que é resultante principalmente do dano pela exposição à RT ao epitélio especializado na cavidade oral, o que compromete a percepção gustativa ou até à “ageusia” (perda total do paladar). Em torno de 75% a 100% dos pacientes em regime de RT na região de cabeça e pescoço exibem alterações de paladar, onde todos os sentidos do paladar (doce, amargo, salgado, azedo e umami) são afetados a depender do campo e dose de radiação, concomitância com QT, medicações em uso e da presença de infecções^{39,40}. Após a RT, a sensibilidade ao paladar geralmente apresenta melhora após vários meses desde o dano gerado na mucosa olfatória, embora possa persistir devido a redução do fluxo de saliva induzido pela RT⁴¹. Além dos efeitos das mucosas, a exposição a altas doses de RT na região de cabeça e pescoço, incluindo a região da junção temporomandibular, mandíbula e maxila no campo de radiação, pode causar efeitos bucais tardios como o trismo (incapacidade de abertura bucal), a doença periodontal, a desmineralização do esmalte dental favorecendo cárie de radiação e até a ORN^{42,43}. Geralmente, os pacientes submetidos a RTC3D seguidos da ressecção tumoral apresentam maior incidência de níveis intensos de trismo, e aqueles com tumores de cavidade oral, que receberam QT adjuvante e com higiene bucal pobre são considerados pacientes de risco para doenças dentárias e periodontais^{33,44,45}. Paralelamente a todos os efeitos supracitados, o efeito de altas doses de radiação ionizante nas glândulas salivares parece exercer um papel acentuador no início, incidência, intensidade e sintomatologia de todos os outros eventos adversos bucais⁴⁶.

2.2. GLÂNDULAS SALIVARES E O FLUXO SALIVAR

As GS são estruturas exócrinas estrategicamente distribuídas pela face, cuja principal função é produzir e liberar uma secreção vital para manutenção de diversos processos químicos e biológicos do organismo: a saliva. Em humanos saudáveis, 90% da produção salivar é realizada pelas GS maiores (parótida, submandibular e sublingual), sendo o restante

compensado pelas GS menores que estão localizadas ao longo da mucosa oral, com exceção da gengiva e do terço anterior do palato duro⁴⁷. Histologicamente, as GS são formadas por dois componentes predominantes: o estroma e o parênquima. O estroma é composto por cápsula de tecido conjuntivo que envolve a glândula, o qual subdivide as GS em lóbulos através de septos, estrutura importante que serve como passagem para grandes vasos sanguíneos, nervos e ductos principais. Já o predominate parênquima é constituído por ácinos, unidade secretora da saliva primária, e um sistema ductal ramificado associado a um plexo capilar que fornece suporte sanguíneo adequado. Além disso, existem células mioepiteliais contráteis circundantes aos



ácinos e ao sistema inicial ductal que facilitam o transporte da saliva para os ductos através da regulação pelo sistema nervoso autônomo (SNA) (Figura 1)⁴⁸.

Figura 1. Arquitetura do ácino e do sistema de ductos (gerado no BioRender.com).

O ácino é formado por células serosas, mucosas ou mistas (somente em glândulas submandibulares) dispostas ao redor de um lúmen central, variando conforme o tipo de GS. As células serosas secretam fluidos ricos em amilase, enquanto as células mucosas produzem secreções ricas em carboidratos complexos, como a mucina. Complementando o componente epitelial glandular salivar, o sistema de ductos é formado pelos ductos intercalares, estriados e excretor, os quais realizam um papel de maturação da saliva primária através da realização de trocas iônicas e secreção de proteínas até a liberação da saliva na cavidade oral^{49,50}. A composição estrutural (tipo de ácino, comprimento e diâmetros dos ductos) e o tipo

de secreção produzida representam um fator chave para classificação histológica das GS ⁵¹ (Tabela 1).

Tabela 1. Características estruturais das glândulas salivares e contribuição no fluxo salivar total sem estímulo e em estímulo mastigatório.

	Tipo de célula acinar	Tipo de secreção	Contribuição ao fluxo salivar (%)	Ductos para cavidade oral
Parótidas	Serosa	Aquosa – rica em amilase	25% - Sem estímulo 50% - Com estímulo	Ducto de Stensen
Submandibulares	Mista – principalmente serosa	Viscosa – rica em mucina	60% - Sem estímulo 35% - Com estímulo	Ducto de Wharton
Sublingual	Mista – principalmente mucosa	Viscosa – rica em mucina	7 a 8% - Sem estímulo 7 a 8% - Com estímulo	Ducto de Rivinus e Bartholin
Palatais	Mucosa	Rica em mucina	8% - Sem estímulo 8% - Com estímulo	Pequenos ductos individuais
Jugais	Mista – principalmente mucosa	Rica em mucina	-	-
Labiais	Mista – principalmente mucosa	Rica em mucina	-	-
Linguais	Serosa	Aquosa – rica em lipase	-	-
Retromolares	Mucosa	Viscosa - rica em mucina	-	-

Fonte: traduzido e adaptado de Pedersen et al. (2018)⁵¹.

A formação da saliva é resultado de um processo sofisticado que envolve duas fases complexas, onde acontecem alguns mecanismos biológicos e químicos precisos de regulação iônica e controle neural, os quais são essenciais para a manutenção da homeostase e da saúde bucal. Inicialmente, os ácinos produzem uma secreção salivar primária isotônica, com uma composição de eletrólitos semelhante ao plasma. Em seguida, essa secreção é modificada pelos ductos estriados, onde íons de Na^+ e Cl^- são absorvidos, ao passo que o HCO_3^- e K^+ são secretados, onde se torna hipotônica, com menor concentração de sódio em comparação ao plasma⁵². Além do mais, há também uma incorporação proteica, á nível ductal, de fatores de crescimento como o epidérmico (EGF) e o fibroblástico (FGF), e de imunoglobulina (IgA) na secreção salivar⁵³. Logo após, a saliva expelida pelos ductos salivares de todas as GS na cavidade oral, constituída por 99% de água e 1% de outros componentes inorgânicos e orgânicos, encontra outras secreções provenientes do trato respiratório, do fluido gengival, células epiteliais descamativas, restos alimentares e microrganismos formando assim a saliva total. Geralmente, um fluxo salivar total normal varia entre 0,3 e 0,5 ml/min em condições de

repouso, e entre 1,0 e 2,0 ml/min em situação de estímulo, porém a taxa de fluxo e a composição da saliva total podem variar de acordo com o nível de ativação do SNA pelos estímulos exógenos, que por sua vez pode interferir no desempenho das funções regulares da saliva na manutenção do organismo^{54,55} (Tabela 2).

Tabela 2. Funções da saliva relacionada a sua composição e seu modo de ação.

Funções	Componente	Modo de ação
Manutenção da saúde bucal		
Lubrificação das superfícies orais	Mucinas, mucinas glicosiladas (ex. MUC5B), água	Formação de rede hidrofílica pelas mucinas; MUC5B é a principal formada de gel; A água umedece e lubrifica as superfícies orais, dando à saliva sua textura e viscosidade.
Desobstrução oral	Água	Eliminação de microrganismos, açúcares vindo da dieta e ácidos pela diluição e deglutição.
Capacidade tampão	Bicarbonato, fosfato, proteínas totais	Tamponamento dos ácidos provenientes da ingestão alimentar e dos ácidos produzidos pela fermentação bacteriana de açúcares, mantendo assim o pH na faixa neutra, diminuindo a taxa de desmineralização dos dentes e promovendo/mantido uma microbiota oral equilibrada
Formação de película adquirida	Proteínas salivares totais	Interação com as superfícies dentárias e mucosas, entre si e com os microrganismos orais, alterando assim suas propriedades e sua capacidade de modular a colonização microbiana na cavidade oral.
Mineralização dentária	Proteínas ricas em prolina, cistatinas, estaterinas.	Manutenção da integridade dentária. Possuem alta afinidade com a hidroxiapatita, ligando-se ao cálcio, e inibindo a precipitação espontânea de sais de fosfato de cálcio das superfícies dentárias.
Ação antimicrobiana	Mucina, histatina, cistatinas, estaterinas, proteínas ricas em prolina, peroxidase, α -amilase, lisozima, lactoferrina, IgA, defensina	Agregação de microrganismos; Promoção de ação antifúngica, antibacteriana (em geral e gram-negativa), antiviral; Inibição da adesão microbiana.
Reparo tecidual	Fatores de crescimento (EGF, FGF), água,	EGF promove proliferação e migração de células epiteliais,

	mucina	enquanto o FGF induz a cicatrização de feridas e o reparo tecidual.
Facilitação da digestão		
Paladar	Água, mucina, gustina, eletrólitos, proteínas salivares e aquelas ricas em prolina.	Dissolução e transporte de substâncias até as papilas gustativas; Manutenção da integridade da sensibilidade ao paladar; Contribuição na percepção e distinção gustativa.
Digestão inicial	α -amilase, lipase	Quebra do amido em carboidratos simples (maltose, maltotriose e dextrinas); Hidrólise de triglicerídeos em glicerídeos e ácidos graxos livres.
Mastigação	-	-
Formação do bolo alimentar e deglutição	Água, mucina	Facilita a formação do bolo alimentar e deglutição
Fala	Água, mucina	Facilita a articulação da fala

Fonte: traduzido e adaptado de Pedersen et al. (2018)⁵¹.

O fluxo salivar é um processo regular amplamente regulado pelo SNA, que inclui os componentes parassimpático e simpático. Esses dois sistemas são frequentemente estimulados por reflexos como a visão, mastigação, paladar e olfato, e exercem uma influência significativa na resposta salivar, através da mediação do volume, fluxo e composição da saliva produzida⁵⁶. Além disso, outros fatores como as variações do próprio ciclo circadiano do indivíduo influenciam no rendimento salivar em repouso⁵⁷. O sistema nervoso parassimpático (SNP) é o principal responsável por estimular uma secreção abundante e aquosa, rica em eletrólitos e amilase. A inervação das GS pelo SNP começa a partir de núcleos salivares, onde impulsos nervosos são transmitidos por meio dos nervos facial e glossofaríngeo, que se conectam aos gânglios submandibular e ótico, respectivamente. Esses gânglios servem como pontos de partida da liberação de um potente neurotransmissor: a acetilcolina (ACh). Por sua vez, a ACh se liga a receptores colinérgicos do tipo muscarínicos (M1 e M3) nos ácinos salivares, provocando um aumento na produção de saliva aquosa pela ativação da via do PIP₂^{58,59}.

Por outro lado, o sistema nervoso simpático (SNS), tem um papel proeminente na composição da secreção salivar, principalmente através da modulação do conteúdo proteico e da viscosidade da saliva. A estimulação pelo SNS é mediada por fibras nervosas que se originam na medula espinhal e passam através dos gânglios simpáticos cervicais superiores

antes de inervar as GS. O principal neurotransmissor simpático é a norepinefrina, que se liga a receptores adrenérgicos ($\alpha 1$ e $\beta 1$) presentes tanto nas células acinares quanto nas células ductais. Como resultado da ativação simpática pelo aumento de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), há uma secreção de uma saliva menos volumosa, mas mais rica em proteínas, incluindo amilase e mucinas, substâncias que contribuem para a digestão e a proteção das mucosas orais⁶⁰. A atuação regulatória coordenada do SNP e SNS permite uma resposta salivar eficaz e ajustada às necessidades fisiológicas, e por consequência protege o indivíduo de um prejuízo na sua saúde bucal e geral⁶¹.

2.3. DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES

A DGS, definida como qualquer alteração quantitativa e/ou qualitativa no fluxo salivar proveniente de todas ou alguma GS, pode resultar em elevação (hiperfunção) ou redução objetiva do fluxo salivar (hipofunção). A HGS, ou comumente conhecido como hipossalivação, pode ser objetivamente descrita como uma condição em que o fluxo de saliva total não estimulada (SNE) é $\leq 0,1$ a $0,2$ ml/min, e $\leq 0,7$ ml/min para a saliva total estimulada (SE)⁶². Adicionalmente, a HGS está frequentemente associada com modificações na composição salivar (ex.: diminuição do pH, alterações bioquímicas e na viscosidade etc.), e com a sensação persistente de boca seca: xerostomia⁶³. Algumas doenças sistêmicas, como a síndrome de Sjögren, estão intensamente associadas com a DGS (xerostomia e HGS)³. Contudo, dentre as causas com forte e moderada evidência científica, as medicações antidepressivas (amitriptilina, escitalopram, fluoxetina, nortriptilina, paroxetina, e sertralina etc.), antipsicóticas (risperidona, lítio, e quetiapina etc.), alguns opioides, bem como aquelas com atividade anti-hipertensiva (atenolol, enalapril, e metildopa e etc.), diurética (furosemida), anticonvulsivante (gabapentina) e, curiosamente, agentes antirreabsortivos ósseos (alendronato) estão associados à incidência e intensidade da DGS. A maior parte dessas medicações tem ação anticolinérgica, antagonista adrenérgica ou antimuscarínica nas GS dos indivíduos, as quais dificultam a manutenção de um fluxo salivar regular exacerbando os sintomas⁶⁴.

Pacientes oncológicos que passaram por ressecção tumoral com remoção de pelo menos uma glândula submandibular, assim como aqueles em terapias utilizando de iodo radioativo, determinados quimioterápicos ou imunoterapias, e que desenvolvem a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) após o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), são considerados uma população de risco para o desenvolvimento da DGS⁶⁵⁻⁶⁷. No entanto, os

pacientes submetidos à altas doses de RT exibem os índices mais elevados e prolongados, resultando em um impacto ainda mais significativo na QoL desse grupo de pacientes ⁶⁸. Segundo Jensen et al. ⁶⁹, 93% dos pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço apresentam algum grau de xerostomia durante as sessões de RT e 73,6% nos primeiros 3 meses após RT, ao passo que, outros autores também descrevem que há também uma alteração objetiva no fluxo das GS em 82% dos pacientes para a redução da SNE e 42% para a SE⁷⁰. A intensidade da DGS-RT é dependente da dose acumulada nos tecidos glandulares, do volume de glândula salivar incluído no campo de radiação, e do tipo de técnica radioterápica ⁷¹⁻⁷³. Clinicamente, os primeiros sinais de xerostomia e redução do fluxo salivar surgem entre a 1ª e 2ª semana do regime de RT, quando a dose total no volume alvo de planejamento (*PTV*) atinge aproximadamente 15 Gy. Alguns estudos sugerem que doses totais de *PTV* superiores a 30 Gy podem levar a DGS-RT permanente, dependendo do volume glandular irradiado, embora uma recuperação parcial possa ocorrer entre 6 e 12 meses após o tratamento ^{74,75}. Já Cheng et al. ⁷⁶ afirmam que doses acima de 60 Gy são consideradas irreversíveis para hipossalivação grave, apesar de alguns autores sugerirem que uma dose média nas parótidas pelo histograma de dose-volume (DVH) de 26 Gy, é o limite para preservar o fluxo salivar regular. Além da questão dosimétrica, a técnica IMRT parece exercer um papel protetor importante das estruturas adjacentes ao tumor, o que influencia na redução da perda de função das GS, quando comparado com RT convencional^{77,78}.

Modelos de estudos pré-clínicos em animais têm fornecido excelentes perspectivas sobre os impactos microscópicos e macroscópicos, imediatos e tardios, da radiação nas GS. A HGS radio-induzida aguda, detectada nos primeiros dias de exposição à RT, ocorre diretamente por meio do acúmulo de radiação que promove dano ao DNA das células acinares, através da desregulação da sinalização de Ca^{+} e do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), o qual desencadeia a ativação da via de apoptose do p53 levando-as a morte celular. Os ácinos serosos, responsáveis pela produção de saliva aquosa, são os primeiros a serem lesionados pela radiação ionizante seguidos dos ácinos mucosos, causando o declínio no volume de saliva e o aumento da viscosidade pela perda de secreção de amilase. No decorrer do tempo, a hipofunção e hipossalivação são intensificadas por uma série de fatores: inflamação persistente, alterações no fluxo sanguíneo e nas conexões nervosas, indução à senescência precoce de células progenitoras, além da imunomodulação. Esses processos culminam na substituição do tecido glandular saudável por tecido fibroso por volta do terceiro mês após a RT, resultando em uma perda progressiva e irreversível da função das GS, o qual resulta na HGD crônica⁷⁹⁻⁸¹. Outros autores sugerem que o dano pela radiação ionizante às GS ocorre em

quatro fases: na 1ª fase (0 - 10 dias), há uma rápida queda na taxa de fluxo sem mudanças na secreção de amilase ou no número de células acinares; na 2ª fase (10 - 60 dias) a secreção de amilase diminui e ocorre perda de células acinares; na 3ª fase (60 - 120 dias) ocorre uma estabilização do processo, em que não há alterações significativas no fluxo, na secreção de amilase ou no número de células acinares. Já na 4ª fase (120 - 240 dias), há uma deterioração de 30% da função das glândulas associado a um ligeiro aumento do número de células acinares, embora com morfologia intensamente comprometida⁸².

Além de um exame clínico detalhado, que inclui a avaliação do estado nutricional, qualidade do sono e da condição bucal (estado dental, hidratação das mucosas, consistência da saliva etc.), há diversos instrumentos objetivos e subjetivos disponíveis para complementação do diagnóstico da DGS associada a RT (taxa de fluxo salivar, xerostomia e da HGS)⁸³. Com relação a xerostomia, a literatura recomenda alguns instrumentos que relatam a intensidade dessa condição através da interpretação do avaliador (*CTCAE v5.0*, *RTOG/EORTC* etc.), assim como o uso de escalas e questionários (escala visual analógica, questionário de xerostomia etc.)^{84,85}. Já para a hipossalivação associada a RT, se faz necessária uma avaliação objetiva através da mensuração do volume salivar total (ml/min) da SNE e SE, ou também chamado de sialometria. Outros exames diagnósticos comumente utilizados são a ultrassom das GS, análise bioquímica da saliva, teste de Schirmer modificado e a cintilografia, a qual busca a determinação da função salivar, que é vital em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço. Esse procedimento é um exame de imagem que utiliza uma substância radioativa, geralmente o radiofármaco pertecnato de Tecnésio ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), para observar como as glândulas captam, concentram e excretam a saliva, ajudando a detectar a intensidade do dano nas funções das GS. Por consequência, este exame possibilita um acompanhamento efetivo dos pacientes diagnosticados com HGS e a aplicação mais precoce de possíveis intervenções (Tabela 3)^{86,87}.

Tabela 3. Instrumentos clínicos comuns para avaliação da xerostomia e hipofunção das glândulas salivares em pacientes oncológicos (avaliação pelo pesquisador).

Grau	Eisbruch et al. (2003)	CTCAE v5.0	RTOG/EORTC	LENT-SOMA
0	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração	<i>Aguda/crônica:</i> nenhuma alteração	Nenhuma alteração
I	Discreta secura, sem interferências nos hábitos; SNE >0,2 ml/min	Sintomático (secura ou saliva espessa); sem alteração significativa na dieta; SNE > 0,2	<i>Aguda:</i> Secura leve na boca, saliva levemente espessa, sabor levemente alterado (gosto metálico),	Umidade normal

		ml/min	alteração no comportamento alimentar (aumento do uso de líquidos nas refeições)	
			<i>Crônica:</i> Leve ressecamento da boca; boa resposta ao estímulo	
		Sintomas moderados; Alteração na dieta (ex.: necessita de água em abundância, outros lubrificantes, dieta limitada a comida pastosa e/ou alimentos macios e úmidos); SNE 0,1 – 0,2 ml/min		
II	Secura em boca, requerendo líquido para conseguir engolir; SNE 0,1 – 0,2 ml/min	Incapacidade de se alimentar adequadamente por via oral; alimentação por sonda ou nutrição parenteral exclusiva indicada; SNE <0,1 ml/min	Secura moderada da boca; resposta ruim à estimulação	Escassez de saliva
III	Secura em boca causando alteração na dieta, interferência no sono, fala ou outras atividades; SNE <0,1 ml/min		Secura completa da boca; sem resposta à estimulação	Ausência de umidade; saliva viscosa e pegajosa.
IV	-		-	Ausência de umidade; mucosa recoberta.

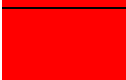
Fonte: traduzido e adaptado de Eisbruch et al. (2003)⁸⁸ e Hong et al. (2024)⁸³. **Síglas:** SNE – Saliva não estimulada; CTCAE v.5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0; RTOG/EORTC – Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer; LENT-SOMA – Late Effects Normal Tissue Task Force - Subjective, Objective, Management, Analytic.

Ao passo que as métricas pelo profissional sejam indispensáveis para definição das estratégias de manejo da DGS, os instrumentos que trazem a perspectiva do paciente, como os questionários de QoL relacionados aos sintomas de xerostomia são capazes de traduzir a gravidade do espectro psicológico de sofrimento que acompanha o paciente xerostômico⁸⁹. Esses mesmos instrumentos podem fornecer informações de curto a longo prazo sobre uma série de impactos secundários a xerostomia e a hipossalivação, como a alteração no paladar que aliada à dificuldade de ingestão alimentar é considerada uma das limitações mais marcantes dentro do aspecto nutricional^{90,91}. Em um cenário de má prática de higiene bucal, o baixo e pobre consumo alimentar junto ao processo de desmineralização dentária, mediado pela

diminuição da capacidade tampão pela saliva, ocasionam uma mudança na microflora bucal tornando o microambiente oral em cariogênico, e por consequência aumenta a chance de desenvolvimento de cáries por radiação⁹². No evento de uma desmineralização desenfreada em conjunto com uma doença periodontal sem tratamento, a chance de perda dentária e ORN aumentam consideravelmente⁹³. Além desses desfechos, a DGS pode impactar diretamente nos sintomas da MO, devido à falta de lubrificação previamente exercida pela saliva, o que leva à desidratação das mucosas⁹⁴. No aspecto econômico, a DGS também pode atuar como um fator agravante, contribuindo indiretamente para o aumento dos custos do tratamento oncológico².

Para o manejo da DGS em pacientes irradiados com CECP, é fundamental que a abordagem terapêutica para seja multidisciplinar, multimodal, e baseada em forte evidência científica, indo além da mitigação dos sintomas físicos e oferecendo também suporte psicológico, com foco em melhorar a QoL desses indivíduos⁹⁵. Segundo as recomendações e sugestões da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)* e da *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, o quadro de prevenção da DGS inclui o uso de modalidades de RT poupadoras dos tecidos glandulares (IMRT etc.), uso sistêmico de sialogogos como o cloreto de betanecol que estão associados com uma melhora clínica significativa durante a RT, além da acupuntura durante o regime de RT, apesar das evidências para essas alternativas serem de moderada a baixa qualidade. Enquanto para o tratamento, é recomendado o uso de substitutos salivares tópicos e agentes estimulantes de salivação, como gomas de mascar e pastilhas sem açúcar, que podem proporcionar alguma redução temporária dos sintomas de boca seca. Alguns fármacos com ação muscarínica agonista e radioprotetores, como a pilocarpina e amifostina, também têm sido indicados para recuperação temporária da função glandular após a RT, bem como a acupuntura e eletroestimulação transcutânea. Apesar do alívio sintomático que intervenções de tratamento proporcionam, os efeitos dessas terapias a longo prazo permanecem um desafio clínico, reforçando a importância da ótica preventiva⁴ (Tabela 4). Outros grupos de pesquisa têm apoiado os benefícios clínicos da associação entre abridores bucais e a técnica IMRT no intuito de preservar o tecido glandular de altas doses de radiação^{96,97}. Embora a FBM ainda seja considerada uma terapia de evidência limitada para a prevenção da DGS-RT, estudos mais recentes apontam seu potencial promissor na DGS. Além dessas vantagens, os autores têm demonstrado que os efeitos da FBM também podem contribuir nos índices de QoL dos pacientes irradiados devido a CECP, o que encoraja a realização de mais estudos nesse tópico⁹.

Tabela 4. Intervenções para a prevenção e tratamento da disfunção das glândulas salivares radio-induzida, de acordo com a evidência e força de recomendação (MASCC/ISOO/ASCO).

Recomendações	Força
Forte qualidade de evidência	
A técnica IMRT deve ser usada para preservar as GS para pacientes com CECP para minimizar danos às GS.	
Pilocarpina oral e cevimelina podem ser oferecidas após RT para melhoria da HGS/xerostomia	
Moderada qualidade de evidência	
Lubrificantes tópicos ou substitutos salivares podem ser oferecidos para melhoria dos sintomas de xerostomia/HGS.	
Acupuntura pode ser oferecida durante a RT para reduzir o risco de xerostomia.	
Estímulo gustativo e mastigatório (goma de mascar livre de ácidos e açúcar) pode ser oferecido para alívio transitório da xerostomia.	
Baixa qualidade de evidência	
Outras modalidades de RT que limitem a dose às GS maiores e menores (RT hiperfracionada).	
Betanecol pode ser oferecido durante a radioterapia para reduzir o risco de HGS/xerostomia.	
Vitamina E ou outros antioxidantes não devem ser utilizados para redução do risco de HGS/xerostomia.	
Acupuntura pode ser oferecida após radioterapia para melhorar os sintomas de xerostomia.	
Eletroestimulação transcutânea pode ser oferecida após RT para melhoria da HGS.	
Evidência insuficiente	
Transferência de glândula submandibular antes do tratamento do CECP.	
Uso de pilocarpina oral, amifostina, ou fotobiomodulação através de lasers de baixa intensidade durante a RT.	
Várias outras intervenções* para a redução do risco de HGS/xerostomia.	
Uso de extrato de gengibre e terapia com células-tronco mesenquimais para melhoria da HGS/xerostomia	

Fonte: traduzido e adaptado de Mercadante et al. (2021)⁴. Força de recomendação: Verde – forte solidez para recomendação; Amarelo – Baixa solidez para recomendação; Vermelho – não há solidez para recomendação. *Bochecho com n-acetilcisteína, enxaguante bucal à base de ervas da medicinais da tradição chinesa, clonidina tópica, quimioterapia concomitante com nedaplatina, radioterapia de reforço, radioterapia hiperfracionada ou hipofracionada, quimiorradiação intra-arterial, minociclina, melatonina, nimotuzumabe, sulfato de zinco, própolis, spray bucal redutor de viscosidade, estimulação elétrica nervosa transcutânea, massagem da glândula parótida, mel à base de tomilho e suplementação com fator de crescimento epidérmico humano.

2.4. PRÍNCÍPIOS DA FOTOBIMODULAÇÃO E A DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES RADIO-INDUZIDA

A FBM consiste em um mecanismo fotônico que utiliza do emprego de diversas formas de radiação eletromagnética não ionizante, tanto no espectro visível (luz vermelha) ($\lambda = 400$ a 780 nm) quanto no infravermelho ($\lambda = 780$ a 1.064 nm), para gerar efeitos biológicos. A terapia de FBM, através de lasers ou diodos emissores de luz (LEDs) em ambos os espectros, é mediada pela absorção dos fótons (partículas transportadoras de luz) por fotorreceptores intracelulares mitocondriais como o citocromo c oxidase (COX), o qual desencadeia tais efeitos através de uma série de eventos fotofísicos e fotoquímicos⁵. Quando aplicada em tecidos onde as células estão em condições de estresse oxidativo, a FBM modula a atividade celular através da elevação abrupta da síntese de ATP e do receptor potencial transitório vaniloide tipo 1 (*TRPV1*), que são capazes de modular os níveis de Ca^{+} intracelular promovendo um aumento da viabilidade celular induzindo proliferação e diferenciação celular, como em fibroblastos⁹⁸.

A exposição a terapia de FBM também facilita a liberação do ON, bem como é capaz de modular a concentração de EROs. Quando liberado em baixas concentrações, o ON age como um importante vasodilatador que favorece a angiogênese e reepitelização, enquanto a modulação de EROs promove a ativação de citocinas e fatores de crescimento para a proliferação e migração celular como o fator nuclear kappa B (*NF- κ B*), e para produção de colágeno e proliferação de fibroblastos pela ativação do fator de crescimento transformador β 1 e 3 (*TGF- β 1 e 3*)^{99,100}. A FBM também pode causar um ligeiro aumento dos níveis de EROs, o que desencadeia a ativação de fatores de transcrição sensíveis ao redox, como a proteína ativadora 1 (*AP-1*), *NF- κ B*, e o fator indutor de hipoxia 1 alpha (*HIF-1 α*), os quais regulam a proliferação celular, a reparação tecidual e a resposta inflamatória, promovendo a regeneração de tecidos. Essas mudanças sutis nos níveis de EROs fotoinduzidas também modulam vias de sinalização como fatores de crescimento semelhantes à insulina (*IGF*) e fosfatidilinositol-3-quinase (*PI3K*), resultando na ativação da via do alvo da rapamicina em mamíferos (*mTOR*), essencial para o controle do crescimento celular e síntese proteica¹⁰¹. Através desses mecanismos, a FBM, sobretudo através de lasers de baixa potência (LBP) e de alta potência (LAP) operados em baixa intensidade, apresenta diversas aplicações clínicas como a aceleração da cicatrização de feridas, controle de inflamação, alívio da dor, imunomodulação, e a promoção de regeneração tecidual com melhora das características do tecido neoformado^{6,7,102,103}.

Os parâmetros físicos relacionados a luz e as propriedades ópticas dos tecidos biológicos irradiados costumam reger a eficácia da FBM ¹⁰⁴. Os parâmetros que podem interferir na resposta biológica do tecido alvo pela FBM são o comprimento de onda (medido em nm – tem relação com a profundidade de penetração da luz), a potência (apresentada em W ou mW – representa a quantidade de fótons que é entregue pelo aparelho), energia (medida em J – representa o número de fótons que é transferido para os tecidos por unidade de tempo), fluência (medida em J/cm² – mede a dose de energia recebida por área coberta), irradiância (medida em mW/cm² – mede a quantidade de potência entregue por área coberta) e o tempo de aplicação (segundos a minutos), e mais recentemente a fluência fotônica (medida em p.J/cm² – assume a importância da integração do comprimento de onda e da energia fotônica - eV). Além disso, outros fatores também são essenciais, como o número de sessões e o intervalo, área do feixe (medida em cm² – também chamada de “spot area” – é a área de cobertura pelo feixe de luz), distância de aplicação (em contato com o tecido ou desfocado), modo operacional (contínuo ou pulsado), coerência de fonte de luz (as ondas mantêm uma relação fixa entre tempo e espaço) e a polarização da luz (as ondas possuem um plano preferencial no campo elétrico) etc. ^{105–107} Paralelamente as configurações dos aparelhos de terapia de FBM, para a FBM acontecer, os fótons precisam transmitir sua energia completamente por meio da “absorção”, ou parcialmente, através do “espalhamento inelástico”; já nos casos em que a luz é refletida ou transmitida, essa absorção não acontece ¹⁰⁸ (Figura 2).

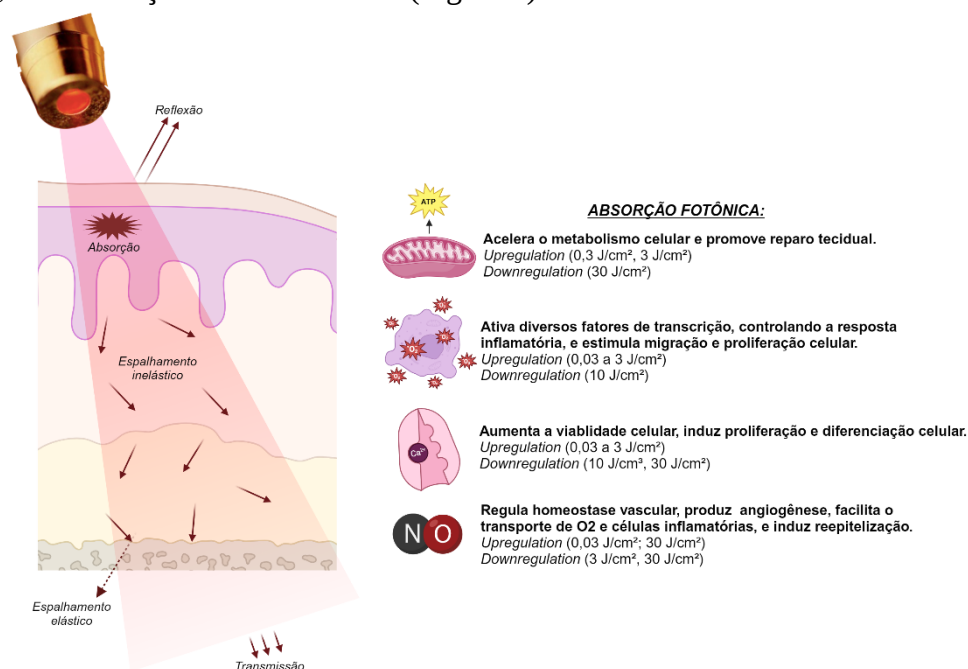


Figura 2. Fenômenos fotônicos e as moléculas envolvidas no mecanismo de absorção da terapia de fotobiomodulação, de acordo com a fluência (J/cm²) (gerado no BioRender.com). *Upregulation* – regulação positiva; *downregulation* – regulação negativa. **Fonte:** informações sobre a fluência (J/cm²) retiradas de Maghfour et al. (2024)¹⁰¹.

A terapia de FBM, conhecida por ser não invasiva, de baixo custo e bem tolerada pelos pacientes, é uma modalidade terapêutica bem estabelecida durante o tratamento oncológico, em especial no manejo da MO e na sobrevida desses pacientes ^{109,110}. Entretanto, ao longo dos últimos 20 anos, a literatura tem reportado resultados animadores sobre os efeitos benéficos da terapia de FBM na DGS-RT, tanto na manutenção da taxa do fluxo de SNE e SE, quanto na química salivar e nos sintomas de xerostomia durante a RT. Acredita-se que o estímulo no metabolismo celular induzido pela FBM pode aumentar o fluxo salivar através da elevação da concentração de Ca^+ , além de causar um aumento do pH pela modificação na concentração de bicarbonato salivar, e induzir reparo das estruturas acinares através da modulação de EROs, levando a uma menor sensação de boca seca e a um restabelecimento das funções orais, e por consequência uma melhoria da QoL ^{8,9}. Estudos em animais também têm observado uma maior proliferação de células mioepiteliais nas glândulas submandibulares após a aplicação da FBM com LBP (660 ou 780 nm, 40 mW, 0,04 cm², 300 segundos, 6 J/cm²)¹¹¹, e um aumento da concentração de proteínas totais pelas parótidas com LBP (808 nm, 500 mW, 0,04 cm², 14 ou 28 segundos, 4 J/cm² ou 8 J/cm²)¹¹².

Os principais estudos clínicos controlados e randomizados na temática da prevenção da DGS-RT incluem protocolos de FBM por meio de LBP com aplicação combinada (intraoral e extraoral), diariamente ou entre 2 e 3 sessões por semana, diodos de fosfeto de índio-gálio-alumínio (InGaAIP), comprimentos de onda entre 660 nm e 830 nm, área de feixe variando de 0,028 a 0,04 cm², potências variando de 35 a 45 mW, e fluência variando entre 2 e 50,75 J/cm² ^{10-12,113-115}. Desde 2022, a WALT vem recomendando o uso de dispositivos de FBM transcutâneos com 400 - 1100 nm, seja LED ou laser, irradiância entre 10 e 150 mW/cm², aplicando uma energia total de 2 Einstein por área tratada. As sessões devem ocorrer de 2 a 3 vezes por semana, por um período mínimo de 3 a 4 semanas, ou até que haja melhora clínica, podendo ser repetido após 3 a 6 meses para manter os benefícios clínicos¹⁴. Nos estudos clínicos randomizados de Gonelli et al. (2016)^{11,12} e Louzeiro et al. (2020)¹⁰, os autores encontraram médias maiores dos fluxos da SNE e SE quando comparado com o grupo controle por volta da 15ª sessão de RT, no fim da RT e nos primeiros trinta dias após a RT, e um aumento do pH no fluxo da SNE ao associar a FBM intraoral com 660nm e extraoral com 780 ou 810 nm. Entretanto, a FBM extraoral tem demonstrado algumas vantagens clínicas em comparação à intraoral, como a possibilidade de otimizar os protocolos ao cobrir áreas maiores, ser mais conveniente para o operador, e, principalmente, proporcionar maior conforto ao paciente no contexto do tratamento antineoplásico¹³.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Acessar a eficácia da EOFBM (laser de alta potência desfocado, infravermelho, extraoral) na prevenção da xerostomia e hipossalivação em pacientes com câncer em cavidade oral e orofaringe submetidos a radioterapia na região de cabeça e pescoço.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar o efeito da EOFBM na redução da incidência e intensidade da xerostomia;
- Avaliar o efeito da EOFBM na prevenção da redução da hipossalivação;
- Avaliar a evolução de alterações nas funções orais e trismo nos pacientes submetidos ao protocolo de EOFBM.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo clínico multicêntrico, randomizado, e unicego foi realizado para avaliar um protocolo de FBM extraoral na prevenção e tratamento da xerostomia e hipossalivação em pacientes submetidos à RT em região de cabeça e pescoço como parte de um projeto “guarda-chuva” que também avaliou simultaneamente outros desfechos como a mucosite oral e qualidade de vida. O estudo foi conduzido por três alunas de doutorado de cada centro envolvido no estudo, sendo a mucosite oral o desfecho para tese da aluna (Isadora Klein) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a qualidade de vida para a tese da aluna (Ana Letícia Mores) do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e a xerostomia/hipossalivação para a aluna (Mariana Bitu) do A.C. Camargo Cancer Center.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob número de aprovação (nº 3033-21) (Anexo 1). Após esclarecimentos e adequação do paciente aos critérios de inclusão de participação da pesquisa, os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e receberam uma cópia assinada e datada (Apêndice 1). O projeto foi registrado na plataforma Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/>) sob número de aprovação NCT05242991.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

4.2.1 Caracterização dos pacientes

Foram estimados 132 participantes com diagnóstico de câncer de cavidade oral e orofaringe submetidos à RTC3D ou IMRT encaminhados ao Serviço de Radioterapia do HCPA, do ICESP e do A.C. Camargo Cancer Center. O cálculo de tamanho amostral foi realizado no software WINPEPI (versão 11.65), baseado no estudo de Oton Leite et al. (2012)¹¹⁴ e com os seguintes parâmetros: Poder do estudo= 80%, Nível de significância= 2,5%, Porcentagem de sucesso no grupo controle e experimental= 20% e Limite de equivalência = 20%.

Com base nesses parâmetros o software informou a amostra mínima requerida de 66 indivíduos por grupo. Se realmente não houver diferença entre o tratamento padrão e

experimental (20% de ambos os grupos), então 132 pacientes devem ter 80% de certeza de que os limites de um intervalo de confiança bilateral de 95% excluirão uma diferença entre o grupo padrão e experimental de mais de 20%.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ✓ Pacientes de ambos os sexos e com idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de carcinoma epidermóide (CEC) em cavidade oral e orofaringe, em qualquer estadiamento clínico de acordo com o sistema TNM (*International Union Against Cancer*) e segundo a última edição da AJCC 2017 (*American Joint Committee on Cancer*);
- ✓ Pacientes que receberam adequação odontológica prévia à RT;
- ✓ Pacientes que realizaram RTC3D ou IMRT isoladamente, com dose total de 50 a 70 Gy no campo primário de radiação, com esquema de fracionamento em doses diárias de 1,8 - 2,12 Gy, 5 vezes por semana (de segunda a sexta-feira), totalizando 6 a 7 semanas de tratamento, ou com quimioterapia adjuvante com cisplatina (100 mg/m^2 a cada 21 dias ou 50 mg/m^2 por semana);
- ✓ Pacientes que estejam se alimentando por via oral ou mista (oral + sonda nasoenteral ou gastrostomia).

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- × Pacientes que foram submetidos previamente a radioterapia em região de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia como proposta de tratamento;
- × Pacientes que foram submetidos ao protocolo de quimioterapia de indução previamente a cirurgia e RT ou a qualquer outro regime de quimioterapia adjuvante a RT e cirurgia (exemplos: cetuximabe, docetaxel e outros).
- × Pacientes com CECP em região de lábio.
- × Pacientes que estavam fazendo uso do cloreto de betanecol;
- × Pacientes que estavam fazendo uso de substitutos salivares;
- × Pacientes que não estavam se alimentando via oral.

4.5 CRITÉRIOS DE DESCONTINUAÇÃO

- × Pacientes que não comparecerem a 5 ou mais sessões contínuas de FBM;
- × Pacientes que interromperem as sessões de RT e FBM por motivos de piora do estado geral ou óbito durante o estudo.

4.6 ABORDAGEM INICIAL DOS PACIENTES

Todos os pacientes atendidos no Serviço de Radioterapia do A.C. Camargo Cancer Center com diagnóstico de câncer de cavidade oral que preencheram os critérios de inclusão foram convidados de forma oral a participar da pesquisa no início do seu tratamento. Da mesma forma, os pacientes com câncer de orofaringe e cavidade oral foram convocados apenas nos centros HCPA e ICESP. Neste momento, os pacientes foram esclarecidos a respeito dos objetivos do estudo e do modo como ele seria realizado. Concordando em participar do estudo, os pacientes assinaram o TCLE em duas vias e foram encaminhados para randomização. Caso o paciente não aceitasse participar, ou ainda, desistisse de participar no decorrer da pesquisa, ele (a) receberam o tratamento padrão da instituição sem qualquer prejuízo ao atendimento que receberá na instituição.

4.7 RANDOMIZAÇÃO E COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS

Após o aceite de participação no estudo, cada paciente foi randomizado, de forma global e centralizada, por um pesquisador responsável pelos três centros do estudo através de um aplicativo de alocação sequencial (Shiny app). Foram utilizados como critério de randomização: centro do estudo (A.C. Camargo Cancer Center, ICESP e HCPA), estágio clínico (I e II ou III e IV), tipo de tratamento (RT isolada ou RT + QT) e regime radioterápico (RTC3D ou IMRT). A partir da randomização, os pacientes foram alocados em Grupo controle (laser de baixa potência intraoral para prevenção da mucosite oral) ou em Grupo EOFBM (laser de alta potência desfocado, infravermelho, extraoral) considerado experimental para os desfechos anteriormente citados. Os participantes e acompanhantes foram orientados a não manifestar qualquer informação espontânea a respeito do tratamento no momento da avaliação clínica para que desta forma não fosse identificado a que grupo de tratamento ele (a) pertence.

Em cada instituição, dois pesquisadores realizaram os dois protocolos de FBM desde o primeiro dia da RT, 5 vezes por semana (segunda a sexta-feira), durante 6 a 7 semanas. A área

tumoral ou o local de cirurgia prévia não foram irradiados. Durante cada irradiação o aplicador e o paciente utilizaram os óculos específicos de proteção e os instrumentos foram desinfetados com solução antimicrobiana (lavagem em água corrente com sabonete neutro e desinfecção com álcool etílico 70%). Após a conclusão da radioterapia, os pacientes que apresentaram lesões por MO seguiram com a aplicação da FBM correspondente ao grupo que foi alocado (grupo controle ou grupo EOFBM) até a cicatrização das lesões por mucosite.

4.7.1. Grupo Controle - FBM com o laser intraoral de baixa potência

O grupo considerado controle consistiu em um protocolo de prevenção para mucosite oral através da aplicação de um LBP, diodo de fosfeto de índio-gálio-alumínio (InGaAIP) (DUO® - MMOptics Ltda, São Carlos, Brasil) com comprimento de onda visível de 660 nm (Tabela 5). Os 33 pontos de irradiação foram pontuais e em contato, com distância de 1 cm aproximadamente entre os pontos e perpendicular à mucosa bucal (Figura 3):

- 6 pontos na mucosa labial (3 na superior e 3 na inferior);
- 2 pontos na comissura labial (1 na direita e 1 na esquerda);
- 8 pontos na mucosa jugal (em linha alba; 4 na direita e 4 na esquerda);
- 8 pontos na borda de língua (4 na direita e 4 na esquerda);
- 5 pontos no ventre de língua (1 próximo ao ápice, 2 na direita e 2 na esquerda);
- 4 pontos no assoalho bucal.



Figura 3. Protocolo de aplicação de laserterapia intraoral com aparelho DUO®.

4.7.2. Grupo EOFBM - FBM com o laser de alta potência desfocado extraoral

O grupo experimental consistiu em um protocolo de prevenção de MO e DGS (xerostomia e hipossalivação) utilizou o laser de alta potência, desfocado, diodo de arseneto de gálio-alumínio (AsGaAl) (Gemini® - fabricado pela Azena Medical®, LLC, distribuído pela Ultradent Produtos, Inc.) com com duplo comprimento de onda 810 + 980, previamente padronizado e calibrado para aplicação extraoral pelo medidor de potência (Coherent Inc., Santa Clara, CA) (Tabela 5). A aplicação incluiu o uso de uma ponteira com lente divergente e um adaptador para o desfoque (1 cm da face) e os pontos de aplicação foram estabelecidos após adaptação do protocolo de Ramos-Pinto et al., 2020¹⁰³ (Figura 4):

- 2 pontos na região central de parótidas;
- 2 pontos na região das bochechas;
- 1 ponto nos lábios;
- 2 pontos na região submandibular;
- 1 ponto na região submentoniana;
- 2 pontos na região do pescoço.

No momento da aplicação nas bochechas de ambos os lados foi solicitado que o paciente pudesse encostar a língua na mucosa jugal do mesmo lado. As áreas de irradiações propostas que incluíam a região tumoral ou de comprometimento linfonodal não foram irradiadas.



Figura 4. Protocolo de aplicação de laserterapia extraoral com o aparelho Gemini®. Setas - cinza - indica a ponteira; preta - indica o adaptador.

Tabela 5. Parâmetros físicos dos protocolos de FBM.

Parâmetros	Controle	EOFBM
Tipo de FBM	Laser diodo de fosfeto de índio-gálio-alumínio	Laser diodo de arseneto de gálio-alumínio
Comprimento de onda (nm)	660	810 + 980 (50%/50%)
Modo operacional	Contínuo	Pulsado
Frequência (Hz)	~ 50/60	50
Duração do pulso (ms)	Contínuo	2
Ciclo de trabalho (%)	-	10
Potência pico (W)	0,01	10
Potência média (mW)	100	1000
Polarização	Sim	Não
Área do feixe (cm²)	0,03	4,91
Forma do feixe	Circular	Circular
Perfil do feixe	Gaussiano	Gaussiano
Irradiância no alvo (mW/cm²)	3,33	203
Fluência (J/cm²)	10	6,11
Fluência fotônica (p. J/cm²)	6,30	6,10
Fluência fotônica (Einstein)	1,40	1,35
Tempo de aplicação (segundos)	3	30
Energia por ponto (J)	0,3	30
Técnica de aplicação	Intraoral	Extraoral
Distância de aplicação	Contato	Desfocado – 1 cm da face
Número de pontos irradiados	33	10

4.8 PROTOCOLO DE CUIDADOS ODONTOLÓGICOS

Previamente a RT na região de cabeça e pescoço, todos os pacientes de ambos os centros passaram por anamnese, exame físico extraoral e intraoral com avaliação radiográfica visando a identificação de potenciais fontes de infecção em cavidade oral. Conforme solicitação médica

do Departamento de Radioterapia, abridores de boca foram confeccionados para determinados pacientes, a fim de otimizar o delineamento radioterápico e prevenir que estruturas adjacentes saudáveis fossem afetadas pela radiação ionizante. Durante o estudo, os participantes do estudo de ambos os centros foram orientados sobre os protocolos de manejo dos efeitos colaterais orais agudos e tardios, o qual incluiu:

- boas práticas de higiene bucal;
- flúor gel a 1% ou creme dental Orthogard® 5000ppm (Colgate®);
- bochecho com água bicarbonatada, três vezes ao dia;
- bochecho com digluconato de clorexidina a 0,12%, duas vezes ao dia (ICESP).
- protetor labial FPS 30, três a quatro vezes ao dia, após a sessão de RT.

4.9 INFORMAÇÕES SOBRE A COLETA DE DADOS

Uma única pesquisadora cirurgiã-dentista, de cada instituição participante, cega quanto ao grupo o qual o (a) paciente foi incluído (a) realizou as avaliações dos pacientes e coletou todos os dados, os quais posteriormente foram armazenados através do aplicativo REDcap. Além das avaliações sobre os desfechos, foram colhidas as informações sobre o sexo, cor da pele, idade (em anos), grau de escolaridade, hábitos (uso de tabaco e álcool), localização do tumor primário, estadiamento clínico e patológico, tipo de tratamento proposto (cirurgia, se houve esvaziamento cervical, RT e QT), se houve excisão da glândula submandibular, modalidade radioterápica, dose total de RT do PTV, dose média de RT nas parótidas (DVH – do inglês: “*dose volume histogram*”), e uso de abridor de boca (Apêndice 2). Qualquer eventual evento adverso relacionado a radioterapia na região de cabeça e pescoço, o qual não foi incluído como desfecho primário ou secundário no estudo foi anotado em ficha específica.

4.10 AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA

A xerostomia foi avaliada e classificada diariamente de acordo com uma adaptação da classificação subjetiva proposta por Eisbruch et al. (2003) no baseline, durante a RT desde o D1 (início da RT) até D30 ou 35 (fim da RT), e após 3 meses da RT (Tabela 6 e Apêndice 3).

Tabela 6. Classificação subjetiva adaptada de acordo com Eisbruch et al. (2003)⁸⁸.

Grau	Características
0	Sem alterações
I	Discreta secura, sem interferências nos hábitos.
II	Secura em boca, requerendo líquido para conseguir engolir.
III	Secura em boca causando alteração na dieta, interferência no sono, fala ou outras atividades.

4.11 AVALIAÇÃO DO FLUXO SALIVAR (SIALOMETRIA)

A mensuração do fluxo salivar foi realizada através do exame de sialometria da saliva total não estimulada (SNE) e total estimulada (SE) pelo pesquisador no baseline (antes da primeira sessão de RT), na 1ª semana da RT (D5), 2ª semana da RT (D10), 3ª semana da RT (D15), 4ª semana da RT (D20), 5ª semana da RT (D25), 6ª semana da RT (D30), 7ª semana da RT (D35) e três meses após o término da RT (Apêndice 4). A SNE também foi classificada de acordo com a classificação objetiva de Eisbruch et al. (2003) (Tabela 7), como segue:

Tabela 7. Classificação objetiva segundo Eisbruch et al. (2003).

Grau	Classificação	Características
I	Nenhuma ou leve	Fluxo salivar não estimulado > 0,2 ml/min
II	Moderada	Fluxo salivar não estimulado entre 0,1 e 0,2 ml/min
III	Intensa	Fluxo salivar não estimulado < 0,1 ml/min

Para realização do exame, todos os pacientes foram agendados sempre que possível pelo período da manhã (entre as 08h00 e 11h00). Eles também foram instruídos a não se alimentarem, fumarem ou realizarem higiene oral uma hora e trinta minutos antes da sialometria, bem como foram orientados a remover qualquer tipo de prótese oral e na sequência, a engolir a primeira saliva ou remover quaisquer secreções. Durante o exame, os pacientes permaneceram na sala sentados, com os olhos abertos e cabeça ligeiramente inclinada para baixo. Para coleta iniciamos a sialometria da SNE através de um frasco de coleta (copo de plástico), posicionado abaixo do lábio inferior, durante 5 minutos. Logo após, foi realizada a coleta da SE com outro frasco utilizando um pedaço de silicone estéril (livre de látex – P.A. MED®) como fonte de estímulo também por 5 minutos.

Todos os frascos foram pesados antes das coletas e posteriormente ambas as quantidades de saliva não estimulada e estimulada foram pesadas em balança eletrônica específica (Quimis®, Q520-400, Brasil). Os respectivos pesos das salivas totais foram anotados em ficha específica, além dos fluxos salivares totais que foram calculados e ajustados em ml/min através da fórmula específica (Apêndice 4):

$$\text{Fluxo Salivar (ml/min)} = \frac{\text{peso do tubo apos (g)} - \text{peso do tubo antes (g)}}{\text{Período da Coleta (min)}}$$

4.12 AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS FUNCIONAIS

Uma avaliação subjetiva funcional foi realizada diariamente, a partir do D1 da RT até o fim das sessões de RT e após 3 meses do fim da RT, para acessar a evolução dos seguintes parâmetros: mastigação, deglutição, ingestão de líquido e alteração do paladar. Cada parâmetro foi avaliado de acordo com o grau de dificuldade em realizar cada função pelo paciente através de uma pontuação, onde a mínimo era 0 e o máximo 4, sendo: 0 - nenhuma, 1 - leve, 2 - moderada, 3 - intensa e 4 - impossível. (Apêndice 3).

4.13. AVALIAÇÃO DO TRISMO

A avaliação de possíveis limitações de abertura de boca (trismo) foi realizada com o uso do paquímetro semanalmente desde o baseline (D1 da RT), na 1ª semana (D5), 2ª semana (D10), 3ª semana (D15), 4ª semana (D20), 5ª semana (D25), 6ª semana (D30), 7ª semana (D35) e três meses após o fim da RT e registrada em ficha específica (Apêndice 4). Para avaliação da dimensão vertical máxima (DVM), os pacientes foram posicionados sentados, com os ombros relaxados e a cabeça na linha média, evitando a anteriorização dela, onde foi solicitada a máxima abertura bucal. Neste momento, um paquímetro digital foi colocado sobre a referência anatômica da maxila (rebordo gengival superior, incisivo central superior direito ou esquerdo) e sobre a referência anatômica da mandíbula (rebordo gengival inferior, incisivo central inferior direito ou esquerdo) para obtenção da DVM, como descrito por GOLDSTEIN et al. (1999)¹¹⁶.

O trismo foi avaliado de acordo com a presença (sim e não), quantidade de DVM (em milímetros), e intensidade (classificação de acordo com a versão 5 do *Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE*, *National Cancer Institute – NCI*) (Tabela 8).

Tabela 8. Classificação do trismo segundo NCI.

Grau	Características
0	Ausência de trismo
1	Diminuição da amplitude de movimento sem prejudicar na alimentação
2	Diminuição da amplitude de movimento requerendo pequenas aberturas bucais, e alimentação pastosa
3	Diminuição da amplitude de movimento, impedindo alimentação ou hidratação oral adequada

4.14. ANÁLISE DOS DADOS E MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os dados foram analisados de forma descritiva pelo cálculo da média, desvio padrão e mediana. O teste exato de Fisher e o teste qui-quadrado foi aplicado para verificar associações entre as características clínico-demográficas e os grupos do estudo, além das associações com os desfechos de xerostomia grau III e hipossalivação grau III. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparação intergrupar (controle e EOFBM) em todos os momentos do estudo para todos os desfechos primários e secundários, bem como para a comparação entre as DVH médias e o tipo de RT no grupo controle. O teste t foi utilizado para a comparação entre comparação entre as DVH médias e o tipo de RT no grupo EOFBM. Os dados dos pacientes descontinuados foram incluídos na análise estatística final. Os dados foram analisados utilizando-se o software IBM SPSS Statistics versão 25.0 e o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

Ambos os protocolos de FBM foram bem tolerados e nenhum efeito adverso foi observado pela equipe de pesquisadores ou relatado pelos pacientes. Oitenta e cinco pacientes foram convocados para o estudo de fevereiro de 2021 a novembro de 2023. Entretanto, 25 pacientes não cumpriram os critérios de inclusão (localização do tumor fora da cabeça e pescoço, outras neoplasias, HIV positivo, óbito antes do início do tratamento, outros regimes de RT ou QT, RT prévia e alimentação via sonda parenteral restrita), totalizando 60 pacientes que foram randomizados em grupos controle (n= 29) e EOFBM (n= 31) e acompanhados durante todas as sessões de RT e 3 meses após a RT. Ao longo do estudo, 19 (31,6%) foram descontinuados da pesquisa devido à interrupção do tratamento oncológico por complicações, mudança do regime de tratamento proposto, perda de cinco ou mais sessões de FBM ou óbito (Figura 5). Devido ao não comparecimento voluntário de alguns pacientes as consultas de avaliação em 3 meses após a RT por complicações pós-RT, óbito ou outras razões desconhecidas, apenas 38 pacientes (63,3%) compareceram nesse momento do estudo.

5.1. PERFIL DOS PACIENTES

Dos 60 pacientes, 22 foram do HCPA, 20 do ICESP e do 18 A.C. Camargo Cancer Center, onde 29 foram incluídos no Grupo Controle e 31 no Grupo EOFBM sendo a faixa etária dos pacientes de 27 a 95 anos (média de 59,06 anos $\pm$ 13,45). Os grupos apresentaram características clínicas semelhantes, onde a maioria dos pacientes eram do sexo masculino, com estadiamento clínico igual ou superior a III e histórico de uso crônico de tabaco (média de 24,6 cigarros/dia por uma média de 33,2 anos) e/ou álcool (média de 33,3 anos que manteve o hábito). A modalidade de tratamento mais frequente incluiu a cirurgia seguida da RT coadjuvante do tipo IMRT, e a dose total média de RT foi de 64,21 Gy $\pm$ 5,43, sendo 64,69 Gy $\pm$ 4,73 para o grupo controle e 63,77 Gy $\pm$ 5,98 para o grupo EOFBM. Dentre o total de pacientes, 23 (38,3%) pacientes tinha algum tipo de doença cardiovascular seguido dos 9 (15%) pacientes que tinham depressão ou ansiedade, e os medicamentos de uso contínuo mais utilizados incluíram os anti-hipertensivos (35%), antidepressivos/ansiolíticos (15%) e os analgésicos não opioides (10%) (Tabelas 9, 10 e 11).

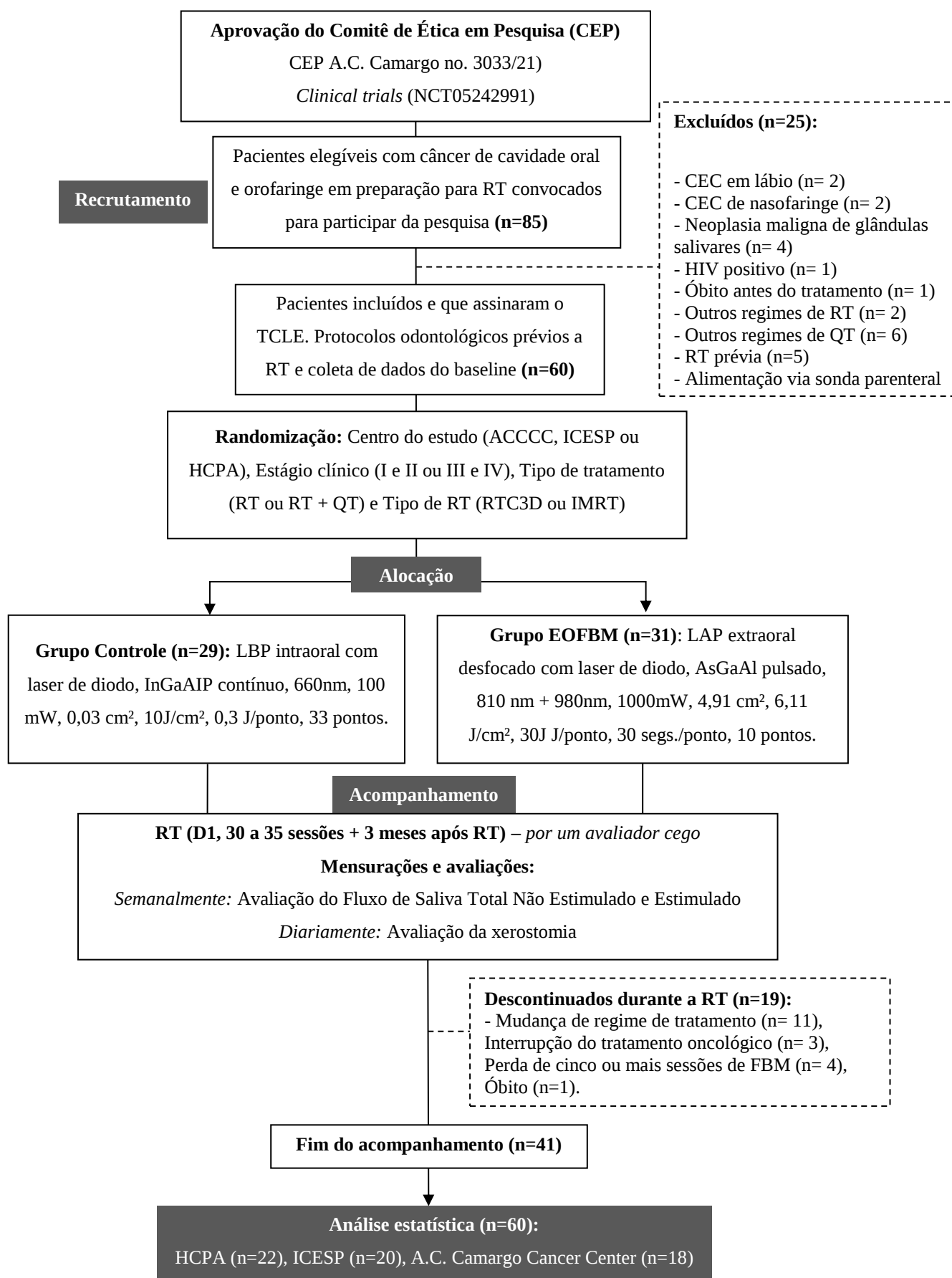


Figura 5 – Fluxograma ilustrando a jornada dos 60 pacientes do estudo.

Tabela 9. Características clínicas e demográficas dos 60 pacientes de acordo com o grupo.

Características	Categoria	Controle 29 (48,3%)	EOFBM 31 (51,7%)	Total 60 (100%)	p-valor
Idade	Média	62,2 anos	56,09 anos	59,06 anos	0,070
	Desvio padrão	± 11,8	± 14,3	± 13,4	
Gênero	Masculino	22 (75,9%)	19 (61,3%)	41 (68,3%)	0,350
	Feminino	7 (24,1%)	12 (38,7%)	19 (31,7%)	
Cor da pele	Branco	18 (62,1%)	23 (74,2%)	41 (68,3%)	0,480
	Preto	3 (10,3%)	1 (3,2%)	4 (6,7%)	
	Pardo	8 (27,6%)	7 (22,6%)	15 (25%)	
Grau de escolaridade	Sem instrução	1 (3,4%)	1 (3,2%)	2 (3,3%)	0,546
	Ensino fundamental incompleto	9 (31%)	5 (16,1%)	14 (23,3%)	
	Ensino fundamental completo	5 (17,2%)	4 (12,9%)	9 (15%)	
	Ensino médio incompleto	2 (6,9%)	3 (9,7%)	5 (8,3%)	
	Ensino médio completo	8 (27,6%)	8 (25,8%)	16 (26,7%)	
	Ensino superior completo	4 (13,8%)	10 (32,3%)	14 (23,3%)	
Hábitos	Tabaco				0,293
	Nunca	3 (10,3%)	8 (25,8%)	11 (18,3%)	
	Parou	20 (69%)	17 (54,8%)	37 (61,7%)	
Hábitos	Álcool				0,308
	Mantém o vício	6 (20,7%)	6 (19,4%)	12 (20%)	
	Nunca	7 (24,1%)	10 (32,3%)	17 (28,3%)	
Local do tumor	Álcool				0,308
	Parou	15 (51,7%)	10 (32,3%)	25 (41,7%)	
	Mantém o vício	7 (24,1%)	11 (35,5%)	18 (30%)	
Local do tumor	Cavidade oral	19 (65,5%)	21 (67,7%)	40 (66,7%)	1
	Orofaringe	10 (34,5%)	10 (32,3%)	20 (33,3%)	
Estágio clínico	Cavidade oral	I	1 (5,3%)	0 (0%)	0,527
		II	7 (36,8%)	5 (23,8%)	
		III	3 (15,8%)	6 (28,6%)	
		IV	8 (42,1%)	10 (47,6%)	
Estágio clínico	Orofaringe	I	0 (0%)	1 (10%)	0,432
		II	3 (30%)	3 (30%)	
		III	4 (40%)	1 (10%)	
		IV	3 (30%)	5 (50%)	
Tratamento	RT	0 (0%)	1 (3,2%)	1 (1,7%)	1
	RT + Cirurgia	11 (37,9%)	11 (35,5%)	22 (36,7%)	
	RT + QT	9 (31%)	10 (32,3%)	19 (31,7%)	
	RT + QT + Cirurgia	9 (31%)	9 (29%)	18 (30%)	
Excisão unilateral da glândula submandibular	Não	15 (51,7%)	15 (48,4%)	30 (50%)	1
	Sim	14 (48,3%)	16 (51,6%)	30 (50%)	
Tipo de RT	RTC3D	4 (13,8%)	1 (3,2%)	5 (8,3%)	0,188
	IMRT	25 (86,2%)	30 (96,8%)	55 (91,7%)	
Dose total de RT do PTV (Gy)	≤ 60 Gy	11 (38%)	13 (42%)	24 (40%)	1
	A partir de 60 a 70 Gy	9 (31%)	8 (25,8%)	17 (28,4%)	
	>70 Gy	9 (31%)	10 (32,2%)	19 (31,6%)	
Uso de sonda nasoenteral durante a RT	Não	15 (51,7%)	21 (67,7%)	36 (60%)	0,316
	Sim	14 (48,3%)	10 (32,3%)	24 (40%)	
Uso de abridor de boca	Não	18 (62,1%)	20 (64,5%)	38 (63,3%)	1
	Sim	11 (37,9%)	11 (35,5%)	22 (36,7%)	

Tabela 10. Comorbidades e medicamentos em uso contínuo no baseline, de acordo com o grupo.

	Controle		EOFBM		Total	
Comorbidades						
Doenças cardiovasculares	12	(52,2%)	11	(47,8%)	23	(63,8%)
<i>Diabetes mellitus</i>	2	(66,6%)	1	(33,4%)	3	(8,3%)
Hipotireoidismo	5	(62,5%)	3	(37,5%)	8	(22,2%)
Depressão e ansiedade	2	(22,2%)	7	(77,8%)	9	(25%)
Medicamentos						
Anti-hipertensivos	11	(52,3%)	10	(47,7%)	21	(58,3%)
Antidiabéticos	2	(66,6%)	1	(33,4%)	3	(8,3%)
Antidepressivos e ansiolíticos	2	(22,2%)	7	(77,8%)	9	(25%)
Antipsicóticos e anticonvulsivantes	2	(40%)	3	(60%)	5	(13,8%)
Analgésicos não opioides	2	(33,3%)	4	66,7%)	6	(16,6%)
Opioides	0	(0%)	3	(100%)	3	(8,3%)

Tabela 11. DVH média das parótidas (PAR) entre os grupos de acordo com o tipo de RT.

	Controle			EOFBM			
	RTC3D (n= 4)	IMRT (n= 25)	<i>p-value</i> ¹	RTC3D (n= 1)	IMRT (n= 30)	<i>p-value</i> ²	<i>p-value</i> ³
PAR							
direita	47,40 Gy	29,97 Gy	0,059*	69,69 Gy	30,52 Gy	0,010*	0,799
PAR							
esquerda	49,71 Gy	28,97 Gy	0,003*	50,09 Gy	30,30 Gy	0,171	

DP - Desvio padrão. *p-value*¹ = comparação entre as DVH médias e o tipo de RT no grupo controle, *p-value*² = comparação entre as DVH médias e o tipo de RT no grupo EOFBM, *p-value*³ = comparação entre DVH médias dos grupos controle e EOFBM independentemente do tipo de RT.

5.2 INCIDÊNCIA GERAL DE XEROSTOMIA

Do total de pacientes, 57 (95%) pacientes apresentaram algum grau de xerostomia ao longo do estudo (28 do grupo controle e 29 do grupo EOFBM). Dentre os pacientes com xerostomia, 24 (42,1%) tiveram apenas xerostomia grau I (12 do grupo controle e 12 do grupo EOFBM), 20 (35,1%) desenvolveram xerostomia grau II (8 do grupo controle e 12 do grupo EOFBM) e 13 (22,8%) apresentaram xerostomia grau III (7 do grupo controle e 6 do grupo EOFBM). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos controle e EOFBM, nem em relação a qualquer grau de xerostomia ($p=0,699$), nem ao longo das semanas do estudo (1ª semana – $p=0,322$, 2ª semana – $p=0,216$, 3ª semana – $p=0,774$, 4ª semana – $p=1$, 5ª semana – $p=0,120$, 6ª semana – $p=0,947$, 3 meses após a RT – $p=0,902$) (Figura 6. a, b e c).

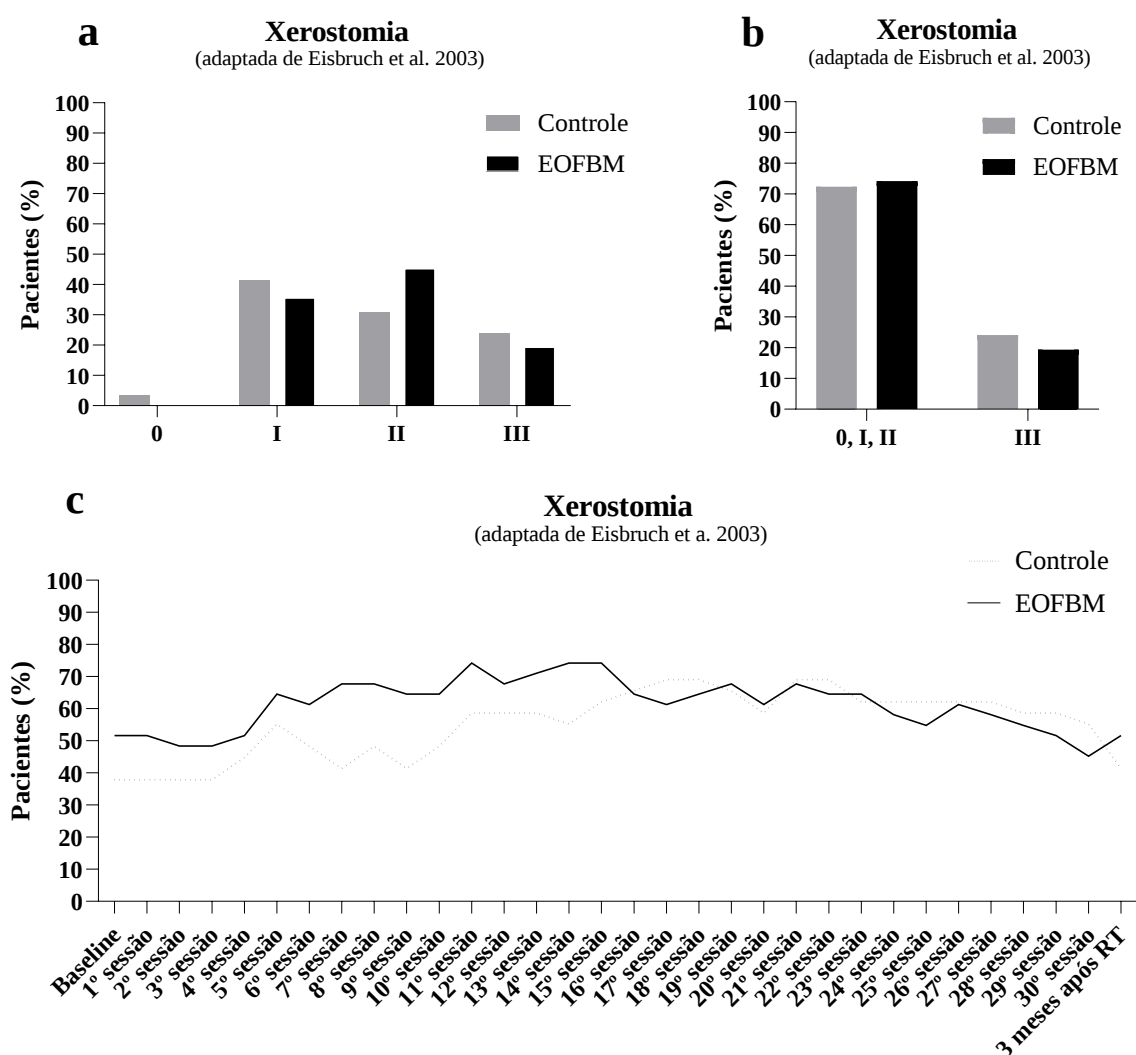


Figura 6 a. Incidência geral de xerostomia entre os grupos categorizada em 0, I, II, III. **b.** Incidência geral de xerostomia entre os grupos ressaltando o grau III. **c.** Incidência de xerostomia, em qualquer grau, ao longo dos momentos do estudo de acordo com os grupos.

5.3. XEROSTOMIA INTENSA E O PERFIL DOS PACIENTES

A fim de verificar alguma associação entre a incidência de pacientes que desenvolveram xerostomia grau III, independente do momento do estudo, e as suas características clínicas-demográficas, uma análise descritiva exploratória foi realizada, onde foi encontrada uma diferença estatística significativa para o uso de álcool ($p=0,007$), para a dose total de RT (PTV) ($p=0,038$), e para o uso de sonda nasointestinal ($p=0,002$) (Tabela 12).

Tabela 12. Associação das características clínicas e a incidência de xerostomia grau III, como determinado pelos testes qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher.

Variáveis		Xerostomia Grau III		p-valor
		Não 44 (77,2%)	Sim 13 (22,8%)	
Grupo	Controle	21 (47,7%)	7 (53,8%)	0,943
	EOFBM	23 (52,3%)	6 (46,2%)	
Idade	Média	58,75	57,07	0,616
	Desvio padrão	± 9,01	± 9,97	
Gênero	Masculino	29 (65,9%)	10 (76,9%)	0,520
	Feminino	15 (34,1%)	3 (23,1%)	
Cor da pele	Branco	30 (68,2%)	8 (61,5%)	0,448
	Preto	4 (9,1%)	0 (0%)	
	Pardo	10 (22,7%)	5 (38,5%)	
	Sem instrução	2 (4,5%)	0 (0%)	
	Ensino fundamental incompleto	13 (29,5%)	1 (7,7%)	
Grau de escolaridade	Ensino fundamental completo	5 (11,4%)	3 (23,1%)	0,367
	Ensino médio incompleto	4 (9,1%)	1 (7,7%)	
	Ensino médio completo	12 (27,3%)	3 (23,1%)	
	Ensino superior completo	8 (18,2%)	5 (38,5%)	
	Nunca	9 (20,5%)	1 (7,7%)	
Hábitos	Tabaco	Parou	27 (61,4%)	0,496
		Mantém o vício	8 (18,2%)	
Hábitos	Álcool	Nunca	15 (34,1%)	0,007*
		Parou	14 (31,8%)	
		Mantém o vício	15 (34,1%)	
Local do tumor	Cavidade oral	29 (65,9%)	8 (61,5%)	0,754
	Orofaringe	15 (34,1%)	5 (38,5%)	
Estágio clínico	Cavidade oral	I	0 (0%)	0,294
		II	9 (24,3%)	
		III	9 (24,3%)	
		IV	19 (51,4%)	
Estágio clínico	Orofaringe	I	1 (14,3%)	0,556
		II	2 (28,6%)	
		III	2 (28,6%)	
		IV	2 (28,6%)	
		RT	1 (2,3%)	
		RT + Cirurgia	18 (40,9%)	
Tratamento		RT + QT	15 (34,1%)	0,420
		RT + QT + Cirurgia	10 (22,7%)	
			6 (46,2%)	
Excisão unilateral da glândula submandibular	Não	22 (50%)	6 (46,2%)	1
	Sim	22 (50%)	7 (53,8%)	

Tipo de RT	RTC3D	2 (4,5%)	3 (23,1%)	0,072
	IMRT	42 (95,5%)	10 (76,9%)	
Dose total de RT do PTV (Gy)	Média	64,1 Gy	66,4 Gy	0,038*
	Desvio padrão	± 3,86	± 5,14	
Uso de sonda nasoenteral durante a RT	Não	21 (47,7%)	13 (100%)	0,002*
	Sim	23 (52,3%)	0 (0%)	
Uso de abridor de boca	Não	30 (68,2%)	7 (53,8%)	0,509
	Sim	14 (31,8%)	6 (46,2%)	

* Significância estatística.

5.4. FLUXO SALIVAR TOTAL NÃO ESTIMULADO (SNE)

Ambos os grupos, controle e EOFBM, mostraram uma redução estatisticamente significativa do fluxo da SNE no fim da RT (30ª sessão) (grupo controle – $p=0,026$; grupo EOFBM – $p=0,029$), e nos 3 meses após a RT (grupo controle – $p=0,003$; grupo EOFBM – $p<0,0001$) quando comparado com o baseline. Ambos os grupos mantiveram níveis brandos similares de alterações quantitativas ao longo do tempo com diferença estatisticamente significativa entre os grupos apenas na primeira semana de RT (1ª – $p=0,023$, 2ª – $p=0,260$, 3ª – $p=0,296$, 4ª – $p=0,082$, 5ª – $p=0,426$, 6ª – $p=0,175$, 7ª semana – $p=0,260$, 3 meses após RT – $p=0,146$). Do total, 15 (25%) pacientes foram classificados em hipossalivação leve (9 no grupo controle e 6 no EOFBM), 20 (33,3%) em moderada (9 no grupo controle e 11 no EOFBM), e 25 (41,7%) em intensa (11 do grupo controle e 14 grupo EOFBM) ($p=0,900$) (Figura 7. a. e b.) (Tabela 13).

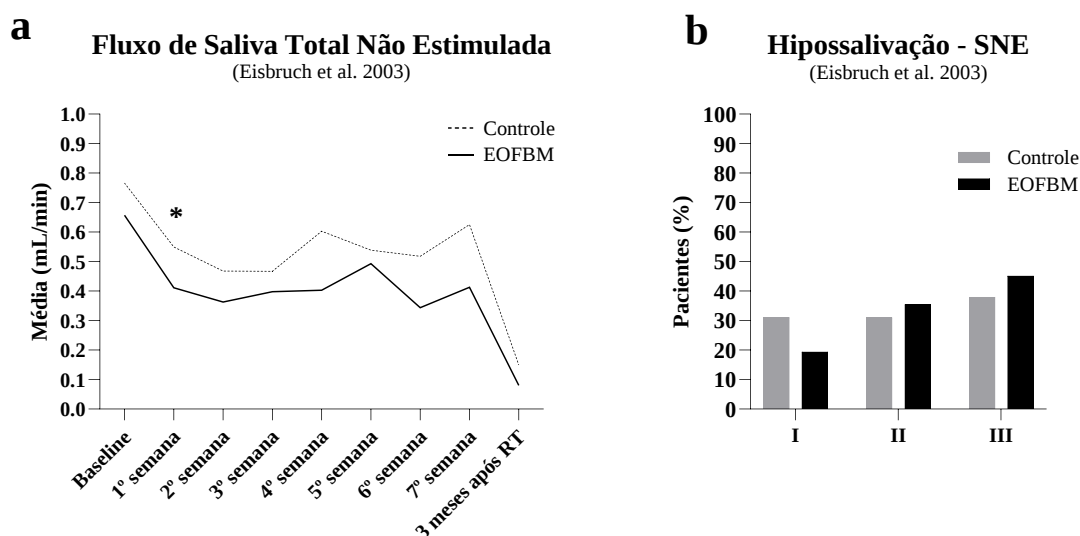


Figura 7. a. Média do fluxo salivar total não estimulado ao longo dos momentos do estudo de acordo com os grupos. **b.** Incidência geral de hipossalivação de acordo com os grupos.

Tabela 13. Média do fluxo salivar total não estimulado nos grupos Controle e EOFBM durante as fases do estudo.

Fase do estudo	Controle (n=29)		EOFBM (n=31)		<i>p</i> -valor ¹	<i>p</i> -valor ²
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana		
Baseline	0,765 ± 0,66	0,70	0,657 ± 0,68	0,36	0,318	
1ª semana	0,549 ± 0,35	0,39	0,411 ± 0,45	0,21	0,023*	0,003*
2ª semana	0,467 ± 0,37	0,29	0,362 ± 0,37	0,27	0,260	
3ª semana	0,467 ± 0,33	0,46	0,398 ± 0,37	0,27	0,296	
4ª semana	0,602 ± 0,51	0,42	0,402 ± 0,39	0,22	0,082	<i>p</i> -valor ³
5ª semana	0,538 ± 0,46	0,37	0,492 ± 0,49	0,44	0,426	
6ª semana	0,518 ± 0,45	0,41	0,343 ± 0,33	0,20	0,175	<0,0001
7ª semana	0,625 ± 0,42	0,51	0,413 ± 0,33	0,28	0,260	
3 meses após RT	0,150 ± 0,10	0,14	0,080 ± 0,07	0,07	0,146	

Legenda: *p*-valor¹ – comparação entre os grupos Controle e EOFBM por fase do estudo; *p*-valor² – comparação entre o baseline e 3 meses após RT no grupo Controle; *p*-valor³ – comparação entre o baseline e 3 meses após RT no grupo EOFBM.

5.5. FLUXO SALIVAR TOTAL ESTIMULADO (SE)

Do baseline até 3 meses após a RT, houve uma redução no fluxo salivar total estimulado ao longo do tempo em todos os pacientes. A média geral do fluxo salivar total estimulado foi de 0,951 ml/min para o grupo controle e 1,034 ml/min para o grupo EOFBM sem diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,573$). Apesar do grupo EOFBM ter mantido os níveis quantitativos de saliva total estimulada melhores ao longo do tempo quando comparados ao grupo controle, nenhuma diferença estatística foi encontrada entre os grupos (1ª semana – $p = 0,252$, 2ª semana – $p = 0,527$, 3ª semana – $p = 0,322$, 4ª semana – $p = 0,974$, 5ª semana – $p = 0,678$, 6ª semana – $p = 0,397$, 3 meses após RT – $p = 0,625$) (Figura 8).

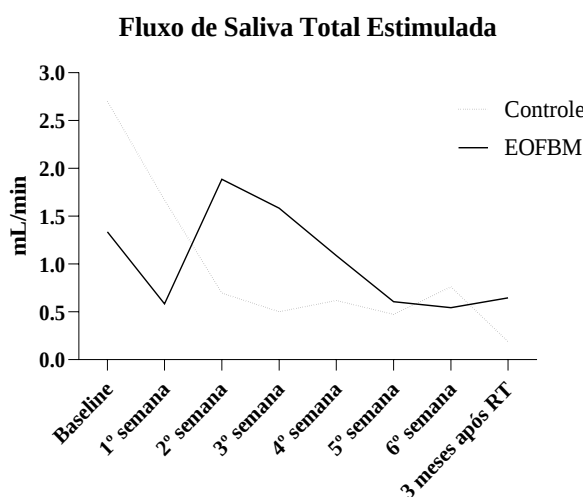


Figura 8. Média do fluxo salivar total não estimulado ao longo dos momentos do estudo de acordo com os grupos.

5.6. HIPOSSALIVAÇÃO INTENSA E O PERFIL DOS PACIENTES

Considerando a incidência de pacientes que desenvolveram hipossalivação grau III segundo a classificação de Eisbruch al. (2003), uma análise descritiva exploratória foi realizada para se verificar se existe alguma associação entre os covariáveis, independente do momento do estudo, e o desfecho supracitado. Apenas uma diferença estatística para o local do tumor ($p = 0,026$) (Tabela 14).

Tabela 14. Associação das características clínicas e a incidência de hipossalivação grau III, como determinado pelos testes qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher.

Variáveis		Hipossalivação Grau III		p-valor
		Não 36 (63,2%)	Sim 21 (36,8%)	
Grupo	Controle	17 (47,2%)	9 (42,9%)	0,965
	EOFBM	19 (52,8%)	12 (57,1%)	
Idade	Média	56,7 anos	63,6 anos	0,084
	Desvio padrão	± 12,0	±13,8	
Gênero	Masculino	28 (77,8%)	11 (52,4%)	0,090
	Feminino	8 (22,2%)	10 (47,6%)	
Cor da pele	Branco	24 (66,7%)	15 (71,4%)	0,736
	Preto	2 (5,6%)	2 (9,5%)	
	Pardo	10 (27,8%)	4 (19,0%)	
Grau de escolaridade	Sem instrução	1 (2,8%)	1 (4,8%)	0,203
	Ensino fundamental incompleto	6 (16,7%)	8 (38,1%)	
	Ensino fundamental completo	6 (16,7%)	3 (14,3%)	
	Ensino médio incompleto	4 (11,1%)	1 (4,8%)	
	Ensino médio completo	12 (33,3%)	2 (9,5%)	
	Ensino superior completo	7 (19,4%)	6 (28,6%)	
Hábitos	Tabaco			0,682
	Nunca	5 (13,9%)	5 (23,8%)	
	Parou	23 (63,9%)	12 (57,1%)	
Hábitos	Álcool			0,182
	Nunca	7 (19,4%)	8 (38,1%)	
	Parou	15 (41,7%)	9 (42,9%)	
Local do tumor	Mantém o vício	8 (22,2%)	4 (19,0%)	0,026*
	Cavidade oral	19 (52,8%)	18 (85,7%)	
Estágio clínico	Orofaringe	17 (47,2%)	3 (14,3%)	0,386
	I			
	II	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
	III	5 (26,3%)	6 (33,3%)	
	IV	6 (31,6%)	2 (11,1%)	
	IVB	8 (42,1%)	9 (50,0%)	
Estágio clínico	IVC			0,519
	I	1 (5,9%)	0 (0,0%)	
	II	4 (23,5%)	2 (66,7%)	
	III	5 (29,4%)	0 (0,0%)	
	IV	7 (41,2%)	1 (33,3%)	
	RT	0 (0,0%)	1 (4,8%)	
Tratamento	RT + Cirurgia	10 (27,8%)	10 (47,6%)	0,141
	RT + QT	15 (41,7%)	4 (19,0%)	

	RT + QT + Cirurgia	11 (30,6%)	6 (28,6%)	
Excisão unilateral da glândula submandibular	Não	20 (55,6%)	9 (42,9%)	0,515
	Sim	16 (44,4%)	12 (57,1%)	
Tipo de RT	RTC3D	2 (5,6%)	3 (14,3%)	0,346
	IMRT	34 (94,4%)	18 (85,7%)	
Dose total de RT do PTV (Gy)	Média	65,9 Gy	65,1 Gy	0,574
	Desvio padrão	± 4,89	± 5,54	
Uso de sonda nasoenteral durante a RT	Não	20 (55,6%)	15 (71,4%)	0,365
	Sim	16 (44,4%)	6 (28,6%)	
Uso de abridor de boca	Não	27 (75,0%)	11 (52,4%)	0,145
	Sim	9 (25,0%)	10 (47,6%)	

* Significância estatística;

5.7. PARÂMETROS FUNCIONAIS

O pico de dificuldade para “mastigar” ocorreu na 3ª semana para o grupo controle e na 5ª semana para o grupo EOFBM, e para “engolir” ocorreu na última semana para ambos os grupos. Já para “beber líquido” o pico ocorreu na 5ª semana para ambos os grupos, e o “paladar” ocorreu na 5ª semana para o grupo Controle e na 6ª semana para o grupo EOFBM. O grupo EOFBM apresentou melhores pontuações médias ao longo do tempo em todos os parâmetros quando comparado ao grupo Controle, com diferença estatística significativa quanto ao parâmetro “engolir” na 4ª semana ($p= 0,022$) e na última semana de RT ($p= 0,049$) e na 5ª semana para o parâmetro paladar ($p= 0,018$) (Tabela 15 e Figura 9).

Tabela 15. Médias de pontuação geral de cada parâmetro funcional oral entre os grupos.

Parâmetros	Controle		EOFBM		<i>p</i>-valor
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
Mastigar	1,78 ± 1,47	2	1,50 ± 1,27	1	0,274
Engolir	1,42 ± 1,18	2	1,03 ± 1,04	1	0,246
Beber líquido	0,86 ± 1,09	1	0,73 ± 0,97	0,5	0,364
Paladar	1,71 ± 0,90	2,5	1,47 ± 0,87	2	0,620

DP - Desvio padrão

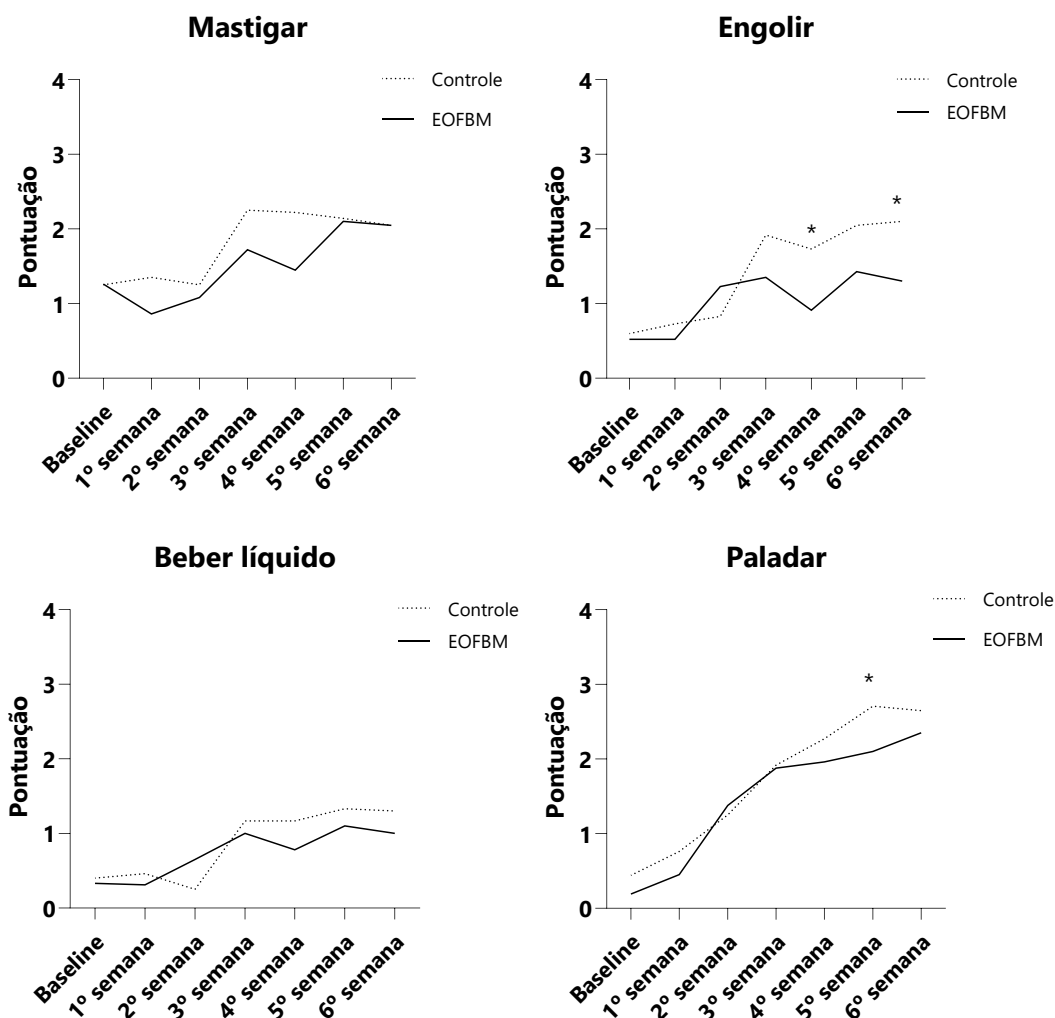


Figura 9. Parâmetros funcionais ao longo do estudo entre os grupos.

5.8. DESENVOLVIMENTO DE TRISMO

Do total de pacientes, 25 (41,7%) pacientes apresentaram algum grau de trismo (abertura bucal menor que 35.0 mm), sendo 13 do grupo controle e 12 do grupo EOFBM. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos nem para a incidência de pacientes com trismo em qualquer grau ($p = 0,827$), nem para grau II e III segundo a classificação da NCI ($p = 0,957$). Assim como, não foi encontrada diferença estatística entre a dimensão máxima vertical e os momentos do estudo para os grupos (1ª semana – $p = 0,609$, 2ª semana – $p = 0,586$, 3ª semana – $p = 0,741$, 4ª semana – $p = 0,635$, 5ª semana – $p = 0,922$, 6ª semana – $p = 0,751$, 3 meses após a RT – $p = 0,611$) (Figura 10. a. e b).

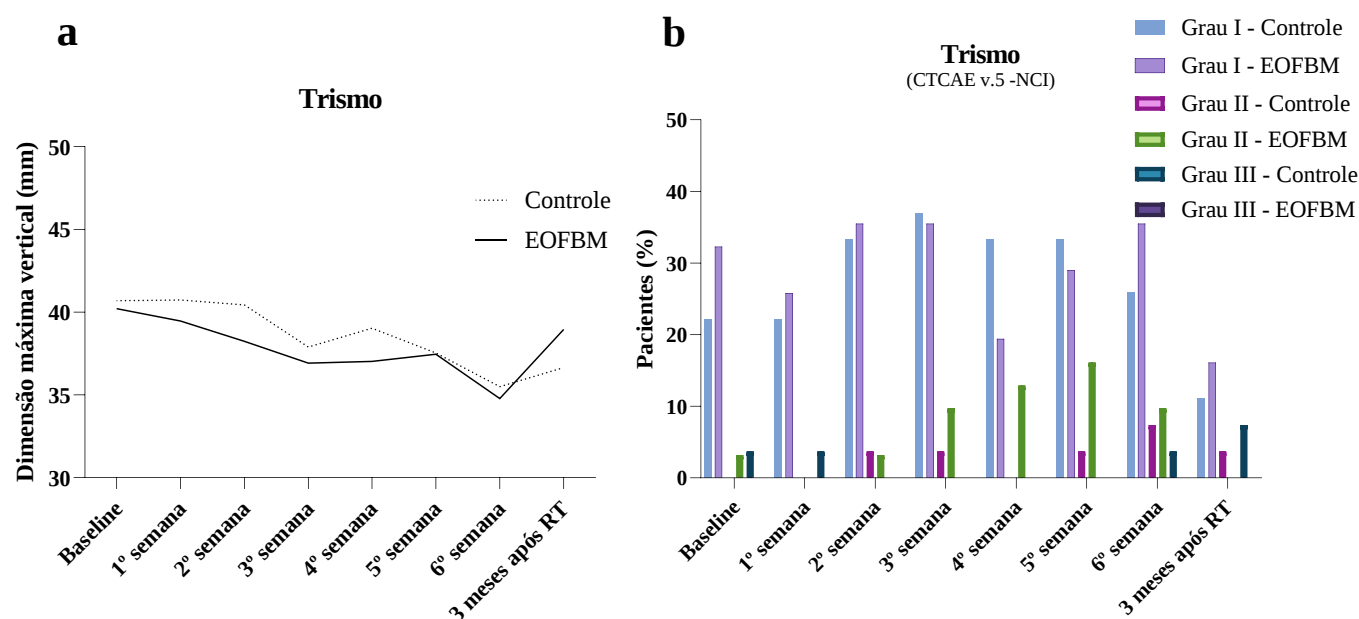


Figure 10. a. Incidência de trismo, de acordo com o grau, ao longo do tempo entre os grupos.
b. Incidência de trismo ao longo dos momentos do estudo de acordo com os grupos.

6 DISCUSSÃO

Além da FBM ser considerada uma grande aliada no cuidado aos pacientes em risco de desenvolver eventos adversos bucais induzidos pela RT na região de cabeça e pescoço¹⁰⁹, alguns estudos têm demonstrado os efeitos positivos da FBM na DGS-RT, que pode ocorrer através da absorção de fótons por fotorreceptores mitocondriais das células do parênquima glandular salivar, levando a um impulso da síntese de ATP e elevação da concentração intracelular de Ca^{+} . Como resultado desses mecanismos, a literatura tem sugerido que a aplicação da FBM nas GS pode ter como produto a estimulação do fluxo salivar e um efeito preservador das estruturas acinares, vistos clinicamente como uma diminuição da hipossalivação e dos sintomas de boca seca^{61,111,112,117}. Os poucos estudos clínicos controlados e/ou randomizados que renderam resultados benéficos na DGS-RT utilizaram uma abordagem combinada (intra e extraoral), com LBP em comprimentos de onda variando entre 660 e 810nm, através de aparelhos com área de feixe $\leq 0,04 \text{ cm}^2$ em uma ampla diversidade de parâmetros físicos, que dificulta a reprodutibilidade dos estudos na temática^{10-12,113-115,118}. A fim de mitigar o dano causado nas GS pelas altas doses de RT, este estudo foi o primeiro ensaio clínico multicêntrico, controlado, cego e randomizado que objetivou a prevenção da DGS-RT (hipossalivação/xerostomia) através da aplicação de um protocolo de FBM exclusivamente extraoral com um LAP desfocado, em duplo comprimento de onda infravermelho, capaz de cobrir maiores áreas (810 + 980 nm, 1000 mW, 4,91 cm^2 , 6,11 J/cm^2 , 30 segs./pontos), em comparação com um grupo controle, que utilizou uma FBM intraoral, com LBP (660 nm, 100 mW, 3,33 mW/cm^2 , 0,03 cm^2 , 10 J/cm^2 , 3 seg./ponto) visando o desfecho de MO. Ambos os protocolos de FBM do grupo controle e EOFBM foram bem tolerados e nenhum evento adverso associado a terapia de FBM foi notado pelos profissionais ou relatado pelos pacientes.

Apesar da casuística do presente estudo ser uma das maiores na literatura sobre a DGS-RT na região de cabeça e pescoço, os resultados indicam que ambos os protocolos de FBM utilizados nesse estudo não foram capazes de reduzir a HGS, nem a sensação de boca seca nesse grupo de pacientes, já que a incidência de xerostomia e de hipossalivação nesse estudo corroboram com a literatura^{2,70}. Além desse último fator, esses resultados podem não ter sido favoráveis a FBM, independente dos parâmetros aqui utilizados, por conta dos efeitos irreversíveis no parênquima e estroma glandular ocasionada pelas altas doses de radiação⁷⁵. Conjuntamente, não foram encontradas grandes diferenças estatisticamente significativas entre

os grupos controle e EOFBM, tanto para o grau de xerostomia quanto para o fluxo total geral da SNE e SE. Essa ausência de diferença estatística, à primeira vista, contrasta com estudos anteriores que relatam benefícios consistentes da FBM na preservação do fluxo salivar e na redução da xerostomia, como observado por Lopes et al. (2006)¹¹⁵, Oton Leite et al. (2013)¹¹⁴, e Gonnelli et al. (2016)¹¹ que encontraram melhoras significativas em pacientes tratados com FBM combinada (intraoral e extraoral) no meio, fim da RT e 30 dias após RT. Em um olhar comparativo entre os grupos, curiosamente, na primeira semana de RT, observou-se uma diferença significativa no fluxo de SNE a favor do grupo controle (FBM intraoral). Essa observação vai de encontro a estudos que mostraram a eficácia imediata da FBM extraoral com pontos intraorais para aliviar os efeitos agudos da RT, como o trabalho de Palma et al. (2017)¹¹⁹ que relatou uma melhora na função salivar logo nas primeiras semanas de tratamento. O maior uso de medicamentos antidepressivos/ansiolíticos pelos pacientes do grupo EOFBM também pode ser um fator que impactou nos desfechos da DGS, já que essa classe de medicamentos está associada a um declínio do fluxo salivar e uma maior sensação de boca seca⁶⁴.

Ademais, o grupo EOFBM apresentou uma média de fluxo total da SE maior quando comparado ao grupo controle, entretanto não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhum momento do estudo. Embora não tenha avaliado preventivamente, Saleh et al. (2014)¹²⁰ mostraram no que ao fim do tratamento com FBM extraoral isolada houve uma melhora dos sintomas de xerostomia e nos índices de QoL quando comparado com o baseline, entretanto não foram encontradas diferenças estatísticas entre o grupo controle (placebo) e a FBM extraoral. Apesar de pouco compreendidas, vale ressaltar que as repercussões sistêmicas da FBM, através de LBP intraorais, como as propriedades anti-inflamatórias além do local de aplicação, podem justificar a semelhança entre os grupos controle e EOFBM no presente estudo¹²¹. No entanto, essa vantagem não foi sustentada ao longo do tempo no presente estudo, sugerindo que a eficácia da FBM intraoral pode ser limitada a curto prazo, ou que o impacto clínico da aplicação extraoral ainda não foi totalmente explorado com os parâmetros dosimétricos adequados, ou ainda que a combinação do LBP intraoral com LAP extraoral desfocado com área de feixe maior pode ser a chave para efeitos mais acentuados na prevenção DGS-RT¹²². Determinados parâmetros físicos, como a fluência o comprimento de onda e a irradiância da terapia de FBM, podem interferir na quantidade de energia fotônica que é transferida a células das GS, e por consequência no nível de resposta biológica^{107,108}. No presente estudo, os protocolos utilizados nos grupos EOFBM e controle incluíram uma dosimetria bem parecida, apesar da potência e dos comprimentos de ondas distintos, o que pode justificar mais uma vez a similaridade entre os grupos para os desfechos

de hipossalivação e xerostomia. Juntamente às questões inerentes a fonte de FBM, a localização dos pontos de aplicação e as camadas de tecidos em volta da estrutura alvo, no caso as GS, também pode ser um fator limitante no processo de entrega de energia fotônica ao tecido glandular¹²³. No atual estudo, os pontos de aplicação do grupo EOFBM apenas contemplaram a região central das glândulas parótidas e das submandibulares totalizando 4 pontos de aplicação e 120 J de energia. Apesar da função salivar das parótidas e submandibulares corresponderem a maior parte do fluxo salivar em repouso e em estímulo, o protocolo estabelecido de aplicação extraoral do grupo EOFBM pareceu não ser assertivo no intuito de prevenir a DGS-RT, e deve ser adequado para permitir uma maior cobertura pela FBM da área de todas as GS maiores.

Outro ponto forte a se considerar é o papel da FBM na manutenção da qualidade de vida dos pacientes irradiados com CECP. Embora não tenham sido encontradas diferenças estatísticas significativas em alguns dos parâmetros relacionados à função orofaríngea ao longo do estudo, o grupo EOFBM apresentou as menores pontuações médias em vários aspectos como “engolir” e “paladar” durante o curso da RT, com diferenças significativas observadas nas últimas semanas do estudo. Estes achados sugerem que a FBM extraoral, com LAP desfocado em comprimentos de onda infravermelho, pode ter um papel superior na preservação das funções orofaríngeas e na manutenção da qualidade de vida, especialmente nas fases mais críticas do tratamento oncológico. Esses resultados estão de acordo com a revisão sistemática de Ribeiro et al. (2024)⁹ que demonstrou que a FBM intraoral/extraoral, reduz a inflamação associada ao dano pela RT às GS, e pode acelerar a regeneração do componente epitelial salivar, melhorando a qualidade de vida dos pacientes ao minimizar consequências nutricionais e sintomas xerostômicos.

Além disso, esse estudo destacou alguns fatores clínico-demográficos que parecem influenciar na progressão da xerostomia, como o uso de álcool ($p= 0,007$), o uso de sonda nasoenteral ($p= 0,002$), e a dose total de RT ($p= 0,038$), e na intensidade da hipossalivação, como a localização do CECP ($p= 0,026$). A associação entre essas variáveis e o desenvolvimento de xerostomia grau III sugere que a personalização da terapia de FBM, considere fatores de risco individuais, por ser fundamental para otimizar os resultados, já que a literatura aponta que a resposta à FBM pode variar substancialmente entre os pacientes, dependendo de suas características clínicas e do nível de agressividade, dose-dependente, da RT na região de cabeça e pescoço^{71,72}. Já para o desfecho de hipossalivação grau III, a associação com a localização do tumor destaca que a inclusão das GS no campo de radiação do tumor, devido à proximidade anatômica entre eles, impacta diretamente no agravamento da

DGS-RT. Esse achado reforça a importância da escolha de uma técnica radioterápica que preserve os tecidos (IMRT), e a necessidade de delineamento radioterápico com cálculo da DVH, quando possível, de todas as glândulas salivares expostas pelos tumores incluídas no campo de radiação, bem como enfatiza a necessidade de uma abordagem cada vez mais individualizada e personalizada da terapia de FBM⁴.

No que diz respeito ao trismo, o presente estudo não encontrou diferenças significativas entre os grupos, o que pode indicar que a FBM, independentemente de sua via de aplicação, tem um papel limitado na prevenção dessa complicação. Além disso, o acompanhamento do presente estudo foi de apenas 3 meses após a RT, o que impede uma acurada avaliação sobre os efeitos tardios da FBM sobre a dificuldade de abertura bucal. Embora a literatura sugira que a FBM pode aliviar sintomas relacionados ao trismo e à dor orofacial¹¹⁵, os resultados salientam que o manejo dessa condição pode exigir abordagens complementares além da FBM, como a inserção de técnicas que poupem os músculos masseter e músculo pterigoideo medial da RT e a implementação de exercícios de fisioterapia^{124,125}.

7 CONCLUSÃO

Embora não tenha havido diferenças estatisticamente significativas em muitos dos parâmetros avaliados, os achados do presente estudo sugerem que a FBM extraoral, com LAP desfocado, em comprimento de onda infravermelho e com área de feixe maior, pode oferecer benefícios clínicos relevantes para os pacientes com CECP, principalmente em relação a manutenção da QoL, através da preservação das funções orofaríngeas. Além disso, os resultados corroboram que os pacientes em cavidade oral com CECP submetidos a RT são mais susceptíveis a desenvolver uma hipossalivação intensa, e sugerem uma tendência positiva em favor da FBM extraoral sobre a manutenção do fluxo da SE. Contudo, mais estudos clínicos controlados e randomizados na temática, com acompanhamentos mais longos dos pacientes, são essenciais para a avaliação do impacto da FBM extraoral na qualidade de vida, e para compreensão da ideal dosimetria da FBM extraoral isolada, ou em combinação com a abordagem intraoral, para a prevenção da DGS-RT em pacientes com CECP.

8 REFERÊNCIAS

1. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin*. 2012 Nov 12;62(6):400–22.
2. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Supportive Care in Cancer*. 2010 Aug 25;18(8):1061–79.
3. von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007 Mar;103:S57.e1-S57.e15.
4. Mercadante V, Jensen SB, Smith DK, Bohlke K, Bauman J, Brennan MT, et al. Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Sep 1;39(25):2825–43.
5. Anders JJ, Arany PR, Baxter GD, Lanzafame RJ. Light-Emitting Diode Therapy and Low-Level Light Therapy Are Photobiomodulation Therapy. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019 Feb;37(2):63–5.
6. Wagner VP, Curra M, Webber LP, Nör C, Matte U, Meurer L, et al. Photobiomodulation regulates cytokine release and new blood vessel formation during oral wound healing in rats. *Lasers Med Sci*. 2016 May 11;31(4):665–71.
7. Martins MD, Silveira FM, Martins MAT, Almeida LO, Bagnato VS, Squarize CH, et al. Photobiomodulation therapy drives massive epigenetic histone modifications, stem cells mobilization and accelerated epithelial healing. *J Biophotonics*. 2021 Feb 1;14(2).
8. Louzeiro GC, Teixeira D da S, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Salum FG. Does laser photobiomodulation prevent hyposalivation in patients undergoing head and neck radiotherapy? A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Dec;156:103115.
9. Ribeiro LN, de Vasconcelos Carvalho M, de Oliveira Limirio JPJ, do Egito Vasconcelos BC, Moraes SLD, Pellizzer EP. Impact of low-level laser therapy on the quality of life

- of patients with xerostomia undergoing head and neck radiotherapy: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2024 Feb 20;32(2):118.
10. Louzeiro GC, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Salum FG. Effect of photobiomodulation on salivary flow and composition, xerostomia and quality of life of patients during head and neck radiotherapy in short term follow-up: A randomized controlled clinical trial. *J Photochem Photobiol B*. 2020 Aug;209:111933.
 11. Gonnelli FAS, Palma LF, Giordani AJ, Deboni ALS, Dias RS, Segreto RA, et al. Low-Level Laser for Mitigation of Low Salivary Flow Rate in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiochemotherapy: A Prospective Longitudinal Study. *Photomed Laser Surg*. 2016 Aug;34(8):326–30.
 12. Gonnelli FAS, Palma LF, Giordani AJ, Deboni ALS, Dias RS, Segreto RA, et al. Low-Level Laser for Mitigation of Low Salivary Flow Rate in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiochemotherapy: A Prospective Longitudinal Study. *Photomed Laser Surg*. 2016 Aug;34(8):326–30.
 13. Treister NS, London WB, Guo D, Malsch M, Verrill K, Brewer J, et al. A Feasibility Study Evaluating Extraoral Photobiomodulation Therapy for Prevention of Mucositis in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Photomed Laser Surg*. 2016 Apr;34(4):178–84.
 14. Robijns J, Nair RG, Lodewijckx J, Arany P, Barasch A, Bjordal JM, et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. *Front Oncol*. 2022 Aug 30;12.
 15. Warnakulasuriya S, Greenspan JS. Epidemiology of Oral and Oropharyngeal Cancers. In 2020. p. 5–21.
 16. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May 4;74(3):229–63.
 17. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. 2022.
 18. Miranda-Filho A, Bray F. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. *Oral Oncol*. 2020 Mar;102:104551.
 19. Hashibe M, Brennan P, Chuang S chun, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2009 Feb 1;18(2):541–50.

20. De Cicco R, de Melo Menezes R, Nicolau UR, Pinto CAL, Villa LL, Kowalski LP. Impact of human papillomavirus status on survival and recurrence in a geographic region with a low prevalence of HPV-related cancer: A retrospective cohort study. *Head Neck*. 2020 Jan 21;42(1):93–102.
21. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*. 2022 Nov 11;233(9):780–6.
22. Arboleda LPA, de Carvalho GB, Santos-Silva AR, Fernandes GA, Vartanian JG, Conway DI, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, Oropharynx, and Larynx: A Scoping Review of Treatment Guidelines Worldwide. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 3;15(17):4405.
23. 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 Mar 17;67(2):93–9.
24. Worthington H V, Bulsara VM, Glenny AM, Clarkson JE, Conway DI, Macluskey M. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023 Aug 31;2023(8).
25. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020 Jul;18(7):873–98.
26. Glenny AM, Furness S, Worthington H V, Conway DI, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Dec 8;2010(12).
27. Cramer JD, Burtneess B, Le QT, Ferris RL. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Nov 12;16(11):669–83.
28. Moreno AC, Frank SJ, Garden AS, Rosenthal DI, Fuller CD, Gunn GB, et al. Intensity modulated proton therapy (IMPT) – The future of IMRT for head and neck cancer. *Oral Oncol* [Internet]. 2019 Jan;88:66–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S136883751830424X>
29. Parmar A, Macluskey M, Mc Goldrick N, Conway DI, Glenny AM, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Dec 20;2021(12).

30. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.
31. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Feb 1;41(4):790–802.
32. Löser A, Avanesov M, Thieme A, Gargioni E, Baehr A, Hintelmann K, et al. Nutritional Status Impacts Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients Undergoing (Chemo)Radiotherapy: Results from the Prospective HEADNUT Trial. *Nutr Cancer*. 2022 Sep 14;74(8):2887–95.
33. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin*. 2012 Nov 12;62(6):400–22.
34. Villa A, Sonis ST. Mucositis. *Curr Opin Oncol*. 2015 May;27(3):159–64.
35. Berger K, Schopohl D, Bollig A, Strobach D, Rieger C, Rublee D, et al. Burden of Oral Mucositis: A Systematic Review and Implications for Future Research. *Oncol Res Treat*. 2018;41(6):399–405.
36. Elad S, Yarom N, Zadik Y, Kuten-Shorrer M, Sonis ST. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan 29;72(1):57–77.
37. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, Outcomes, and Costs of Radiation-Induced Oral Mucositis Among Patients With Head-and-Neck Malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2007 Jul;68(4):1110–20.
38. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. Vol. 8, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
39. Hölscher T, Seibt A, Appold S, Dörr W, Herrmann T, Hüttenbrink KB, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiotherapy and Oncology*. 2005 Nov;77(2):157–63.
40. Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraishi K, Eda M, et al. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head Neck*. 2006 Jun;28(6):508–16.

41. Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N, Stevenson-Moore P, et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 1999 Jan;21(1):1–11.
42. Deboni AL da S, Giordani AJ, Lopes NNF, Dias RS, Segreto RA, Jensen SB, et al. Long-term oral effects in patients treated with radiochemotherapy for head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2012 Nov 13;20(11):2903–11.
43. Palmier NR, Migliorati CA, Prado-Ribeiro AC, de Oliveira MCQ, Vechiato Filho AJ, de Goes MF, et al. Radiation-related caries: current diagnostic, prognostic, and management paradigms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Jul;130(1):52–62.
44. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2010 Aug 6;18(8):1033–8.
45. Marques MAC, Dib LL. Periodontal Changes in Patients Undergoing Radiotherapy. *J Periodontol* [Internet]. 2004 Sep;75(9):1178–87. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2004.75.9.1178>
46. Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced Xerostomia in patients with head and neck cancer: Pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck*. 2004 Sep 6;26(9):796–807.
47. Holmberg K V., Hoffman MP. Anatomy, Biogenesis and Regeneration of Salivary Glands. In 2014. p. 1–13.
48. de Paula F, Teshima THN, Hsieh R, Souza MM, Nico MMS, Lourenco SV. Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes. *Anat Rec*. 2017 Jul 25;300(7):1180–8.
49. Varga G. Physiology of the salivary glands. *Surgery (Oxford)*. 2012 Nov;30(11):578–83.
50. Miletich I. Introduction to Salivary Glands: Structure, Function and Embryonic Development. In 2010. p. 1–20.
51. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*. 2018 Sep 25;45(9):730–46.
52. Thaysen JH, Thorn NA, Schwartz IL. Excretion of Sodium, Potassium, Chloride and Carbon Dioxide in Human Parotid Saliva. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1954 Jul 1;178(1):155–9.
53. Melvin JE, Yule D, Shuttleworth T, Begenisich T. Regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells. *Annu Rev Physiol*. 2005 Mar 17;67(1):445–69.

54. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001 Feb;85(2):162–9.
55. Sreebny LM. Xerostomia: A Neglected Symptom. *Arch Intern Med*. 1987 Jul 1;147(7):1333.
56. Dawes C. Physiological Factors Affecting Salivary Flow Rate, Oral Sugar Clearance, and the Sensation of Dry Mouth in Man. *J Dent Res*. 1987 Feb 3;66(2_suppl):648–53.
57. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol*. 1972 Feb;220(3):529–45.
58. Gautam D, Heard TS, Cui Y, Miller G, Bloodworth L, Wess J. Cholinergic stimulation of salivary secretion studied with M1 and M3 muscarinic receptor single- and double-knockout mice. *Mol Pharmacol*. 2004 Aug;66(2):260–7.
59. Proctor GB, Carpenter GH. Salivary Secretion: Mechanism and Neural Regulation. In 2014. p. 14–29.
60. Matsuo R. Central Connections for Salivary Innervations and Efferent Impulse Formation. In: *Neural Mechanisms of Salivary Gland Secretion*. Basel: KARGER; 1999. p. 26–43.
61. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol* 2000. 2016 Feb 10;70(1):11–25.
62. Sreebny L. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J*. 2000 Jun;50(3):140–61.
63. Carpenter G. Dry Mouth: A Clinical Guide on Causes, Effects and Treatments [Internet]. Carpenter G, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-55154-3>
64. Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D*. 2017 Mar 16;17(1):1–28.
65. Jaguar GC, Lima ENP, Kowalski LP, Pellizon AC, Carvalho AL, Alves FA. Impact of submandibular gland excision on salivary gland function in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2010 May;46(5):349–54.
66. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1998 Sep;39(9):1551–4.

67. Jensen SB, Mouridsen HT, Reibel J, Brünner N, Nauntofte B. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. *Oral Oncol.* 2008 Feb;44(2):162–73.
68. Lin A, Helgeson ES, Treister NS, Schmidt BL, Patton LL, Elting LS, et al. The impact of head and neck radiotherapy on salivary flow and quality of life: Results of the ORARAD study. *Oral Oncol.* 2022 Apr;127:105783.
69. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive Care in Cancer.* 2010 Aug 17;18(8):1039–60.
70. Davies AN, Broadley K, Beighton D. Salivary gland hypofunction in patients with advanced cancer. *Oral Oncol [Internet].* 2002 Oct;38(7):680–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837501001336>
71. Huguenin PU, Taussky D, Moe K, Meister A, Baumert B, Lütolf UM, et al. Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by radiotherapy: the importance of the target volume. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 1999 Aug;45(1):47–52.
72. Yeh SA, Huang YJ. Dose Escalation for Patients With Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Radiotherapy Alone. *Am J Clin Oncol.* 2007 Aug;30(4):401–5.
73. Someya M. The Changes in Irradiated Salivary Gland Function of Patients with Head and Neck Tumors Treated with Radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 Jul 1;33(7):336–40.
74. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: Clinical Aspects and Treatment. *Gerodontology.* 2003 Dec 21;20(2):64–77.
75. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Tu WY, et al. Impact of Salivary Gland Dosimetry on Post-IMRT Recovery of Saliva Output and Xerostomia Grade for Head-and-Neck Cancer Patients Treated With or Without Contralateral Submandibular Gland Sparing: A Longitudinal Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2011 Dec;81(5):1479–87.
76. Cheng SCH, Wu VWC, Kwong DLW, Ying MTC. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol.* 2011 May;84(1001):393–402.
77. Münter MW, Hoffner S, Hof H, Herfarth KK, Haberkorn U, Rudat V, et al. Changes in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by

- quantitative pertechnetate scintigraphy: Comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without Amifostine. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2007 Mar;67(3):651–9.
78. Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, Ship JA, Eisbruch A. Dose-Effect Relationships for the Submandibular Salivary Glands and Implications for Their Sparing by Intensity Modulated Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2008 Oct;72(2):373–82.
 79. Grundmann O, Mitchell GC, Limesand KH. Sensitivity of Salivary Glands to Radiation: from Animal Models to Therapies. *J Dent Res* [Internet]. 2009 Oct 25;88(10):894–903. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034509343143>
 80. Jasmer KJ, Gilman KE, Muñoz Forti K, Weisman GA, Limesand KH. Radiation-Induced Salivary Gland Dysfunction: Mechanisms, Therapeutics and Future Directions. *J Clin Med*. 2020 Dec 18;9(12):4095.
 81. Acauan MD, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Gomes APN, Salum FG. Radiotherapy-induced salivary dysfunction: Structural changes, pathogenetic mechanisms and therapies. *Arch Oral Biol*. 2015 Dec;60(12):1802–10.
 82. Coppes RP, Zeilstra LJW, Kampinga HH, Konings AWT. Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. *Br J Cancer*. 2001 Oct 2;85(7):1055–63.
 83. Hong C, Epstein JB, Jensen SB, Gueiros LA, van Leeuwen SJM, Kandwal A, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Statement: Clinical assessment of salivary gland hypofunction and xerostomia in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2024 Aug 25;32(8):551.
 84. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncol*. 2001 Jan;37(1):84–93.
 85. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.meddra.org/>
 86. Lee S, Kang KW, Wu H. Prospective investigation and literature review of tolerance dose on salivary glands using quantitative salivary gland scintigraphy in the intensity-modulated radiotherapy era. *Head Neck*. 2016 Apr 15;38(S1).
 87. Fontana M, Zunt S, Eckert GJ, Zero D. A screening test for unstimulated salivary flow measurement. *Oper Dent*. 2005;30(1):3–8.

88. Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? In: *Seminars in Radiation Oncology*. W.B. Saunders; 2003. p. 226–34.
89. Nascimento M, Farias A, Carvalho A, Albuquerque R, Ribeiro L, Leao J, et al. Impact of xerostomia on the quality of life of patients submitted to head and neck radiotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;0–0.
90. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2001 Jul;50(3):695–704.
91. Amosson CM, Teh BS, Van TJ, Uy N, Huang E, Mai WY, et al. Dosimetric predictors of xerostomia for head-and-neck cancer patients treated with the smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost technique. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2003 May;56(1):136–44.
92. Epstein JB, Chin EA, Jacobson JJ, Rishiraj B, Le N. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1998 Sep;86(3):286–92.
93. Epstein J, van der Meij E, McKenzie M, Wong F, Lepawsky M, Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1997 Jun;83(6):657–62.
94. Posner MR, Haddad RI. Novel agents for the treatment of mucositis. *J Support Oncol*. 2007 Oct;5(9 Suppl 4):33–9.
95. Acauan MD, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Gomes APN, Salum FG. Radiotherapy-induced salivary dysfunction: Structural changes, pathogenetic mechanisms and therapies. *Arch Oral Biol*. 2015 Dec;60(12):1802–10.
96. Verrone JR, Alves FA, Prado JD, Marcicano A das D, de Assis Pellizzon AC, Damascena AS, et al. Benefits of an intraoral stent in decreasing the irradiation dose to oral healthy tissue: dosimetric and clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Nov;118(5):573–8.
97. Brandão TB, da Graça Pinto H, Vechiato Filho AJ, Faria KM, de Oliveira MCQ, Prado-Ribeiro AC, et al. Are intraoral stents effective in reducing oral toxicities caused by radiotherapy? A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent*. 2022 Dec;128(6):1380–6.

98. Wang Y, Huang YY, Wang Y, Lyu P, Hamblin MR. Photobiomodulation of human adipose-derived stem cells using 810 nm and 980 nm lasers operates via different mechanisms of action. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2017 Feb;1861(2):441–9.
99. Morgan MJ, Liu Z gang. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res*. 2011 Jan 28;21(1):103–15.
100. Rizzi M, Migliario M, Tonello S, Rocchetti V, Renò F. Photobiomodulation induces in vitro re-epithelialization via nitric oxide production. *Lasers Med Sci*. 2018 Jul 18;33(5):1003–8.
101. Maghfour J, Ozog DM, Mineroff J, Jagdeo J, Kohli I, Lim HW. Photobiomodulation CME Part I: Overview and Mechanism of Action. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Feb;
102. R Hamblin M. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*. 2017;4(3):337–61.
103. Ramos-Pinto MB, de Lima Gusmão TP, Schmidt-Filho J, Jaguar GC, Martins MD, Alves FA. Intraoral versus extraoral photobiomodulation therapy in the prevention of oral mucositis in HSCT patients: a randomized, single-blind, controlled clinical trial. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06228-3>
104. Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg*. 2013 Mar;32(1):41–52.
105. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. 2016 May;22(3):348–64.
106. Jenkins PA, Carroll JD. How to Report Low-Level Laser Therapy (LLLT)/Photomedicine Dose and Beam Parameters in Clinical and Laboratory Studies. *Photomed Laser Surg*. 2011 Dec;29(12):785–7.
107. Young NC, Maximiano V, Arany PR. Thermodynamic basis for comparative photobiomodulation dosing with multiple wavelengths to direct odontoblast differentiation. *J Biophotonics*. 2022 Jun 3;15(6).
108. Esteves-Pereira TC, Rawat N, Bensadoun RJ, Arany PR, Santos-Silva AR. How do clinicians prescribe photobiomodulation therapy (PBMT)? Harmonizing PBMT dosing with photonic fluence and Einstein. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2024 Jul;

109. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*. 2019 Oct 8;27(10):3969–83.
110. Bensadoun RJ, Epstein JB, Nair RG, Barasch A, Raber-Durlacher JE, Migliorati C, et al. Safety and efficacy of photobiomodulation therapy in oncology: A systematic review. *Cancer Med*. 2020 Nov;9(22):8279–300.
111. Uzêda-e-Silva VD, Rodriguez TT, Ramalho LMP, Xavier FCA, de Castro ICV, Pinheiro ALB, et al. Does laser phototherapy influence the proliferation of myoepithelial cells in the salivary gland of hypothyroid rats? *J Photochem Photobiol B*. 2017 Aug;173:681–5.
112. Simões A, Siqueira WL, Lamers ML, Santos MF, Eduardo C de P, Nicolau J. Laser phototherapy effect on protein metabolism parameters of rat salivary glands. *Lasers Med Sci*. 2009 Mar 29;24(2):202–8.
113. Libik T V., Gileva OS, Danilov K V., Grigorev SS, Pozdnyakova AA. Management of cancer therapy-induced oral mucositis pain and xerostomia with extra- and intra oral laser irradiation. In 2017. p. 020044.
114. Oton-Leite AF, Elias LSA, Morais MO, Pinezi JCD, Leles CR, Silva MAGS, et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Special Care in Dentistry*. 2013 Nov 5;33(6):294–300.
115. Lopes C de O, Mas JRI, Zângaro RA. Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso do laser de baixa potência. *Radiol Bras*. 2006 Apr;39(2):131–6.
116. Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: A prospective study of 58 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999 Sep;88(3):365–73.
117. Karu T. Photobiology of Low-power Laser Effects. *Health Phys*. 1989 May;56(5):691–704.
118. Marques MM. Photobiomodulation therapy weaknesses. *Lasers Dent Sci*. 2022 Sep 9;6(3):131–2.
119. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, et al. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci*. 2017 May 3;32(4):827–32.

120. Saleh J, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of Low-Level Laser Therapy on Radiotherapy-Induced Hyposalivation and Xerostomia: A Pilot Study. *Photomed Laser Surg.* 2014 Oct;32(10):546–52.
121. dos Santos Malavazzi TC, Fernandes KPS, Lopez TCC, Rodrigues MFSD, Horliana ACRT, Bussadori SK, et al. Effects of the invasive and non-invasive systemic photobiomodulation using low-level laser in experimental models: A systematic review. *Lasers Med Sci.* 2023 Jun 15;38(1):137.
122. Oliveira SV, Batista JVF, Gutierrez GG, Silva NP, Lino-dos-Santos-Franco A, Rodrigues MFSD, et al. The supportive use of photobiomodulation on salivary glands: a narrative review and meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2024 Jun 8;281(6):2793–805.
123. Yaroslavsky AN, Juliano AF, Adnan A, Selting WJ, Iorizzo TW, Carroll JD, et al. Validation of a Monte Carlo Modelling Based Dosimetry of Extraoral Photobiomodulation. *Diagnostics.* 2021 Nov 26;11(12):2207.
124. Rao SD, Saleh ZH, Setton J, Tam M, McBride SM, Riaz N, et al. Dose-volume factors correlating with trismus following chemoradiation for head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2016;55(1):99–104.
125. Nagaraja S, Kadam Sa, Selvaraj K, Ahmed I, Javarappa R. Trismus in head and neck cancer patients treated by telecobalt and effect of early rehabilitation measures. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):685.

ANEXO 1



COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em reunião de **09/03/2021**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **19/01/2021**, **aprovaram** a realização do projeto nº. **3033/21** intitulado: **“ENSAIO CLÍNICO MULTICENTRICO, CEGO, RANDOMIZADO PARA COMPARAR DOIS PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL E XEROSTOMIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA EM REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO.”**

Pesquisador Responsável: Fábio de Abreu Alves
Aluna: Mariana Bitu Ramos Pinto (Doutorado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 22 de abril de 2021.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caíres Serrano
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

1. NOME DO PARTICIPANTE:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M () F ()
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº..... APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD ().....

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M () F ()
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº
 APTO: BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD ().....

II- DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Ensaio clínico multicêntrico randomizado cego para comparar dois protocolos de fotobiomodulação na prevenção de mucosite oral e xerostomia em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço”.**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Fábio de Abreu Alves**
 PESQUISADORA ASSISTENTE: **Mariana Bitu Ramos Pinto**

DURAÇÃO DA PESQUISA: **26 meses**

III - INFORMAÇÕES AO PARTICIPANTE

Rúbrica do
pesquisador responsável:

Rúbrica do
participante:

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa **“Ensaio clínico multicêntrico randomizado cego para comparar dois protocolos de fotobiomodulação na prevenção de mucosite oral e xerostomia em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço”**. Este é um estudo do Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center e está sob responsabilidade do Dr. Fábio de Abreu Alves.

IV – OBJETIVOS DA PESQUISA

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar os efeitos entre dois tipos de laserterapia (um tipo de luz): o laser de baixa intensidade aplicada dentro da boca (intraoral) e o laser de alta intensidade aplicado de forma extraoral na prevenção da mucosite oral (feridas na boca causadas pela quimioterapia e radioterapia) e xerostomia (sensação de boca seca) em pacientes que farão radioterapia na região de cabeça e pescoço.

V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA

A radioterapia é um dos tratamentos para o câncer de cabeça e pescoço que pode causar alterações na boca como: mucosite oral (feridas na boca), alteração do paladar (gosto dos alimentos), infecções oportunistas (como o sapinho), trismo (dificuldade de abrir a boca), xerostomia (sensação de boca seca) e diminuição da produção de saliva. Nos últimos anos, vários estudos mostraram os benefícios do uso da laserterapia para prevenção e tratamento da mucosite oral. A laserterapia, por meio de lasers de baixa intensidade dentro da boca (intraoral), pode acelerar a cicatrização de feridas e diminuir a dor, porém existem alguns desafios que podem dificultar a sua aplicação, como: a dor das feridas e a dificuldade de abrir a boca. Diante disso, a aplicação inovadora do laser de alta intensidade desfocado no rosto e no pescoço (extraoral) para a prevenção e tratamento desses efeitos colaterais da radioterapia pode ser uma saída para vencer esses desafios, mas se fazem necessárias mais investigações sobre os seus efeitos através de estudos clínicos.

VI – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Rúbrica do
pesquisador responsável:

Rúbrica do
participante:

Se você aceitar participar da pesquisa, a sua participação envolverá as seguintes etapas: Primeiramente, será realizada uma entrevista em que serão coletadas as suas informações gerais de identificação. Logo após, você será sorteado para um dos dois grupos do estudo:

Grupo I: tratamento de laser de baixa intensidade intraoral

Grupo II: tratamento de laser de alta intensidade desfocado extraoral

Não é possível escolher qual grupo irá participar.

Independente do grupo em que você for sorteado(a), todos os dias que você vier para realizar a radioterapia será realizada uma avaliação da boca, uma aplicação de questionários sobre o grau de dor que você tem em relação à mucosite, dificuldades de engolir e a dificuldade de abrir a boca e a aplicação da laserterapia durante seis ou sete semanas, conforme o protocolo do seu grupo tratamento.

Semanalmente, após a radioterapia, será realizada uma coleta de saliva, por meio de material descartável, para avaliar a quantidade de saliva. A saliva coletada não será armazenada nem utilizada para nenhuma outra avaliação e será descartada em lixo para material contaminado logo após a avaliação da sua quantidade. No início (primeiro dia), metade e final (último dia) do tratamento de radioterapia, serão aplicados questionários em relação ao impacto da saúde bucal na sua qualidade de vida, aos sintomas relacionados ao câncer de cabeça e pescoço e à ansiedade. Essa avaliação e questionário devem demorar em torno de 45 minutos.

Se você for sorteado(a) para o Grupo I, todas as vezes que você vier até o hospital para uma sessão de radioterapia, que faz parte do seu tratamento, nós iremos realizar uma aplicação de laser dentro e fora da sua boca. Para isso, um aparelho que emitirá uma luz será inserido dentro da sua boca e permanecerá em contato com a boca/língua/bochechas e depois em contato com a parte de fora da sua boca por aproximadamente cinco minutos. Devido à luz do laser, será necessária a utilização de óculos de proteção.

Se você for sorteado(a) para o Grupo II, todas as vezes que você vier até o hospital para uma sessão de radioterapia, que faz parte do seu tratamento, nós iremos realizar uma aplicação de laser pela parte de fora da boca. Para isso, um aparelho que emitirá uma luz será encostado na bochecha, lábio e pescoço pela parte de fora e permanecerá em contato com seu rosto por aproximadamente três minutos. Devido à luz do laser, será necessária a utilização de óculos de proteção.

Rúbrica do
pesquisador responsável:

Rúbrica do
participante:

Após 3 meses de conclusão da radioterapia, será necessário que você retorne ao hospital para que possamos reavaliar a evolução do seu tratamento. Nesta consulta, você responderá aos mesmos questionários realizados durante a pesquisa, será realizada uma avaliação clínica da boca e coleta de uma amostra de saliva para reavaliação da quantidade de saliva. Todas as consultas da pesquisa serão realizadas no mesmo dia de atendimento habitual no hospital, não sendo necessária uma visita apenas para participação na pesquisa.

VII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados à coleta de saliva, que pode ser desconfortável em caso de boca seca. Pode haver também desconforto ao encostar o aparelho de laser nas lesões bucais. No entanto, é importante que você saiba que o próprio laser não causa sensação de dor ou calor. Não são esperadas reações devido ao uso de laser. Também pode haver desconforto em relação ao tempo destinado à participação na pesquisa e resposta aos questionários. Se algum participante apresentar quaisquer desconfortos relacionados aos procedimentos do estudo poderão interromper a participação e serão acompanhados pela equipe até a resolução do quadro.

VIII- BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são a melhora nos sintomas da mucosite, na deglutição (ato de engolir), boca seca e possível melhora na qualidade de vida. No entanto, não é possível garantir que haverá melhora nos sintomas.

IX – CONFIDENCIALIDADE

Todos os esforços serão feitos no sentido de manter a privacidade das suas informações, que ficarão restritas aos pesquisadores e profissionais diretamente envolvidos neste projeto e aos membros do Comitê de Ética em Pesquisa. Neste sentido, todo e qualquer dado que possa levar à sua identificação será codificado, fazendo com que o risco de perda de confidencialidade seja mínimo. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento.

Rúbrica do
pesquisador responsável:

Rúbrica do
participante:

Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, você receberá o tratamento padrão com o laser de baixa potência intraoral e não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe na instituição. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

X - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Embora seja pouco provável que ocorra danos, pois não há nenhum risco potencial decorrente do estudo, garantimos que qualquer incômodo resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está renunciando a qualquer um dos seus direitos legais. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

XI - ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O pesquisador responsável, pesquisadora assistente e toda a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informações atualizadas ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo.

XII. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Esta pesquisa poderá ser interrompida durante a sua realização e após o aval do CEP da instituição, em casos onde: a) O pesquisador responsável decida que algum motivo ou situação possa pôr em risco a segurança do participante ou; b) O CEP julgue que o estudo esteja sendo conduzido de maneira eticamente inaceitável.

XIII. QUEM DEVO CONTATAR EM CASO DE DÚVIDAS:

Caso você tenha qualquer dúvida referente a pesquisa, favor contatar:

Pesquisador responsável - Dr. Fábio Alves ou Pesquisadora assistente - Mariana Bitu
Telefones para contato: (11) 2189-5000 ramal 5129, Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center, Rua Professor Antônio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo.

Rúbrica do
pesquisador responsável:

Rúbrica do
participante:

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

Este documento será elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa.

Eu,

—

declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento e **concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida** autorizando os procedimentos acima relacionados:

Assinatura do responsável pela pesquisa
(Dr. Fábio de Abreu Alves)

_____/_____/_____
Data

Assinatura do participante ou responsável legal

_____/_____/_____
Data

APÊNDICE 2

FICHA CLÍNICA

Código do paciente N°: _____

Data de inclusão: ____/____/____ **Data do diagnóstico:** ____/____/____

Data de nascimento: _____ Idade ao diagnóstico (anos): _____

Cor da pele: (1) Branco (2) Preto (3) Amarelo (4) Indígena (5) Não informado/desconhecido

Grau de escolaridade: (1) Sem instrução (2) Ensino fundamental incompleto

(3) Ensino fundamental completo (4) Ensino médio incompleto (5) Ensino médio completo (6) Ensino superior incompleto (7) Ensino superior completo

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

Uso de medicamentos: (1) Sim (2) Não Qual? _____

Fumo (1) Nunca. (2) Parou. (3) Mantém o vício

Número de cigarros/dia: _____ Tempo (anos): _____

Tempo (anos) que cessou hábito: _____ Tempo (anos) que manteve o hábito _____

Álcool (1) Nunca. (2) Parou. (3) Mantém o vício

Número de cigarros/dia: _____ Tempo (anos) que manteve o hábito: _____

Tempo (anos) que cessou hábito: _____

Sítio anatômico: _____

(1) Orofaringe HPV positivo (+) (2) Orofaringe HPV negativo (-)

(3) Cavidade oral: (a) Lábios (b) Palato duro (c) Trígono Retromolar (d) Assoalho bucal

(e) Alveolar (f) Língua (g) Mucosa jugal (h) Gengiva

Tratamento: (1) RT isolada (2) RT + cirurgia (3) RT+QT (4) cirurgia + RT + QT

Tipo de radioterapia: (1) RTC3D (2) IMR

Dose para PTV: _____ Gy

DVH parótida direita: _____ Gy

DVH parótida esquerda: _____ Gy

Esvaziamento cervical: (1) sim ou (2) não

Estadio Clínico: _____

Estadio Patológico: _____

Uso de abridor de boca: (1) sim ou (2) não

APÊNDICE 3
FICHA PARA COLETA DE DADOS
(Avaliação diária)

Código do paciente Nº:_____ **Data:**____/____/____ **Sessão de RT:**_____

- 1) AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA - Grau:** _____
- 2) AVALIAÇÃO DA RADIODERMITE – Grau:** _____
- 3) AVALIAÇÃO FUNCIONAL:**

Mastigar:

☐ sem dificuldade ☐ pouca dificuldade ☐ moderada dificuldade
☐ muita dificuldade ☐ impossível mastigar

Engolir:

☐ sem dificuldade ☐ pouca dificuldade ☐ moderada dificuldade
☐ muita dificuldade ☐ impossível engolir

Beber líquido:

☐ sem dificuldade ☐ pouca dificuldade ☐ moderada dificuldade
☐ muita dificuldade ☐ impossível beber

Gosto(paladar):

☐ sem alteração ☐ pouca alteração ☐ muita alteração ☐ não sinto gosto de nada

- 4) AVALIAÇÃO DO AUMENTO DE TEMPERATURA APÓS APLICAÇÃO DO LASER**
☐ Sim ☐ Não

Obs.:

APÊNDICE 4

AVALIAÇÃO DO FLUXO SALIVAR E DO TRISMO (Avaliação Semanal)

Código do paciente Nº: _____ Data: ____/____/____

() D1- Baseline () D5 - 1ª semana () D10 - 2ª semana () D15 - 3ª semana
() D20 - 4ª semana () D25 -5ª semana () D30 -6ª semana () D35 -7ª semana
() 3 meses após a RT

1. Sialometria

Saliva não estimulada: _____ ml/min Peso: _____ mg

Saliva estimulada: _____ ml/min Peso: _____ mg

2. Trismo

Abertura e boca: _____ cm

Grau: _____

<i>Classificação do Trismo (NCI)</i>				
Evento adverso	0	1	2	3
Trismo	Sem alterações	Diminuição da amplitude de movimento sem prejudicar a alimentação.	Diminuição da amplitude de movimento, requerendo pequenas aberturas bucais, alimentos pastosos ou purês.	Diminuição da amplitude de movimento, impedindo alimentação ou hidratação oral adequada.

Obs.: _____