

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

JULIANNA QUEIROZ SAMPAIO

**IMPACTO DA FOTOBIMODULAÇÃO SOBRE A
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

MANAUS

2021

JULIANNA QUEIROZ SAMPAIO

**IMPACTO DA FOTOBIMODULAÇÃO SOBRE A
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFAM, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Odontologia, área de concentração Etiologia Diagnóstico e Tratamento das Doenças Bucais.

Orientador: Prof. Dr. Erivan Clementino Gualberto Júnior – FAO/UFAM

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lia Mizobe Ono

MANAUS

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S192i Sampaio, Julianna Queiroz
Impacto da fotobiomodulação sobre a qualidade de vida em
pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão
sistemática. / Julianna Queiroz Sampaio . 2021
40 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Erivan Clementino Gualberto Júnior
Coorientadora: Lia Mizobe Ono
Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal
do Amazonas.

1. Câncer de cabeça e pescoço. 2. Ilst. 3. Quimioterapia
adjuvante. 4. Radioterapia. I. Gualberto Júnior, Erivan Clementino.
II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

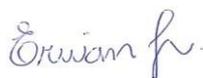
JULIANNA QUEIROZ SAMPAIO

**IMPACTO DA FOTOBIMODULAÇÃO SOBRE A
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFAM, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Odontologia, área de concentração Etiologia Diagnóstico e Tratamento das Doenças Bucais.

Aprovada em 04 de novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Erivan Clementino Gualberto Júnior, Presidente

Universidade Federal do Amazonas – UFAM



Prof^a. Dr^a. Natália Marcumini Pola

Universidade Federal de Pelotas - UFPel



Prof^a. Dr^a. Tatiana Nayara Libório Kimura

Universidade Federal do Amazonas - UFAM

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus e aos meus pais Herian e Evandro, que dedicaram a vida e todos os recursos que dispunham para minha educação e formação científica.

AGRADECIMENTOS

A Deus, autor da vida e de todas as ciências, pela oportunidade ímpar de seguir firme nessa caminhada de aperfeiçoar quem sou, por conduzir meu caminho e pela sua vontade sempre perfeita.

À Virgem Maria Santíssima, por colher minhas lágrimas e sorrisos, entregar ao seu filho Jesus e fortalecer meu sentimento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Erivan Clementino Gualberto Júnior**, sou grata pelo carinho e dedicação durante todos os anos em que trabalhamos juntos, desenvolvendo projetos riquíssimos que acenderam em mim o chamado para a docência. Gratidão por ter me acolhido e disposto de um bem tão precioso para me auxiliar, o seu tempo. O senhor é um exemplo de ética e competência. Quero ser grata especialmente por ter o senhor como um amigo, um mestre.

À Prof. Dra. **Lia Mizobe Ono**, pela coorientação, auxílio no desenvolvimento do projeto de pesquisa e pelo acolhimento desde a IC.

Ao Prof. Dr. **Yan Nogueira Leite de Freitas**, pela prontidão e auxílio na reestruturação do meu projeto de pesquisa no momento em que a pandemia inviabilizou a ideia inicial. Mas, principalmente, quero ser grata pela empatia e gentileza com a qual o senhor desenvolve à docência. A convivência com o senhor, mesmo a distância, é leve e inspiradora.

A todos os professores e servidores do PPGO-UFAM pelo compromisso e carinho que dedicam a formação de novos Mestres.

À Faculdade de Odontologia da UFAM por abrir um horizonte de possibilidades profissionais e por ser um lugar ligado e dedicado a ciência. Gratidão a todas as memórias compartilhadas com servidores, técnicos, professores e colegas.

Aos meus pais, que dedicaram boa parte da vida a formação das filhas minha eterna gratidão. Tudo o que tenho e sou é graças a vocês. A fé que emana dessa união é meu porto seguro, meu norte, fonte da minha inspiração e força. Grata por me mostrarem o caminho de Deus e oferecerem condições para mudar a sorte da nossa família através da educação. Nunca se esqueçam que eu tenho o maior amor do mundo por vocês, nossa ligação é divina.

Ao meu avô, Raimundo Queiroz Vieira (in memorian), homem de pouca escolaridade mas de inteligência, integridade e sabedoria singulares meu amor e gratidão. É uma honra ser herdeira do seu sobrenome.

A minha irmã e melhor amiga Tereza D'Avila, agradeço por se dedicar a estreitar o laço de amor que nos une, por ser firme e amorosa nos meus momentos de fragilidade. Agradeço também por ter se disposto a trazer ao mundo duas fontes inesgotáveis de alegria e energia, meus filhos do coração. Tereza D'Avila, Guilherme e Giovanna, grata por serem a materialização do amor e bondade de Deus.

Ao meu cunhado Moisés, por ser um irmão amoroso, bem-humorado e dedicado e a toda minha família, minha eterna gratidão.

A 8º turma de mestrado do PPGO-UFAM, um agradecimento carinhoso pelos momentos de aprendizado e descontração que compartilhamos., em especial as minhas amigas **Laís Belém Mota, Mayara Costa Carneiro Ramos e Rafaela Costa Freire**. A companhia e suporte de vocês tornou esse desafio mais leve.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas - FAPEAM, pela bolsa concedida.

Por fim, a todos que contribuíram com essa conquista, direta ou indiretamente meu carinho e gratidão.

RESUMO

As neoplasias de cabeça e pescoço atingem 5% de todos os casos diagnosticados de câncer no mundo. Este grupo de doenças pode afetar a Qualidade de Vida (QV) das pessoas acometidas, pois o tratamento é agressivo e as complicações podem ocorrer mesmo anos após o tratamento. Entre as medidas de cuidado disponíveis, a terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) tem se mostrado promissora na prevenção e tratamento das complicações orais decorrentes do tratamento antineoplásico. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática (RS) sobre o impacto do manejo dos efeitos adversos com LLLT sobre a QV em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP). As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados e indexadores: MEDLINE (PubMed), SCOPUS, Web of Science, Scielo, Registro de Ensaio Controlado da Cochrane e Lilacs. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados que analisaram a influência da LLLT sobre complicações orais, comparadas a grupo placebo, tendo a QV como desfecho primário ou secundário relacionado ao CCP. A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores de forma independente, um terceiro revisor foi escalado para os casos de divergências. Os estudos selecionados foram submetidos a avaliação do risco de viés, através da ferramenta Risk of Bias da Cochrane. O risco de viés dos estudos foi classificado como baixo e moderado. Conclui-se que, os estudos desta revisão fornecem evidências de efeito positivo da LLLT sobre a QV neste grupo de pacientes.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço. LLLT. Quimioterapia adjuvante. Radioterapia.

ABSTRACT

Head and neck neoplasms affect 5% of all diagnosed cases of cancer in the world. This group of diseases can affect the Quality of Life (QoL) of affected people, as the treatment is aggressive and complications can occur even years after treatment. Among the available care measures, low-intensity laser therapy (LLLT) has shown promise in the prevention and treatment of oral complications resulting from anticancer treatment. The aim of this study is to perform a systematic review (SR) on the impact of adverse effects management with LLLT on QoL in patients with head and neck cancer (CCP). Electronic searches were performed in databases and indexers: MEDLINE (PubMed), SCOPUS, Web of Science, Scielo, Cochrane Controlled Trials Registry and Lilacs. Randomized clinical trials that analyzed the influence of LLLT on oral complications, compared to a placebo group, with QoL as primary or secondary outcome related to CCP, were considered eligible. The selection of articles was performed by two reviewers independently, a third reviewer was assigned to cases of divergence. The selected studies were submitted to a risk of bias assessment using the Cochrane Risk of Bias tool. The risk of bias of the studies was classified as low and moderate. It is concluded that the studies in this review provide evidence of a positive effect of LLLT on QoL in this group of patients.

Key-words: Head and neck neoplasms. Low-Level Light Therapy. Chemotherapy adjuvante. Radiotherapy

LISTA DE SIGLAS

CCP – Câncer de cabeça e pescoço

CEC – Carcinomas espinocelulares

ECR – Ensaio clínico randomizado

FBM – Fotobiomodulação

HPV – Papiloma vírus humano

ISOO – Sociedade Internacional de Oncologia Oral

LLLT – Terapia a laser em baixa intensidade

MASCC – Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer

MO – Mucosite oral

OMS – Organização Mundial da Saúde

QV – Qualidade de vida

QVRS – Qualidade de vida relacionada a saúde

RS – Revisão sistemática

RT – Radioterapia de cabeça e pescoço sem quimioterapia

RT-QT – Radioterapia de cabeça e pescoço com quimioterapia

TCTH – Células-tronco hematopoiéticas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Câncer de cabeça e pescoço.....	14
2.2 Efeitos adversos da terapia antineoplásica	16
2.2.1 Mucosite	16
2.2.2 Hipossalivação e xerostomia.....	17
2.2.3 Osteorradionecrose	18
2.2.4 Infecções.....	19
2.3 Manejo dos efeitos adversos da terapia antineoplásica	19
2.4 Fotobiomodulação	20
2.5 Qualidade de Vida	21
3. OBJETIVOS.....	23
3.1 Objetivo geral	23
3.2 Objetivo específico	23
4. MÉTODOS.....	24
4.1 Delineamento do estudo e Registro	24
4.2 Área de estudo	24
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	24
4.3.1 Critérios de inclusão	24
4.3.2 Critérios de exclusão	24
4.4 Fontes de informação e Estratégia de busca	25
4.5 Seleção dos estudos	25
4.7 Risco de viés.....	26
5. RESULTADOS	27
5.1. Seleção dos estudos	27
5.2 Características gerais dos estudos incluídos.....	28
5.3 Efeito da terapia a laser na prevenção das complicações orais e na qualidade de vida de pacientes com CCP	28
5.4 Análise do risco de viés	31
5.5 Análise de dados	32
6. DISCUSSÃO.....	33
7. CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE A.....	40

1. INTRODUÇÃO

Em virtude de sua expressiva incidência e mortalidade, o CCP é considerado um dos principais tipos de câncer no Brasil e no mundo (BOING; ANTUNES, 2011; CHOW et al., 2020). O carcinoma espinocelular (CEC) esofágico ocupa o sétimo lugar em termos de incidência mundial (604.000 novos casos) e sexto na mortalidade geral (544.000 mortes) ao ano, este último dado significa que o CEC esofágico foi responsável por uma em cada 18 mortes por câncer em 2020 (SUNG et al., 2021). Os principais fatores associados ao CCP são: o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas e papiloma vírus humano (HPV) (BOING; ANTUNES, 2011; RETTIG; D'SOUZA 2015).

Quase todos os pacientes com CCP sofrem complicações orofaciais, orofaríngeas e cervicais (EPSTEIN et al., 2012; HEISKANEN, V et al., 2020). Além da significativa incidência, mortalidade e custo econômico, o CCP origina impactos negativos, e muitas vezes devastadores, na qualidade de vida (QV) dos pacientes (BOING; ANTUNES, 2011). Os diferentes tipos de complicações orais e sequelas relacionadas a terapia antineoplásica podem ser agrupadas de acordo com as estruturas anatômicas (ANTUNES et al., 2013; BUGLIONE et al., 2016). Os efeitos colaterais incluem mucosite, xerostomia, disfagia, faringite, dor e alterações do paladar (WATTERS; EPSTEIN; AGULNIK, 2011; SROUSSI, HY et al., 2017).

A gravidade das complicações varia dependendo do tipo e localização do tumor, modo e intensidade das terapias envolvidas e características individuais do paciente (ZECHA et al., 2016; BOYES et al., 2018). Tendo em vista que o aparecimento de lesões e demais desconfortos podem comprometer a adesão aos protocolos de terapia do câncer, resultando em prognósticos desfavoráveis e impacto negativo na QV (SCULLY, 2012; ZECHA et al., 2016; HEISKANEN et al., 2020), os cuidados de suporte devem seguir desde o diagnóstico inicial de CCP até o tratamento e sobrevida (HEISKANEN et al., 2020).

Avanços no tratamento do câncer estão levando a mudanças na taxa de sobrevida dos pacientes e, conforme o número de sobreviventes aumenta, está se tornando cada vez mais evidente que o manejo eficaz das toxicidades orais é indispensável para garantir a longo prazo saúde-bucal e bem-estar geral (EPSTEIN et al., 2012; STROJAN, P et al., 2017). O princípio básico dos cuidados de suporte no câncer é fornecer gerenciamento eficaz das complicações do tratamento do câncer sem

comprometer ou induzir efeitos negativos nos resultados oncológicos (BENSADOUN et al., 2020).

Entre as medidas de cuidado disponíveis, a LLLT tem se mostrado promissora na prevenção e tratamento das complicações orais decorrentes do tratamento antineoplásico (ZECHA et al., 2016; BENSADOUN et al., 2020). A LLLT, além de estimular a cicatrização de feridas, regeneração e respostas imunes, pode modificar processos deletérios como inflamação e dor (ZECHA et al., 2016; ZADIK et al., 2019). A LLLT ativa cromóforos endógenos provocando eventos fotofísicos e fotoquímicos envolvendo várias vias biológicas que proporcionam resultados terapêuticos favoráveis (ZECHA et al., 2016).

A avaliação da QV na oncologia pode auxiliar na construção de um tratamento mais humanizado (EPSTEIN, 2012; BUKOLA, O et al., 2012; BOYES, H et al., 2018), melhorar a tomada de decisão do paciente através do esclarecimento dos efeitos colaterais do tratamento, servir como fator prognóstico para analisar os sintomas e/ou as necessidades de reabilitação, identificar os aspectos de impacto na sobrevida dos pacientes, a estimativa de custo-efetividade, melhorar a organização e a qualidade do cuidado, o desenvolvimento e a regulamentação de medicações e conhecer as prioridades dos paciente (MORTON, 2003).

Embora revisões sistemáticas (RS) anteriores tenham demonstrado os benefícios da LLLT para prevenir e controlar os efeitos adversos da radioterapia associada a quimioterapia (RT-QT) na região da cabeça e pescoço, especialmente MO, nenhuma RS abordou o impacto da LLLT sobre a qualidade de vida relacionada à pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Considerando os dados e informações disponíveis, o objetivo deste estudo é revisar sistematicamente as evidências sobre o impacto do manejo dos efeitos adversos com LLLT sobre a QV em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer de cabeça e pescoço

O termo câncer de cabeça e pescoço (CCP) é definido por bases anatômicas e topográficas para descrever tumores malignos do trato aerodigestivo superior, incluindo a cavidade oral, faringe e laringe (GALBIATTI, 2013). O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células escamosas (CEC), presente em mais de 90% dos casos (FILHO et al., 2013).

O câncer de esôfago ocupa o sétimo lugar em termos de incidência (604.000 novos casos) e sexto na mortalidade geral (544.000 mortes), o último significando que o câncer de esôfago é responsável por uma em cada 18 mortes por câncer em 2020 (SUNG et al., 2021). No Brasil, estão estimados 626.030 novos casos de câncer em 2021, 26.360 destes em cavidade oral, esôfago e laringe (INCA, 2021). Sendo que, dos casos estimados, aproximadamente 70% ocorrem em homens (SUNG et al., 2021).

Existem duas causas principais de CCP: uso de tabaco e álcool, principalmente quando associados. Apesar disso, a etiologia do CCP é multifatorial, e pode ser associada a fatores como exposição ao papilomavírus humano (HPV), sexo, raça, idade, status socioeconômico e supressão imunológica (RETTIG, 2015).

Cerca de 90% dos pacientes com CCP têm histórico de tabagismo (HASHIBE et al., 2007). O risco proveniente do fumo é correlacionado com a intensidade e duração do hábito (HASHIBE et al., 2007; RETTIG, 2015). O cigarro contém nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos carcinogênicos genotóxicos, que podem alterar o perfil molecular dos indivíduos e causar mutações. Já o álcool age como solvente para aumentar a exposição da mucosa a agentes carcinogênicos, elevando a absorção celular dos mesmos (GALBIATTI, 2013).

O tratamento do CCP pode incluir cirurgia, radioterapia (RT), quimioterapia (QT), terapia direcionada, imunoterapia ou uma combinação de tratamentos. O plano de tratamento depende de vários fatores, incluindo a viabilidade da preservação de órgãos, localização e ressecabilidade do tumor, estágio do câncer, idade e estado geral de saúde do paciente (BOEHM, 2010; CHOW, 2020).

RT e QT têm como objetivo alcançar as células neoplásicas, no entanto, tecidos saudáveis que possuam alta taxa de proliferação celular são afetados, entre eles o epitélio do sistema digestivo (CHOW, 2020). A QT comporta-se de forma não seletiva sobre as

células com alta taxa mitótica, reduzindo a capacidade de renovação celular do tecido epitelial e comprometendo a capacidade de reposição da estrutura da mucosa lesada (SONIS 2004). A radiação ionizante sensibiliza a área irradiada provocando danos teciduais tanto na área envolvida pelo tumor quanto nas células sadias próximas. Os graus de radiosensibilidade podem ser classificados de acordo com a capacidade mitótica de cada célula. Assim sendo, devido à alta capacidade de mitoses das células tumorais, elas serão mais susceptíveis à radiação ionizante a qual agirá danificando o seu DNA e provocando morte celular (SONIS, 2004).

Em 1970, Fletcher e Evers relataram a primeira evidência convincente do benefício de combinar RT com cirurgia. Desde então, o risco de falha do tratamento acima das clavículas tem sido reduzido significativamente pelo uso de RT no pós-operatório (BERNIER, 2004). Os quimioterápicos utilizados com mais frequência no tratamento do CCP são: cisplatina, carboplatina e 5-fluoracil (BOEHM, 2010).

A cisplatina tem sido investigada no tratamento de CCP há décadas. O interesse neste composto deveu-se ao seu papel de radiosensibilidade, seja em doses semanais pequenas ou em doses mais altas (100 mg por metro quadrado) a cada três semanas (BERNIER, 2004).

Cisplatina em alta dosagem, associada a RT, é a base para o tratamento de CCP recorrente e metastático (CHOW, 2020). Além disso, o protocolo RT-QT é mais eficaz do que RT isolada em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço avançado e não causa um grande número de complicações tardias (GALBIATTI, 2013). Estudos demonstram que a RT combinada com cisplatina simultâneas como um único medicamento ou em combinações de 5-FU resulta em grande vantagem de sobrevida, independentemente do programa de radiação empregado (BUDACH, 2006).

A sobrevivência após CCP é predita principalmente pelo local anatômico, estágio e outros fatores patológicos e clínicos que influenciam e modificam o prognóstico. Idade avançada e comorbidades estão associadas à diminuição da sobrevida. Uso de tabaco antes, durante e após o tratamento do CCP foi associado à diminuição da sobrevida global, pior resposta ao tratamento e aumento do risco de segunda malignidade primária. Raça e status socioeconômico também estão associados ao prognóstico, pessoas negras podem ter até o dobro da mortalidade. A renda familiar também tem sido associada a um aumento risco de morte que não é totalmente explicado por dados demográficos ou comorbidades (RETTIG, 2015).

2.2 Efeitos adversos da terapia antineoplásica

O aparecimento dos efeitos adversos da terapia antineoplásica pode dificultar a adesão dos pacientes ao tratamento e prognóstico do CCP (BUGLIONE et al., 2016). As complicações orais dos pacientes com CCP podem ser classificadas em estomatotoxicidade direta ou estomatotoxicidade indireta. A estomatotoxicidade ou dano direto ocorre devido a ação direta do tratamento sobre os tecidos bucais, já o dano indireto acontece em razão da modificação de outros tecidos, comprometimento do sistema imune e outros sistemas de proteção além da interferência do processo de reparo (SONIS, 2003). Além disso, os problemas podem ser agudos, ou seja, surgirem durante a terapia antineoplásica, ou crônicos, aparecerem meses ou anos após o tratamento (ZECHA, 2016).

Os diferentes tipos de complicações orais e sequelas relacionadas a terapia antineoplásica podem ser agrupadas de acordo com as estruturas anatômicas que dão origem a disfunções clínicas específicas, como: mucosite, disfagia, xerostomia e trismo (ANTUNES et al., 2013; BUGLIONE et al., 2016).

2.2.1 Mucosite

A mucosa bucal é composta por células que se dividem rapidamente e são especialmente suscetíveis a os efeitos prejudiciais da terapia antineoplásica. A mucosite oral (MO) é considerada um dos problemas bucais mais comuns associados à terapia do câncer (MAZHARI, 2018). Esta complicação oral pode surgir de lesão direta na mucosa da cavidade oral, mas também pode ser resultado da mielossupressão induzida por citotóxicos que produzem neutropenia profunda (SONIS, 2003).

Ainda que o processo de condicionamento bucal seja considerado a variável mais importante para o desenvolvimento da MO a variação da presença e intensidade nos pacientes, mesmo quando submetidos ao mesmo tratamento antineoplásico, indica que hajam muitos outros fatores predisponentes inerentes ao risco, tais como idade, gênero, estado nutricional, tratamentos prévios para outras neoplasias, além de fatores genéticos (SONIS, 2011).

Entre 80% e 100% de todos os tratados com quimiorradioterapia os pacientes apresentam MO em diferentes graus (SROUSI et al., 2017). A MO pode variar de leve a grave e os resultados clínicos mais sérios desta alteração bucal incluem aumento do custo e duração da internação hospitalar, aumento da incidência de infecções secundárias ou

sistemáticas, mortalidade relacionada à infecção e redução indireta da taxa de sobrevivência devido a possíveis atrasos no tratamento ou reduções de dose, a fim de inibir a progressão das lesões na boca e orofaringe (ANTUNES et al., 2013; HE, 2018). O desenvolvimento da MO pode aumentar a mortalidade em quase 40% em casos graves, os quais estão associados à mucosa ulcerada e infecção secundária que pode resultar em sepse com risco de vida. Pacientes com MO muitas vezes apresentam dor significativa, deficiências em tarefas básicas como mastigar e / ou deglutir, alteração da superfície absorvente intestinal e possibilidade de desnutrição (HE, 2018). Por estes motivos, a MO também tem um grande impacto sobre a qualidade de vida e tempo de internação dos pacientes com câncer (MAZHARI, 2018).

2.2.2 Hiposalivação e xerostomia

A xerostomia é definida pelos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCEAs) como um transtorno caracterizado por redução do fluxo salivar na cavidade oral (BUGLIONE et al., 2016). Em pacientes com CCP tratados com RT-QT, a xerostomia ocorre devido a uma diminuição da produção e mudança na composição salivar, resultando na sensação de boca seca e saliva pegajosa (BUGLIONE et al., 2016).

O tecido acinar das glândulas salivares, sensível à radiação ionizante, quando incluso no campo de irradiação pode sofrer danos que causam alterações no volume, consistência e pH da saliva secretada. De secreções finas com pH neutro a secreções espessas e viscosas com capacidade tampão diminuída e pH salivar reduzido (ROESINK et al., 2001; VISSINK et al., 2003; BUGLIONE et al., 2016). Quanto maior a dose mais elevado será o grau das alterações de características salivares (LITTLE et al., 2009). Em adição, os agentes quimioterápicos também podem levar à disfunção das glândulas salivares, mas as suas funções são restabelecidas após algumas semanas do término da QT (SILVERMAN, 2002).

A xerostomia expõe pacientes com CCP a uma maior incidência de cárie. Na presença de alimentos contendo carboidratos fermentáveis o pH da placa diminui e a falta de depuração, devido a diminuição do fluxo salivar, inibe o retorno do pH da placa para níveis normais (ROESINK et al., 2001; VISSINK et al., 2003). Consequentemente, o ambiente de baixo pH prolongado prejudica o equilíbrio entre desmineralização e remineralização levando a maior desmineralização, que resulta em aumento da cárie dentária.

A ausência do efeito de lavagem devido a um o fluxo de saliva reduzido pode promover infecções recorrentes das glândulas salivares, que por sua vez causam um inchaço doloroso das próprias glândulas e risco de sepse (MIRABILE et al., 2015). Por fim, esses problemas podem levar a um déficit nutricional, perda de peso e reduzir substancialmente a QV dos pacientes (HUNTER et al., 2013; SALEH et al., 2014).

2.2.3 Osteorradionecrose

A osteorradionecrose (ORN) é um dos problemas mais severos que a RT de cabeça e pescoço pode gerar. O principal fator associado a essa complicação é a exodontia pós-radioterapia, mas qualquer situação que leve à exposição ou infecção óssea pode acarretá-la. A ORN geralmente aparece em até dois anos após a terapia com radiação ionizante, sendo a mandíbula, devido a sua maior densidade, o osso mais afetado (LOPES et al., 1998; HADDAD, 2007). Dor, edema, perfuração cortical, fístula, ulceração superficial, dificuldade de mastigação, parestesia e deformidades faciais são possíveis sequelas da ORN e têm impacto significativo na qualidade de vida (NEVILLE et al., 2009; D'SOUZA, 2014; CAMOLESI et al., 2021).

A patogênese do ORN permanece desconhecida. A proposta inicial de Marx -a teoria da hipóxia, hipovascularidade e hipocelularidade (3 Hs) levando a uma ferida que não cicatriza- foi recentemente questionada, e da mesma forma, não foi apoiada pelos resultados de vários estudos subsequentes (MARX, 1983; CAMOLESI et al., 2021). Posteriormente, em 2004 foi proposta a teoria do processo fibroatrófico induzido por radiação, que engloba a formação de radicais livres, disfunção endotelial, inflamação, trombose microvascular, fibrose, remodelação e, eventualmente, necrose óssea e tecidual (DELANIAN, 2004; CAMOLESI et al., 2021).

O tratamento escolhido é baseado no estágio da doença, bem como em fatores relacionados ao paciente, porém a cura na verdade não é o resultado desejado no tratamento da ORN, é a abolição dos sintomas e da progressão que é o objetivo. A eficácia da LLLT na ORN é suportada por estudos que demonstraram que o laser minimiza a fase exsudativa, potencializa a cicatrização e leva à proliferação e transformação de fibroblastos e miofibroblastos que auxiliam no reparo tecidual, devido à liberação de fatores de crescimento (CAMOLESI et al., 2021). Esta terapia não invasiva e atraumática não apresenta efeitos adversos significativos associados relatados na literatura (RIBEIRO et al., 2018).

2.2.4 Infecções

A quimioterapia leva a uma mielossupressão, produzindo leucopenia e trombocitopenia. A leucopenia predispõe o indivíduo a infecções bucais bacterianas, fúngicas e virais. As infecções bacterianas podem envolver os dentes, gengiva e mucosas. Os sinais e sintomas geralmente relatados são dor, febre e a presença de lesões orais (SONIS, 1996). O tratamento a ser instituído dependerá dos resultados da leucometria e da contagem de plaquetas do paciente, pois caso esses números estejam abaixo dos aceitáveis para o atendimento ambulatorial, o indivíduo terá que ser hospitalizado (HADDAD, 2007; SONIS, 1996).

2.3 Manejo dos efeitos adversos da terapia antineoplásica

Nenhuma tecnologia pode proteger inteiramente os tecidos normais da irradiação, os pacientes sempre experimentarão algum grau de toxicidade e o dano causado pela radiação é agravado por uso de agentes citotóxicos sistêmicos concomitantes (PIGNON et al., 2009; STROJAN et al., 2017). Uma das maneiras de reduzir a toxicidade induzida por RT-QT é diminuir a exposição de tecidos normais adjacentes ao alvo de doses de radiação excessivamente altas, que estão acima dos níveis de limiar de tolerância dos órgãos em risco. Como isso nem sempre é possível, devido às limitações da tecnologia disponível ou à proximidade do alvo a estruturas normais importantes, outras estratégias foram desenvolvidas para prevenir e tratar os danos causados pelo tratamento antineoplásico (STROJAN et al., 2017).

A crioterapia oral envolve a colocação de cubos de gelo ou pedaços de gelo na boca e a reposição contínua de gelo fresco durante o período de tratamento citotóxico (normalmente 30 a 60 minutos), é indicada para agentes que tenham meia-vida curta, tais como, o 5FU. É uma intervenção atraente devido ao seu baixo custo e acesso universal (SCULY et al., 2006).

Fatores de crescimento e citocinas antiinflamatórias são usados para neutralizar os processos biológicos que levam a essa perda de capacidade proliferativa. Estes incluem: fator de crescimento de queratinócitos, fator de crescimento epidérmico e interleucina-11 (DURLACHER et al., 2013; RILEY et al. 2017). Geralmente são proteínas que se ligam a receptores de células-alvo e aumentam a proliferação das células epiteliais que formam o revestimento da membrana mucosa da cavidade oral (DURLACHER et al., 2013). O fator de crescimento epitelial de queratinócitos (KGF)

mais comumente estudado é a palifermina, que é indicada para prevenção da MO em adultos que recebem RT-QT ou QT isolada (SCULY et al., 2006).

Embora essas estratégias pareçam ter algum nível de influência no processo de cicatrização, elas têm aplicações clínicas limitadas. A terapia de fotobiomodulação (FBM), que é uma técnica não invasiva com boa relação custo-benefício parece ser uma modalidade alternativa eficaz para prevenção e tratamento das toxicidades orais advindas da terapia antineoplásica.

2.4 Fotobiomodulação

O mecanismo de ação do LLLT consiste em um fenômeno fotobiológico que envolve a conversão da entrada de energia da luz do laser através de processos bioquímicos e fotofísicos (HE, 2018). Na mitocôndria, a luz é absorvida por cromóforos em especial pela enzima citocromo C oxidase, uma proteína chave envolvida no metabolismo celular que, quando estimulada pela luz, pode fornecer um efeito anti-inflamatório e analgésico (PAGLIONI et al., 2019). Essas reações primárias estimulam uma cascata de reações secundárias em nível celular envolvendo a sinalização intracelular e levando à estimulação de reações de citocinas, liberação de fatores de crescimento, aumento do metabolismo e, portanto, proliferação celular (BENSADOUN et al., 2012).

Em razão dos benefícios relacionados a estimulação da regeneração do tecido, redução da inflamação, e controle da dor, o FBM tem sido cada vez mais usada no gerenciamento de toxicidades relacionadas ao tratamento do câncer (HE, 2018). Na cavidade oral, após os fibroblastos serem desafiados por citocinas inflamatórias, o laser pode neutralizar os efeitos negativos da alta concentração destas citocinas, melhorando diretamente o processo de cicatrização de feridas (ZADIK et al., 2019).

A prevenção e tratamento da MO compreende grande parte dos estudos sobre a influência do laser de baixa intensidade nas complicações orais da terapia antineoplásica, porém a FBM tem sido estudada como parte do arsenal de ferramentas no cuidado e suporte de pacientes com câncer para outros efeitos colaterais do CCP como dor, xerostomia e linfedema (PAGLIONI et al., 2019).

Em 2019 a Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Câncer (MASCC) e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral (ISOO) atualizaram as diretrizes para a prevenção da mucosite oral com FBM. Para as demais complicações, como xerostomia e dor não há protocolo instituído, mas a FBM parece ser eficaz na

redução de desconfortos e a necessidade de medicação analgésica nos pacientes em tratamento para o CCP (PAGLIONI et al., 2019).

Há um grande corpo de evidências que apoia a eficácia da LLLT, mais recentemente denominada FBM para o manejo da MO em pacientes submetidos à RT para CCP (BENSADOUN et al., 2020). FBM inclui uma ampla gama de fontes de luz não ionizantes como lasers e diodos emissores de luz (LEDs) (PAGLIONI et al., 2019). O termo fotobioestimulação foi apresentado por Endre Mester em 1973 após sua observação dos efeitos dos tratamentos com LLLT na estimulação da cicatrização de feridas. Foi observado que, além da estimulação do reparo dos tecidos, a terapia da luz pode agir modificando o curso da inflamação ou dor (ZADIK, 2019).

Avanços recentes na tecnologia de LLLT, juntamente com uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos e dos parâmetros dosimétricos têm levado ao gerenciamento de uma gama mais ampla de complicações associadas ao tratamento do CCP, como: mucosite, xerostomia e hipossalivação. Isso aumenta a adesão do paciente à terapia contra o câncer e pode melhorar a qualidade de vida e os resultados do tratamento (ZECHA et al., 2016).

2.5 Qualidade de Vida

CCP e seu tratamento podem afetar domínios gerais da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), como funcionamento físico e emocional, bem como domínios de QVRS específicos do CCP, como saúde bucal, fala e deglutição. Evidências indicam que a abordagem de radioterapia sozinha ou com quimioterapia concomitante produz controle tumoral semelhantes em comparação com a cirurgia em pacientes com CCP, mas possivelmente às custas de maior morbidade (VERDONCK, L; NIEUWENHUIZEN; LEEMANS, 2012; VERDONCK et al., 2014).

Os protocolos de RT-QT associados são considerados atualmente o padrão de tratamento antineoplásico em pacientes com tumores irrecutíveis. A vantagem da RT-QT sobre a cirurgia como o tratamento primário em pacientes com tumores ressecáveis é a possibilidade de manter a anatomia da laringe e orofaringe, que são essenciais para a fala e deglutição (VERDONCK et al., 2014).

A QV é uma parte importante de estudos clínicos bem planejados. QV parece ser um preditor independente de sobrevivência, mas esta associação pode ser influenciada por vários fatores relacionados ao câncer, pessoais, biológicos, psicocomportamentais, físicos, relacionados ao estilo de vida e sociais. Logo, para fornecer cuidados de suporte

individualizados é importante monitorar a qualidade de vida de forma estruturada. Na prática clínica a aplicação de questionários que envolvam as diversas dimensões do ser humano e seu manejo integral são importantes para o prognóstico dos pacientes com CCP (VERDONCK, L; NIEUWENHUIZEN; LEEMANS, 2012)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Revisar sistematicamente a literatura quanto ao impacto da LLLT no manejo dos efeitos adversos da terapia antineoplásica sobre a QV em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

3.2 Objetivo específico

Avaliar o efeito da LLLT sobre as complicações orofaciais decorrentes do tratamento antineoplásico.

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo e Registro

Esta RS de ensaios clínicos randomizados foi protocolada no banco de dados PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), e está registrado sob o código de identificação CRD42020213685.

4.2 Área de estudo

Este estudo foi realizado no âmbito do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Amazonas – UFAM, na disciplina de Desenvolvimento de Dissertação.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos que investigaram o impacto da utilização de LLLT na prevenção ou tratamento de complicações orofaciais sobre a QV de pacientes com CCP, controlados por grupo placebo. Os critérios de inclusão foram baseados na estratégia PICO:

- 1) **Participantes/População:** Pacientes com câncer primário de cabeça e pescoço, sem restrição por sexo e/ou idade.
- 2) **Intervenção:** LLLT no manejo profilático e terapêutico das complicações orais advindas do tratamento antineoplásico.
- 3) **Comparador:** Placebo.
- 4) **Outcome (Desfecho):** Qualidade de vida.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram desconsiderados:

- 1) Estudos que não apresentaram a descrição dos parâmetros de LLLT, de modo que não permita a reprodutibilidade ou que não apresentaram resultados suficientes para cálculo.
- 2) Estudos que avaliaram a QV como efeito do LLLT associado a outra terapia.

4.4 Fontes de informação e Estratégia de busca

As buscas ocorreram sem restrições quanto a data de publicação até o mês de junho de 2021 nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados e indexadores: MEDLINE (PubMed), SCOPUS, Web of Science, Scielo, Registro de Ensaio Controlado da Cochrane e Lilacs. A literatura cinzenta também foi abordada através do Google Acadêmico.

Para a estratégia de busca, três descritores foram considerados e combinados aplicando o operador booleano “AND”. Cada descritor foi inserido utilizando o operador “OR” para recuperar termos similares que aparecem como títulos de assuntos explorados (MESH) ou palavras do texto. O primeiro descritor foi ‘Head neck neoplasms’ OR ‘Head Neck Cancer’ OR ‘Head Neoplasms’ OR ‘Cancer of Head’, o segundo ‘Low-Level Light Therapy’ OR ‘Photobiomodulation Therapy’ OR ‘Photobiomodulation Therapies’ OR ‘LLLT’ e o terceiro ‘Quality of Life’ OR ‘Life Quality’ OR ‘Health-Related Quality Of Life’ OR ‘Health Related Quality Of Life’ OR ‘HRQOL’. Além disso, foram realizadas buscas em revistas médicas em geral e específicas na área de câncer, complicações orofaciais, QV e LLLT: Oral Oncology, Head and Neck Pathology, Supportive Care in Cancer, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, Lasers in Surgery and Medicine, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.

4.5 Seleção dos estudos

Os artigos recuperados através do mecanismo de busca foram incluídos manualmente no software Rayyan. Posteriormente, foi realizada a resolução das duplicatas automaticamente pelo Rayyan. Dois autores realizaram a seleção dos estudos para inclusão de forma independente (JQS e ECGJ) e, nos casos de desacordo, um terceiro revisor (YNLF) foi consultado. A seleção foi realizada em dois estágios onde, primeiramente, os títulos e resumos foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e em seguida os textos completos dos possíveis artigos elegíveis foram avaliados na íntegra de acordo com os critérios de exclusão. Concluída a avaliação dos estudos, as etapas da seleção foram registradas em um fluxograma segundo a recomendação do PRISMA (Principais Itens para Relatas Revisões Sistemáticas e Meta-Análises) (MOHER et al., 2009).

Pesquisas manuais foram realizadas nas referências dos artigos selecionados para identificação de estudos relevantes. E, por fim, os estudos selecionados foram avaliados para inclusão na análise quantitativa (meta-análise).

4.6 Extração de dados

A extração de dados foi realizada de maneira independente pelos dois revisores através do preenchimento de formulários de extração que foram empregados para registrar as seguintes informações: autores, ano de publicação, país e local do estudo, tamanho da amostra, resumo dos principais achados.

4.7 Risco de viés

Os mesmos dois revisores (JQS e ECGJ) avaliaram o risco de viés de forma independente usando a ferramenta de avaliação Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2). Os estudos foram pontuados em cada item com “sim”, “pouco claro” e “não aplicável” e qualquer discordância foi resolvida por consenso. Os estudos foram categorizados como: (a) baixo risco de viés, se os estudos atingissem mais de 70% de escores de “sim”; (b) risco moderado de viés, se os escores “sim” estivessem entre 50% e 69%; e (c) alto risco de viés, se as pontuações “sim” fossem abaixo de 49%.

5. RESULTADOS

5.1. Seleção dos estudos

A Figura 1 apresenta o fluxograma de identificação, triagem e seleção dos artigos. Um total de 594 estudos foram recuperados nas pesquisas realizadas na Cochrane, MEDLINE, PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Scielo e Google acadêmico, e 3 estudos na busca manual de periódicos no último ano. Destes, 555 permaneceram após a resolução das duplicatas. Todos os títulos e resumos foram analisados, sendo que 518 não atenderam aos critérios de inclusão. Dos 37 artigos avaliados na leitura completa do texto 30 foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão. Ao final da seleção, um total de 7 estudo foram incluídos nesta RS.

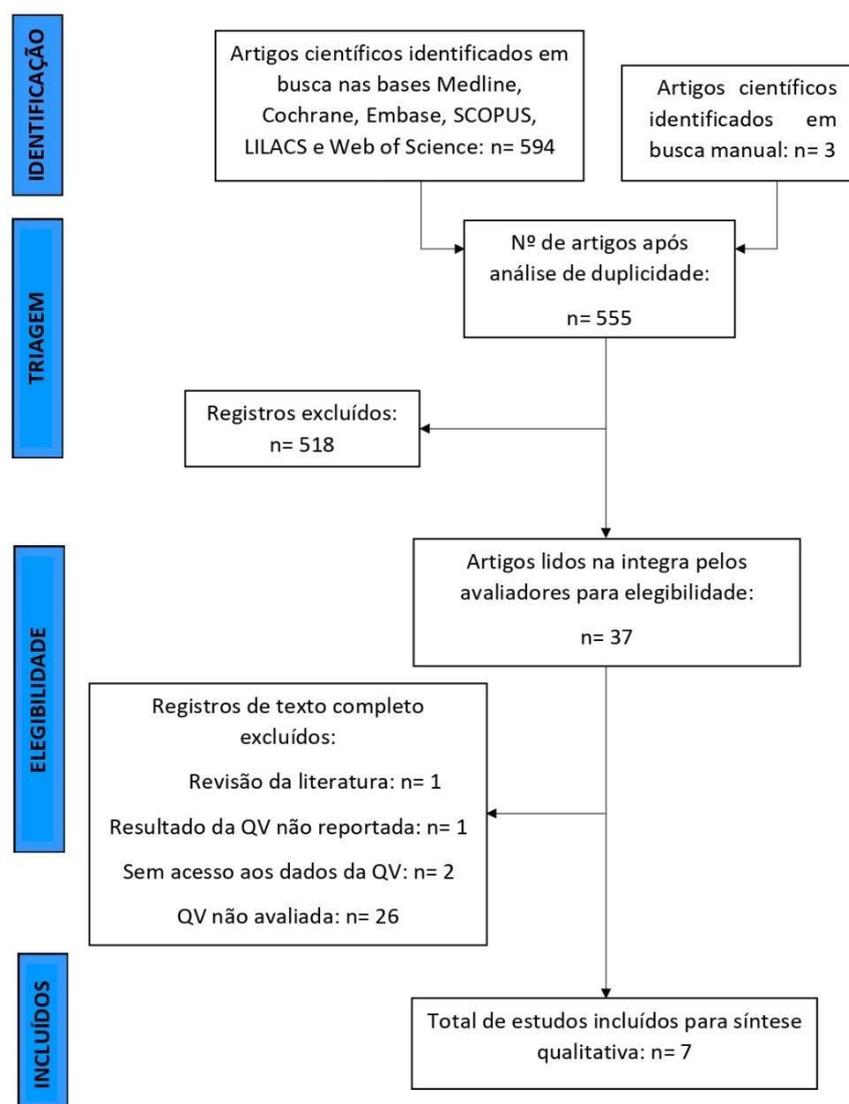


Fig. 1 – FLUXOGRAMA PRISMA

5.2 Características gerais dos estudos incluídos

As características dos sete ensaios clínicos randomizados (ECRs) selecionados estão descritos na tabela 1. Os estudos foram realizados no Brasil, na França e na Índia. Considerando todos os trabalhos, foram avaliados 599 participantes, sendo 301 designados ao grupo laser e 298 ao grupo placebo. Com exceção dos estudos de Saleh et al. e Louzeiro et al., a terapia exerceu melhorias significativas nas complicações orais e, por sua vez, na qualidade de vida dos pacientes com CCP. O número de participantes por estudo variou entre 21 a 220, destes 2,88% apresentavam idade menor que 60 anos e 97,12% idade \geq 60 anos. Em todos os estudos os grupos teste e placebo eram incluídos em protocolos de instrução de higiene oral.

Dos sete estudos, três avaliaram a LLLT sobre a MO como desfecho primário e impacto na QV como desfecho secundário, dois abordaram a QV como desfecho primário e impacto da LLLT sobre a MO como desfecho secundário e dois avaliaram o efeito da LLLT sobre a xerostomia como desfecho principal e impacto sobre a QV como desfecho secundário.

O acompanhamento do desfecho QV dos participantes, em todos os estudos incluídos, ocorreu em pelo menos dois tempos: antes do início da terapia antineoplásica e ao final das sessões de RT-QT. Cinco estudos mostraram resultados favoráveis ao uso de FBM na prevenção de complicações orais advindas do tratamento do câncer e melhoria na QV e dois mostraram resultados equivalentes entre o grupo de intervenção e o grupo controle (Apêndice A – Tabela 1)

5.3 Efeito da terapia a laser na prevenção das complicações orais e na qualidade de vida de pacientes com CCP

No estudo de OTON-LEITE et al., 2011 os grupos laser e placebo diferiram na frequência de interrupção da RT ($p < 0,001$) e ocorrência de mucosite ($p = 0,002$). A RT foi temporariamente suspensa em 25 pacientes no grupo de placebo (92% atribuídos a mucosite grave e 8% atribuídos a dermatite). Os resultados gerais mostraram uma redução significativa nos escores de QV dos pacientes nos períodos subsequentes a RT ($p < 0,001$). Comparações entre grupos mostraram uma redução notável nas pontuações de QV de pacientes no grupo de placebo em comparação com aquele em o grupo laser ($p < 0,001$).

No estudo de Antunes *et al.*, 2013 houve uma diminuição de seis vezes na incidência de graus 3-4 MO foi detectada no grupo LLLT (3 pts; 6,4%) em comparação

ao grupo controle (19 pts; 40,5%), OR: 0,158 (IC 95 % 0,050–0,498). Além disso, diferenças significativas entre os dois grupos para a ausência de úlceras orais (grau 0-1 MO) foram observadas. No grupo FBM havia 59,6% (28 de 47) pacientes sem úlceras, enquanto no grupo placebo havia apenas 21,3% (10 de 47) ($p < 0,001$). Os pacientes do grupo FBM apresentaram dor oral menos intensa, com diferenças significativas entre os grupos no número de casos com grau 0 (GL = 57,5%, GP = 34%), grau 2 (GL = 8,5%, GP = 21,3%), e grau 4 (GL = 2,1%, GP = 14,9%) ($p = 0,035$). Como resultado, os pacientes com LLLT usaram menos analgésicos opióides ($p < 0,001$) e eram menos propensos a necessitar de gastrostomia ($p = 0,010$) ao longo do tratamento. Neste estudo a incidência de mucosite oral de grau 3 ou 4 da OMS foi significativamente menor no grupo do laser do que no grupo do placebo ($p < 0,001$). O trabalho fornece evidências de que LLLT é eficaz em prevenir da MO de graus 3-4 induzida por quimiorradioterapia. Os dados de eficácia foram corroborados por melhorias observadas na qualidade de vida e controle de doenças.

O estudo de Gautam et al., 2013 demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo laser e placebo para a incidência de MO grave (graus > 2), necessidade de analgésicos opióides para alívio da dor e alimentação total por sonda para nutrição. Mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para a incidência de interrupção não planejada de RT-QT devido a MO grave. Além disso, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes do grupo laser e placebo em seus escores de bem-estar físico, funcional e emocional, enquanto as pontuações de bem-estar social permanecem inalteradas entre ambos grupos. Além disso, os escores específicos de cabeça e pescoço foram significativamente melhores no grupo laser do que no grupo placebo.

LEGOUTÉ et al., 2019 e MARTINS et al., 2021 mostraram que há uma tendência de maior aumento dos sintomas relacionados à MO no grupo controle no final do tratamento (30° RT) do que no grupo de intervenção, embora no estudo de MARTINS et al., 2021 a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p = 0,060$). A avaliação por meio dos questionários OHIP-14 e EORTC QLQ-H & N35, aplicados aos três estudos, mostrou uma diminuição nas medidas de QV para ambos os grupos. No grupo de intervenção, ocorreram diferenças significativas em comparação com a linha de base na 7ª, 14ª e 21ª sessão de RT. A QV foi pior no grupo de controle em comparação com o

grupo laser na 21ª sessão de RT ($p = 0,029$; Mann–Teste de Whitney) e 30ª sessão de RT ($p = 0,006$).

SALEH et al., 2014 analisando o efeito da FBM sobre a prevenção da xerostomia, avaliada por escala visual analógica (EVA), não observaram diferença significativa entre os grupos em linha de base, após a 6ª sessão, ou no final do tratamento (12ª sessão). No entanto, tanto no grupo de laser quanto no grupo controle, houve uma diminuição significativa na xerostomia ao final da 12ª sessão de tratamento se comparado com a avaliação realizada na linha de base entre os grupos na linha de base, após a 6ª sessão, ou no final do tratamento (12ª sessão). Ao comparar o fluxo salivar (FS) de cada grupo em diferentes momentos experimentais, um aumento significativo no FS não estimulado foi observado no final do tratamento no grupo controle. QV, avaliada através do OHIP-14, não diferiu significativamente entre os grupos na linha de base, após a 6ª sessão, ou no final do tratamento (12ª sessão). No grupo laser e no grupo controle, houve uma diminuição significativa nas pontuações do OHIP-14 ao final do tratamento quando comparado com a avaliação realizada no baseline.

No estudo de LOUZEIRO et al., 2020 um paciente do grupo laser em T3 e dois pacientes de cada grupo em T4 não apresentaram fluxo de saliva (tanto para saliva não estimulada quanto para saliva estimulada). Independentemente dos grupos de estudo, o fluxo salivar médio não estimulado em T3 diminuiu significativamente em comparação com T1 ($p = 0,003$) e T2 ($p = 0,035$). Uma ligeira diminuição também foi mostrada entre T3 e T4, que não foi significativa ($p = 0,140$). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre grupo laser e controle em T2, T3 e T4 ($p > 0,05$). Nenhuma diferença entre os grupos foi observada na qualidade de vida pela pontuação do questionário UW-QOL, no período T1 ou T4. Por outro lado, havia uma diminuição significativa na pontuação média de qualidade de vida entre T1 e T4. Em relação à xerostomia, o mesmo efeito foi visto. Tess e VAS não mostraram diferenças entre os grupos, mas a piora dos sintomas foi observada a partir da 15ª sessão de RT em ambos os questionários. Neste estudo, o protocolo de FBM mostrou aumentar o pH da saliva não estimulada no final da RT de CCP. No entanto, nenhuma melhora na qualidade de vida, xerostomia, fluxo salivar e composição salivar puderam ser observados nesses participantes.

5.5 Análise de dados

Devido a uma variação nos protocolos dos estudos incluídos, desde a seleção dos instrumentos utilizados para avaliação da QV até a descrição dos resultados dos domínios relacionados ao CCP, não foi possível realizar uma meta-análise. Por este motivo, esta RS apresentou uma descrição qualitativa detalhada dos resultados dos estudos incluídos.

6. DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o impacto da LLLT no manejo dos efeitos adversos da terapia antineoplásica sobre a QV em pacientes com CCP. A QV é impactada pelas complicações orais do câncer, resultando em menor adesão e/ou interrupção do tratamento que, por sua vez, influencia negativamente na remissão da doença e sobrevivência (GOERLING et al., 2018; MARTINS et al., 2021). Este estudo mostrou que a LLLT tem efeito positivo sobre a QV neste grupo de pacientes.

Vários instrumentos que avaliam QV em pacientes com câncer são encontrados na literatura internacional. Eles podem ser divididos em modalidades como: gerais, específicos para o câncer e específicos para CCP. De acordo com as revisões sistemáticas de Bukola Ojo et al. 2013 e Boyes et al. 2018, embora a QV tenha uma ampla variedade de instrumentos de avaliação validados, não existe um questionário padrão-ouro. Porém, o UW-QOL e o EORTC QLQ-H & N35, tendem a ter um histórico de uso mais longo desde o projeto e, conseqüentemente, têm melhores relatórios de suas propriedades, em comparação com instrumentos em outras categorias.

Embora a avaliação da QV em estudos de CCP tenha se tornado popular, as inconsistências e a falta de padrões de questionários unificados tornam difícil reunir dados a fim de torná-los declarações gerais sobre QV que ajudarão na tomada de decisão clínica (BUKOLA OJO et al., 2013). A escolha do instrumento de QV foi um fator consistentemente diferente entre os estudos incluídos. Dos sete trabalhos selecionados três utilizaram o instrumento EORTC QLQ-H & N35, dois utilizaram UW-QOL e dois utilizaram OHIP-14.

Não há consenso sobre a melhor abordagem profilática ou terapêutica das complicações orais do CCP (MARTINS et al., 2021). No entanto, a introdução da FBM na prevenção e controle de complicações orais e cervicais tem demonstrado benefícios notáveis para os pacientes (BENSADOUN et al., 2020). Abordagens multidisciplinares têm aperfeiçoado a preservação da função e redução da morbidade e mortalidade relacionadas ao CCP (CHOW et al., 2020).

Uma das toxicidades mais comuns e debilitantes relacionadas ao tratamento do CCP é a MO (PAULI PAGLIONE et al., 2019). Esta apresenta-se como eritema e/ou ulceração da mucosa oral e costuma ser muito dolorosa, prejudicando a ingestão nutricional e a QV (MASCC/ISOO, 2014). Como grande parte dos desconfortos durante a terapia antineoplásica do CCP estão associados à MO, a prevenção ou redução da gravidade dessa complicação pode afetar o controle da QV.

Uma RS publicada em 2019 pelo MASCC/ISOO recomendou a FBM para prevenção da MO em pacientes com CCP tratados com: radioterapia (sem quimioterapia), RT-QT e transplante de células-tronco hematopoiéticas. Achados similares estão apresentados nos trabalhos incluídos nesta RS que, além de descreverem efeitos semelhantes relacionados a prevenção de MO, evidenciaram melhorias na manutenção da QV nos pacientes dos grupos de intervenção com LLLT.

Os estudos de Oton-Leite et al., Antunes et al., Gautam et al., Legouté et al e Martins et al., utilizaram protocolos similares de LLLT, com aplicação cinco vezes por semana durante todo o período da RT, comprimentos de onda variando de 632nm a 685nm e densidades de 2 J/cm² a 4 J/cm². Os cinco estudos mostraram efeitos positivos da FBM sobre a mucosite e sobre a melhoria da QV dos pacientes com CCP.

Além disso, dois dos estudos que avaliaram a MO como desfecho primário aplicaram questionários relacionados a dor. Segundo uma RS realizada por Pauli Paglioni et al., mecanismo de FBM envolvido no controle da dor pode estar associado a liberação de endorfina e encefalina ou devido a despolarização da membrana celular, bloqueando o impulso nervoso e o fluxo axonal rápido.

Antunes et al., utilizaram uma escala visual analógica e os resultados desse estudo para a variável dor demonstraram que os pacientes do grupo LLLT apresentaram dor oral menos intensa, com diferenças significativas entre os grupos no número de casos e grau, como resultado, os pacientes do grupo laser usaram menos analgésicos opióides, e eram menos propensos a necessitar de gastrostomia ao longo do tratamento.

Em contrapartida, Legouté et al., utilizaram uma escala numérica (graduada de 0 a 10). Dos 83 participantes incluídos no estudo 34 não apresentaram avaliação completa da dor durante as semanas de LLLT, por esse motivo apenas 49 participantes tiveram os questionários validados. Das avaliações de escala de dor validadas, não foi possível detectar diferença de analgesia por grupo.

Apesar da escassa literatura disponível, a LLLT parece ser eficaz na redução da dor e da necessidade de medicação analgésica em pacientes em tratamento com CCP. Ensaios clínicos randomizados devem ser realizados para investigar a eficácia da FBM sobre a dor como complicação do câncer (PAULI PAGLIONI et al., 2019).

Outras complicações orais relacionadas a terapia antineoplásica são: xerostomia e hipossalivação. As glândulas salivares mostram perda significativa de função nas primeiras semanas de radioterapia, que piora em uma relação dose-efeito (LOUZEIRO et al., 2020). Com o decorrer das sessões a saliva fica mais viscosa e pode apresentar

alterações em sua composição, essas mudanças refletem a perda de propriedades salivares e função. Como consequência, os pacientes com radioterapia de cabeça e pescoço frequentemente desenvolvem disfagia, disfonia, perda do paladar e infecções oportunistas, que causa considerável perda de qualidade de vida (PINNA et al., 2020).

Dois estudos que abordaram a avaliação do impacto da LLLT sobre a xerostomia e QV foram incluídos nesta revisão. Louzeiro et al. e Saleh et al. utilizaram protocolos distintos de aplicação do laser.

Louzeiro et al. realizaram três sessões de FBM por semana em dias alternados, durante todo o tratamento, com comprimentos de onda variando entre 660nm (quando aplicado as glândulas salivares menores) e 8nm (quando aplicado as glândulas salivares principais). As escalas utilizadas para analisar a xerostomia foram uma escala visual analógica e escala de sintomas. Em contraste, Saleh et al. realizaram as aplicações o laser 2 vezes por semana em apenas um comprimento de onda 830nm. Os instrumentos eleitos para avaliação foram UW-QoL e OHIP-14, respectivamente.

Similiar ao que foi relatado nos resultados de uma RS realizada por Heiskanen et al. em 2020, os estudos de Louzeiro et al. e Saleh et al. não obtiveram evidências suficientes para apoiar o uso e FBM para prevenção ou tratamento de xerostomia devido a RT, RT-QT ou TCTH. Os estudos apontam limitações como: baixa amostragem devido a dificuldade de selecionar participantes que atendam aos critérios de inclusão e exclusão, observação em curto prazo do efeito da FBM e heterogeneidade de protocolos de LLLT que resultam em resultados diferentes. Os protocolos usados nos dois estudos não foram capazes de diminuir a xerostomia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com CCP.

Em síntese, sete artigos avaliaram o impacto da LLLT sobre a QV em pacientes com CCP. Cinco desses estudos sugeriram que a FBM no controle de complicações orais tem impacto positivo sobre a QV neste grupo de pacientes. Enquanto isso dois estudos não obtiveram resultados estatisticamente significativos para suportar esta afirmação.

Deve-se observar que, das complicações orais abordadas pelos estudos incluídos, as diretrizes que já estão estabelecidas são para a prevenção de MO com FBM. Não há diretriz baseada em evidências para prevenção e tratamento de xerostomia e dor associada a MO. Discrepâncias metodológicas foram observadas entre os estudos incluídos, principalmente no que se refere a abordagem da QV. Essas variações são fatores relevantes que explicam a impossibilidade de realizar uma meta-análise.

7. CONCLUSÃO

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática elaborada para sintetizar as evidências científicas do impacto da fotobiomodulação sobre a QV em pacientes com CCP. Apesar do número reduzido, os estudos desta revisão fornecem evidências de efeito positivo da LLLT sobre a QV neste grupo de pacientes.

A heterogeneidade das medidas utilizadas é um fator limitante na comparação entre os estudos e sumarização dos dados para meta-análise. Outro fator limitante deste estudo é a falta de padronização para dos protocolos de FBM disponíveis na literatura pertinente, o que torna difícil estabelecer comparações entre estudos clínicos.

Embora haja um avanço na prevenção e tratamento das complicações orocervicais da terapia antineoplásica, ensaios clínicos randomizados com maior número de participantes devem ser conduzidos para estabelecer protocolos de prevenção e tratamento das toxicidades que beneficiem a QV desde o momento do diagnóstico, durante e após o tratamento.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, HS. et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. **Radiotherapy and oncology**, v. 109, n. 2, p. 297-302. 2013.

BENSADOUN, RJ.; NAIR, RG.; ROBIJNS J. Photobiomodulation for side effects of cancer therapy. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 38, n. 6, p. 323-25. 2020.

BOING, AF.; ANTUNES, JLF. Socioeconomic conditions and head and neck cancer: a systematic literature review. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 2, p. 615-22. 2011.

BOYES, H. et al. Structured review of the patient-reported outcome instruments used in clinical trials in head and neck surgery. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 56, n. 3, p. 161-67. 2018.

BUGLIONE, M. et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 102, n. 2016, p. 47–54. 2016.

BUKOLA, O. et al. A Systematic Review of Head and Neck Cancer Quality of Life Assessment Instruments. **Oral oncol**, v. 48, n. 10, p. 923–37. 2012.

CAMOLESI, GCV. et al. Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws: Systematic review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 26, n. 2, p. 195-207. 2021.

CHOW, MD.; LAURA, QM. Head and Neck Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 1, p. 60-72. 2020.

D'SOUZA, J; LOWE, D; ROGERS, SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit. **British Association of Oral & Maxillofacial Surgeons**, v. 52, n. 4, p. 356-32. 2014.

DENANIAN, S; LEFAIX, JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiother Oncol**, v. 73, n. 2, p. 119-31. 2004.

DURLACHER, R. et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 1, p. 343-55. 2013.

EPSTEIN, JB. et al. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy: From Cancer Treatment to Survivorship. **A cancer journal for clinicians**, v. 62, n. 6, p. 401-22. 2012.

FILHO, RMF. et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 1. 2013.

GALBIATTI, ALS. et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 2. 2013.

GAUTAM, AP. et al. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy—a randomized controlled trial. **Clinical trial**, v. 21, n. 5, p. 1421-8. 2013.

HASHIBE, M. et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **J national cancer institute**, v. 99, n. 10, p. 777 – 89. 2007.

HEISKANEN, V. et al. Photobiomodulation Therapy for Cancer Treatment-Related Salivary Gland Dysfunction: A Systematic Review. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 38, n. 6. 2020.

LEEMANS, CR.; SNIJDERS, PJF.; BRAKENHOFF, RH. The molecular landscape of head and neck cancer. **Nature reviews**, v. 18, p. 269-82. 2018.

LEEUEW, IMV. et al. The value of quality-of-life questionnaires in head and neck cancer. **Otolaryngology & Head and Neck surgery**, v. 20, n. 2, p. 142-47. 2012.

LEGOUTÉ, F. et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. **Radiation oncology**, v. 14, n. 1. 2019.

LOUZEIRO, GC. et al. 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. **Journal of photochemistry & photobiology, B: Biology**, v. 209. 2020.

MARTINS, AFL. et al. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. **Trials**, v. 20, n. 1. 2019.

MARX, RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. **Journal of applied oral Science**, v. 41, n. 5, p. 283-8. 1983.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISM statement. **BMJ**, v. 339. 2009.

OTON-LEITE, AF. et al. Effect of intraoral low-level laser therapy on quality of life of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. **Head Neck**, v. 34, n. 3, p. 398-404. 2011.

PINNA, R. et al. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 11, p. 171–88. 2015.

PAGLIONI, MP. et al. Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck cancer treatment? A systematic review. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 11, p. 4043-54. 2019.

RETTIG, E.; D'SOUZA, G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. **Surgical oncology clinics os north america**, v. 24, n. 3, p. 379-96. 2015.

RIBEIRO, GH. et al. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvante low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. **Journal of applied oral Science**, v. 26. 2018.

RILEY, P. et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment:cytokines and growth factors. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 11, n. 11. 2017.

SALEH, J. et al. Effect of Low-Level Laser Therapy on RadiotherapyInduced Hyposalivation and Xerostomia: A Pilot Study. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 32, n. 10, p. 546-52. 2014.

SIEGEL, RL. et al. Cancer Statistics, 2021. **A cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 1, p. 7-33. 2021.

SROUSSI, HY. et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. **Cancer medicine**, v. 6, n. 12, p. 2918-31. 2017.

STROJAN, P. et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. **Cancer treatment reviews**, v. 59, p. 79-92. 2017.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **A cancer journal for clinicians**, v. 71, p. 209-49. 2021.

WATTERS, AL.; EPSTEINS, JB.; AGULNIK, M. Oral complications of targeted cancer therapies: A narrative literature review. **Oral oncology**, v. 11, p. 441-48. 2011.

ZADIK, Y. et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive care in cancer**, v. 27, p. 3969-83. 2019.

ZECHA, JAEM. et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. **Support care cancer**, v. 24, n. 6, p. 2781-92. 2016.

APÊNDICE A

Tabela 1 – Características gerais dos estudos incluídos

Autores, País	Sexo		Média de participantes com idade		Desenho do estudo / Desfecho primário	Desfecho secundário	Amostra por Grupo		Instrumento de QV	CONCLUSÃO
	Masculino	Feminino	< 60	≥ 60			Intervenção	Controle		
OTON-LEITE <i>et al.</i> , 2011. BRASIL.	81,66%	18,33%	41	19	ECR / Qualidade de vida	Prevenção de mucosite oral	FBM (30)	FBM PLACEBO (30)	UW-QoL	A QV foi significativamente melhor nos pacientes que receberam terapia a laser.
ANTUNES <i>et al.</i> , 2013. BRASIL.	87,23%	12,76%	94	0	ECR / Prevenção de mucosite oral	Qualidade de vida	FBM (47)	FBM PLACEBO (47)	EORTC QLQ-C30 e QLQ-H & N35	A terapia a laser foi eficaz na redução da incidência de MO de grau 3-4 e melhorou a QV.
GAUTAM <i>et al.</i> , 2013. INDIA.	85,90%	14,09%	220	0	ECR / Qualidade de vida + Prevenção de mucosite oral	*	FBM (110)	FBM PLACEBO (110)	FACT-HN	A terapia a laser foi eficaz no tratamento da MO e QV nos pacientes com CCP, em QT.
SALEH <i>et al.</i> , 2014. BRASIL.	65,21%	34,78%	23	0	ECR / Prevenção de xerostomia e hipossalivação	Qualidade de vida	FBM (12)	FBM PLACEBO (11)	OHIP-14	Com os parâmetros utilizados, a terapia a laser não foi capaz de aumentar o fluxo salivar ou diminuir a xerostomia nos pacientes.
LEGOUTÉ <i>et al.</i> , 2019. BRASIL.	90,40%	9,60%	83	0	ECR / Prevenção de mucosite oral	Qualidade de vida	FBM (42)	FBM PLACEBO (41)	EORTC QLQ-H & N35	Concluiu-se que a terapia a laser promove melhorias na MO grave de pacientes com CCP.
LOUZEIRO <i>et al.</i> , 2020. BRASIL.	76,19%	23,81%	6	15	ECR / Prevenção de xerostomia e hipossalivação + Qualidade de vida	*	FBM (10)	FBM PLACEBO (11)	UW-QoL	Nenhuma melhora na qualidade de vida, xerostomia, fluxo salivar e composição salivar foram observados nesses pacientes.
MARTINS <i>et al.</i> , 2021. BRASIL.	85,40%	14,60%	23	25	ECR / Qualidade de vida + Prevenção de mucosite oral	*	FBM (25)	FBM PLACEBO (23)	OHIP-14	PBMT foi eficaz no tratamento e prevenir OM graves e sintomas relacionados com OM, e com impactos positivos consequentes em OHRQoL em pacientes passando por RT-QT