

Projeto de Pesquisa:

INFLUÊNCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DISGEUSIA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA TRATADOS COM DOXORRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA E TAXANOS: ENSAIO CLÍNICO DE FASE III, RANDOMIZADO, TRIPLO CEGO

Informações Preliminares**Responsável Principal**

CPF/Documento: 036.783.513-44	Nome: Cássia Emanuella Nóbrega Malta
Telefone: 85987152625	E-mail: cassiaemanuellan@gmail.com

Instituição Proponente

CNPJ:	Nome da Instituição: ESCOLA CEARENSE DE ONCOLOGIA
-------	---

É um estudo internacional? Não

Assistentes

CPF/Documento	Nome
026.672.993-29	Paulo Goberlânio de Barros Silva

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
026.672.993-29	Paulo Goberlânio de Barros Silva

Área de Estudo**Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)**

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: INFLUÊNCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DISGEUSIA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA TRATADOS COM DOXORRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA E TAXANOS: ENSAIO CLÍNICO DE FASE III, RANDOMIZADO, TRIPLO CEGO

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
036.783.513-44	Cássia Emanuella Nóbrega Malta	85987152625	cassiaemanuellan@gmail.com

Contato Científico: Cássia Emanuella Nóbrega Malta

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema

Dysgeusia em pacientes com câncer de mama submetidos ao tratamento AC-T

Dysgeusia; Breast Neoplasms; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocol; Low-Level Light Therapy;

Descritores Gerais para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
C50	Neoplasia maligna da mama
Z51.1	Sessão de quimioterapia por neoplasia
R43	Distúrbios do olfato e do paladar

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
D001943	Breast Neoplasms
D000971	Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols
D004408	Dysgeusia

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
C50	Neoplasia maligna da mama
Z51.1	Sessão de quimioterapia por neoplasia
R43	Distúrbios do olfato e do paladar

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
D001943	Breast Neoplasms
D003520	Cyclophosphamide
D004317	Doxorubicin
D043823	Taxoids
D000971	Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols
D004408	Dysgeusia

Tipo de Intervenção: Experimental

Natureza da Intervenção

- Procedimento/operatória/cirurgia

Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

Intervenções

Low-Level Light Therapy

Lista de CID

Código CID	Descrição CID
R43	Distúrbios do olfato e do paladar

Lista de DECS

Código DECS	Descrição DECS
D028022	Low-Level Light Therapy
D004408	Dysgeusia

Fase

- Fase 3

Desenho:

Será um ensaio clínico de fase III, randomizado, triplo cego, realizado durante os anos de 2021 e 2023, composto por três grupos de estudo: o primeiro recebendo PBMT nos protocolos Vermelho (V) e Infravermelho (IV), o segundo recebendo somente no comprimento de onda V e placebo IV e o terceiro com o comprimento de onda IV e placebo V. Este projeto será submetido ao Comitê de Ética do Hospital Haroldo Juaçaba (HHJ) (Instituto do Câncer do Ceará (ICC)), respeitando todos os aspectos éticos expressos na Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde /Ministério da Saúde, que traz as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisas com seres humanos e em conformidade com as normas do CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa). Todas as publicações oriundas deste estudo envolverão pesquisadores e membros da equipe médica e multiprofissional do Hospital Haroldo Juaçaba / Instituto do Câncer do Ceará.

Apoio Financeiro				
CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave				
Palavra-chave				
Low-Level Light Therapy				
Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols				
Taxoids				
Cyclophosphamide				
Doxorubicin				
Breast Neoplasms				
Dysgeusia				

Detalhamento do Estudo

Resumo:

Efeitos adversos como a alteração do paladar (disgeusia) podem ocasionar mal nutrição e impacto negativo na qualidade de vida de pacientes com câncer tratados com quimioterapia. A fotobiomodulação (PBMT) realizada com o Laser de Baixa Potência mostrou-se ter um potencial efeito biomodulador da gustação prevenindo a Disgeusia em pacientes Trans Quimioterapia. O objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia de diferentes protocolos de PBMT na prevenção de disgeusia em pacientes com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico com Doxorubicina-Ciclofosfamida seguido de Taxanos (AC-T). Trata-se de um ensaio clínico de fase III, randomizado, triplo cego, a ser realizado durante os anos de 2021 a 2023, guiado pela CONSORT e será registrado no REBEC. Serão selecionados 180 pacientes com câncer de mama tratados com AC no ambulatório de oncologia do ICC. Os pacientes serão divididos aleatoriamente em três grupos de estudo: grupo controle positivo usando a combinação de laser vermelho (V)+ infravermelho (IV) tratado com 2J de luz vermelha e 3J de luz infravermelha (Therapy XT, DMC) em 23 pontos simetricamente distribuídos sobre a língua a cada 21 dias em cada ciclo ao longo da QT com AC-T; um grupo teste V (laser V + placebo IV) e um grupo teste IV (laser IV + placebo V) tratado da mesma forma simulando a aplicação no placebo a fim de cegar paciente, avaliador e estatístico. Serão coletados os dados clínico-patológicos, sociodemográficos e exames hematológicos (hemograma e creatinina), escores de saúde geral (ECOG) e o IMC no início e no final de cada protocolo (AC e T). O teste objetivo de paladar (gotejamento de soluções de glicose, sódio, ácido cítrico e ureia em diferentes concentrações), a análise subjetiva do paladar (EVA, CTCAE e STTA), os escores de qualidade de vida relacionados a saúde bucal(OHIP-14),de espiritualidade seguido do questionário de ansiedade e depressão, e outros efeitos adversos relacionados ao protocolo quimioterápico serão coletados antes de iniciar a infusão em cada um dos ciclos de QT. A análise estatística será realizada cegamente utilizando os testes ANOVA-RM/Bonferroni, Friedman/Dunn, qui-quadrado/exato de Fisher por meio do software SPSS 20,0 adotando uma confiança de 95%.

Introdução:

1.1. Câncer de mama e quimioterapia De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) o câncer é uma das principais causas de morte no mundo e o câncer de mama é considerado o mais incidente no sexo feminino. Estima-se, para o Brasil, no triênio 2020-2022 mais de 66.280 novos casos de câncer de mama. Esse valor corresponde a um risco estimado de 61,61 novos casos a cada 100 mil mulheres. No estado do Ceará estima-se 2.510 novos casos para o câncer de mama e 1.230 novos casos na capital cearense, Fortaleza [1].A neoplasia que acomete as estruturas mamárias corresponde a alterações no ducto mamário, podendo comprometer a rede linfática proximal e causar metástase à distância [2,3]. A origem do câncer de mama resulta em uma interação de diversos fatores de risco, sendo considerado de origem multifatorial e muitas vezes tem relação direta com os hábitos de vida dos pacientes [3,4,5]. Os principais fatores de risco associados à essa alteração são: o histórico familiar de primeiro grau (mãe, filha e irmã) de câncer de mama ou ovário, alta densidade do tecido mamário, altos níveis de testosterona e estrógeno endógenos, menopausa tardia (idade superior à 55 anos), menarca precoce (idade inferior à 12 anos), primeira gestação tardia (idade superior à 35 anos), reposição hormonal após menopausa com estrógeno e progesterona, uso de anticoncepcionais orais ao longo da vida, obesidade e sedentarismo [2,3,4]. As modalidades disponíveis para o tratamento do câncer de mama dependem do estadiamento clínico/patológico, bem como do fenótipo do tumor. Dentre as modalidades pode-se citar cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia biológica e hormonioterapia [4,5,6]. Vale ressaltar que, a abordagem multiterapêutica é mais efetiva do que intervenções isoladas no manejo do paciente [6]. A quimioterapia consiste na combinação de fármacos, por via oral ou por aplicação intravenosa, que inibem o crescimento tumoral e das células de rápida proliferação [3,4,5]. É hoje considerada uma das mais importantes formas de tratamento para o câncer de mama, frequentemente usado após a cirurgia (quimioterapia adjuvante), mas podendo também ser utilizado antes do procedimento cirúrgico (quimioterapia neoadjuvante), durante fase de manutenção ou ainda de forma paliativa [4,6] e sua eficácia tem levado a um aumento nas taxas de sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes com câncer de mama [7,8]. Um dos principais esquemas quimioterápicos utilizados para neoplasia de mama não metastática, no Brasil, é a associação de antraciclina (Doxorrubicina), com agentes alquilantes (Ciclofosfamida) seguido dos taxanos (Paclitaxel e/ou Docetaxel) [5,9,10,11].As antraciclinas são consideradas inibidores de topoisomerase II, uma enzima importante no processo de replicação do DNA, derivadas do caldo de cultura fúngica de Streptomyces peucetius, e os fármacos que compõem essa classe são a Daunorrubicina (DAUNO), Doxorubicina (DOXO) e Epirubicina (EPI) [2,6,12].Os agentes alquilantes são os antineoplásicos mais antigos e comumente utilizados, que reagem com importantes componentes da molécula de DNA, como o grupo fosfato, bases nitrogenadas e enxofre, o que pode acarretar lesões ao DNA, e um dos fármacos que

interfere com a função normal do DNA pela alquilação e ligação cruzada das fitas de DNA é a Ciclofosfamida (CTX) [4,9,11]. Os taxanos (TXN), tais como o paclitaxel (PCX) e o docetaxel (DCX) são fármacos que apresentam mecanismo de ação semelhante aos alcalóides da vinca, portanto reprimem e inibem o crescimento celular e formação do DNA, sendo conhecidos como inibidores de mitose [12]. Entretanto, efeitos colaterais significativos são observados, devido a característica de não especificidade desses agentes quimioterápicos às células neoplásicas [4,6,9]. Cada quimioterápico tem seu grau de toxicidade e efeitos colaterais, que predominam nas células de rápida divisão celular, como as do tecido hematopoietico, do tecido germinativo, do foliculo piloso, do revestimento gastrointestinal e da cavidade oral [5,7,8,12]. Os efeitos adversos comumente identificados na associação de Doxorubicina com Ciclofosfamida seguida da administração de Taxanos são, mielossupressão, náuseas e vômitos, alopecia, mucosite oral, nefrotoxicidade, toxicidade pulmonar, neurotoxicidade e cardiotoxicidade [5,13,14]. As alterações no paladar vivenciadas por pacientes em quimioterapia, principalmente, antraciclinas e taxanos, interferem, diretamente na qualidade de vida e nutricional dos pacientes [9,15,16]. Steinbach e colaboradores [17] identificaram uma diminuição significativa e transitória da função gustativa e olfatória durante o tratamento quimioterápico para o câncer de mama, e dentre os sabores analisados (doce, salgado, azedo e amargo) o salgado foi o mais alterado. E por mais que essa condição tenda a retomar a níveis basais após o tratamento é uma condição limitante e debilitante que pode interferir diretamente no tratamento oncológico, na qualidade de vida e nutricional dos pacientes oncológicos [18,19,20].

1.2. Disfunção do paladar associada a quimioterapia A palavra paladar é comumente utilizada para descrever a sensação produzida ao se colocar um alimento na boca [20]. Já a gustação descreve a quimiorrecepção das células receptoras gustativas localizadas nos botões gustativos, mediadas por terminações nervosas [17,19,21]. A percepção do paladar é mediada por células neuroepiteliais especializadas, estruturadas em órgãos denominados botões gustativos, denominados de células receptoras gustativas [18]. Essa percepção ocorre por um processo fisiológico complexo que compreende fases de captação de um estímulo e de sua transdução [17,19]. O Sistema Nervoso Central (SNC) recebe e capta as informações sensitivas, transmitindo pelas vias nervosas aferentes, sendo reconhecida e captada pelo Sistema Nervoso Periférico (SNP) dos botões gustativos, por meio das células receptoras gustativas [21], que somam aproximadamente 5000, com 50 a 100 células responsáveis pela percepção dos sabores, essas células são circundadas por células epiteliais de alta taxa de renovação [17,19]. Distúrbios do paladar são comuns em pacientes oncológicos e podem se apresentar como perda de paladar (ageusia), alteração (disgeusia) ou sensibilidade aumentada (hipergeusia) ou diminuída (hipogeusia). O impacto desse feito nessa população leva à redução do interesse por alimentos, diminuição da ingestão oral, comprometimento nutricional e perda de peso [13,16,18]. Disgeusia é definida como uma distorção da percepção do sabor ou sensação persistente de sabor na ausência de estimulantes gustativos. A alteração ocorre, normalmente, na percepção alterada de estímulos gustativos, e esses estímulos são frequentemente percebidos como sabores doce, salgado, azedo e amargo [6,21]. A etiologia das disfunções de paladar se deve a diversos fatores, dentre os quais fatores sistêmicos e locais, como uso de fármacos, deficiência de vitaminas, deficiência de zinco, diabetes mellitus, disfunções endócrinas, xerostomia, estomatites, idade, hábito de fumar ou dano tecidual decorrente do tratamento radioterápico e quimioterápico [6,9,21]. É uma alteração muito frequente como consequência dos tratamentos oncológicos, quimioterápicos e radioquimioterápico, que gera desconforto ao paciente, ao longo do tratamento, prejudicando a ingestão alimentar adequada, influenciando a qualidade de vida dos pacientes oncológicos [19,20]. A quimioterapia pode provocar dano direto nas células dos botões gustativos ou então alterar indiretamente regiões do cérebro responsáveis pela percepção dos sabores, por intermédio da ação de mediadores inflamatórios [16,17]. Durante o crescimento neoplásico e o tratamento quimioterápico, há aumento considerável dessas citocinas no nível sérico. Atuam em diversos órgãos e em regiões do cérebro responsáveis pela percepção do sabor e olfato [22,23]. Durante a inflamação, ocorre sinalização dos receptores Toll-like (TLRs), o que induz a expressão de um grande número de citocinas, incluindo interferon (INF). É possível que a ativação de TLRs e receptores de INF possa interromper a transdução normal do sabor ou a renovação celular das papilas gustativas [23]. Quando estas disfunções quimiosensoriais diminuem ou são distorcidas, o sabor e o cheiro dos alimentos podem tornar-se desinteressantes ou até repugnantes, o que pode levar a uma diminuição da ingestão dos alimentos comprometendo o estado nutricional. Deste modo, estas disfunções podem influenciar a qualidade de vida das pessoas, podendo contribuir para o surgimento do estresse, depressão, desnutrição e anorexia [24]. Em uma revisão sistemática de Bressan e colaboradores [21] a alta incidência de disgeusia em pacientes durante o tratamento quimioterápico provoca redução de peso e capacidade funcional, interferindo diretamente na qualidade de vida desses pacientes. E por mais que seja uma condição, por muitas vezes limitante, ainda não existe na literatura medidas preventivas e ou terapêuticas eficazes para a disgeusia quimioinduzida [19,17,20].

A laserterapia de baixa intensidade (LLT, do inglês, Low Level Laser Therapy) também denominada de Terapia de Fotobiomodulação (PBMT - Photobiomodulation Therapy) é utilizada com o intuito de promover alterações fotoquímicas nos tecidos-alvo sem que ocorra perda estrutural [26]. A fotobiomodulação, quando utilizada nos tecidos e nas células, não é baseada em aquecimento, ou seja, a energia dos fótons absorvidos não é transformada em calor, mas em efeitos fotoquímicos, fotofísicos e/ou fotobiológicos [25,26,27]. Os lasers não cirúrgicos ou de baixa intensidade possuem uma série de efeitos biológicos quando interagem com os tecidos, atuando em nível celular, provoca modificações bioquímicas, bioelétricas e bioenergéticas, atuando no metabolismo, na diminuição dos mediadores inflamatórios e na proliferação e maturação celular, induzindo o processo de cicatrização, estimulando a função nervosa [26,28,29]. O aumento do metabolismo celular, caracterizado pela estimulação de fotorreceptores na cadeia respiratória mitocondrial, promove alterações nos níveis de ATP celular, liberação de fatores de crescimento e síntese de colágeno [30]. À medida que estimula a atividade mitocondrial, o laser atua como anti-inflamatório, analgésico e cicatrizador das lesões [25,26]. Também se verifica a ocorrência de produção de colágeno e elastina em feridas oncológicas, contração da ferida, aumento da fagocitose pelos macrófagos e da proliferação e ativação dos linfócitos, além da força de tensão que consequentemente acelera a cicatrização [29,30]. Em pacientes oncológicos a laserterapia tem conhecida habilidade de provocar efeitos biológicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos, aumentando o metabolismo celular com notória habilidade de prevenir a mucosite oral [31,32,33]. Assim, esse método de prevenção para disgeusia quimioinduzida parece ter potencial como bioestimulador dos botões gustativos, reduzindo da disgeusia causada em pacientes trans quimioterápicos, uma vez, que esse pode estimular a função nervosa, diminuir processos inflamatórios e regenerar células perdidas ou danificadas.

Hipótese:

Hipótese Nula: Diferentes protocolos de fotobiomodulação não são capazes de atenuar a disgeusia de pacientes com câncer de mama tratados com AC-T. Hipótese Alternativa : Diferentes protocolos de fotobiomodulação são capazes de atenuar a disgeusia de pacientes com câncer de mama tratados com AC-T.

Objetivo Primário:

Avaliar a eficácia de diferentes protocolos de Fotobiomodulação (PBMT) na prevenção de disgeusia em pacientes com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico com Doxorubicina-Ciclofosfamida seguido de Taxanos (AC-T).

Objetivo Secundário:

- Avaliar longitudinalmente a influência de protocolo de PBMT utilizando luz de comprimento de onda vermelho, infravermelho e a combinação desses dois tipos de luz sobre a ocorrência de alterações no perfil do paladar e a autopercepção da qualidade do paladar de pacientes com câncer de mama durante em tratamento quimioterápico com AC-T;• Avaliar a influência desses diferentes protocolos de PBMT na incidência/severidade de alterações no perfil do paladar e da autopercepção da qualidade do paladar de pacientes com câncer de mama durante tratamento quimioterápico com AC-T;• Avaliar a influência desses diferentes protocolos de PBMT prevenção na qualidade de vida relacionada a saúde oral de pacientes com câncer de mama durante tratamento quimioterápico com AC-T;• Avaliar nessas pacientes a influência desses diferentes protocolos de PBMT na variação de massa corporal, estado de saúde geral e incidência/severidade de outros efeitos adversos durante tratamento quimioterápico com AC-T;• Avaliar a influência de fatores clínico-patológicos e sociodemográficos na variação do perfil do paladar e de qualidade de vida de

pacientes com câncer de mama ou durante tratamento quimioterápico com AC-T tratados com diferentes protocolos de PBMT;

Metodologia Proposta:

Esse estudo trata-se de um ensaio clínico de fase III, randomizado, triplo cego, em que serão selecionados pacientes com câncer de mama, divididos aleatoriamente em três grupos de estudo. Grupo 1: Aplicação do Laser de Baixa Potência Vermelho e Infravermelho; Grupo 2: Aplicação de Laser Vermelho e Placebo do Infravermelho; Grupo 3: Aplicação do Laser Infravermelho e placebo do Vermelho. Assim, todos os pacientes serão submetidos à fotobiomodulação; (n=60/grupo). Todos os pacientes serão tratados no ambulatório de quimioterapia do HHJ, um Centro de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia (CACON) durante o período de julho de 2021 até julho 2023. Antes de iniciar o estudo os pacientes passaram por uma triagem pela equipe multiprofissional (MCMA, EFAS e VBCN) e por dois oncologistas clínico (FFC e JS) a fim de selecionar os pacientes. Este projeto será submetido ao Comitê de Ética do Hospital Haroldo Juaçaba (HHJ) (Instituto do Câncer do Ceará (ICC)), respeitando todos os aspectos éticos, obedecendo as diretrizes do CONSORT-2017. Após aceite em participar do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I) serão coletados os dados clínico-patológicos e sociodemográficos (Apêndice II), exames hematológicos (Hemograma Completo e Creatinina) (Apêndice III), função do paladar (Apêndice IV) e os escores da sensação subjetiva do paladar (Apêndice V), pelos colaboradores. O índice de massa corporal (IMC), a escala ECOG, usada pelos oncologistas para avaliar o estado geral de saúde do paciente e os efeitos adversos relatados a cada ciclo, como mucosite oral, náusea, vômito, diarreia, obstipação, anorexia, alopecia, síndrome de mão e pé, fadiga, insônia e disúria, também serão coletados no PEP (Apêndice III). Posteriormente, será aplicado o questionário referente à qualidade de vida basal (Anexo I), de espiritualidade (Anexo II) seguido do de ansiedade e depressão (Anexo III) antes do pesquisador principal fazer a aplicação de PBMT. O pesquisador principal abrirá um envelope previamente selado e identificado com o número de entrada do paciente no estudo alocando-o aleatoriamente em um dos três grupos de estudo: grupo controle positivo usando combinação de lasers V+IV e grupos testes V (usando laser V e placebo de IV) e IV (usando laser IV e placebo de V). Será realizada avaliação em cavidade oral e coletada a saliva para verificação de fluxo salivar. Por fim, será realizada a laserterapia nos grupos que receberão a mesma dose de laser, no entanto, quando da aplicação de placebos, estas serão realizadas assionando e desligando o aparelho, como forma de cegar o paciente e o avaliador. Os comprimentos de onda utilizados serão 2J de luz V, protocolo utilizado para regeneração tecidual durante quimioterapia [26] e 3J de luz IV, protocolo utilizado para parestesias [29]. Serão administradas, subsequentemente, por ponto de aplicação quatorze pontos simetricamente espalhados pelo dorso da língua, conforme sugerido por ZECHA et al. (2016) [26], bem como quatro pontos em borda lateral de língua (bilateral) e um ponto no ápice de língua, de acordo com os achados de Paglioni et al. (2019) [25]. O tempo de tratamento por ponto será ajustado de acordo com potência do laser para 20 segundos de aplicação de laser V ou placebo V e 30 segundos de aplicação de laser IV ou placebo IV por ponto. Um laser modelo Therapy XT (DMC, São Carlos, SP, Brasil) com 100 mW de potência de saída de luz de comprimento de onda contínuo de 660±10nm (Vermelho (V)) e 820±10 nm (Infravermelho (IV)) será utilizado. O aparelho apresenta uma ponteira com uma área de 0,098 cm², a qual, durante as aplicações do protocolo, será mantida em contato leve com a área tratada. Os pacientes serão tratados no dia da infusão do quimioterápico, no D0 e D+21 (finalização de um ciclo e início de outro) a contar do início do primeiro ciclo de quimioterapia durante quatro ciclos de AC e quatro ciclos de T, com diferença de 21 dias entre uma aplicação e outra.

Critério de Inclusão:

Serão selecionados pacientes acima de 18 anos com câncer de mama estágios II, III e IV livres de tratamento quimioterápico prévio submetidos a primeiro tratamento adjuvante, neoadjuvante ou paliativo com protocolos de fármacos da classe das antraciclinas (Doxorrubicina (Adrimicina®), agentes alquilantes (Ciclofosfamida (Cytosan®) e taxanos (Taxol® ou Taxotere®) de forma combinada, sendo denominado de AC-T.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos pacientes com histórico de radioterapia em cabeça e pescoço, fumantes, com anemia (hemoglobina menor que 12 g/dl em mulheres ou 13 g/dl em homens), diabetes mellitus não tratados (glicemia > de 200 mg/dL ou hemoglobina glicada > 7%), utilizando fármacos que alterem significativamente o fluxo salivar, composição da saliva ou o paladar, em uso de analgésicos de ação central ou de ansiolíticos e antidepressivos. Bem como pacientes com histórico de disgeusia prévia, ou alteração em olfato e paladar após COVID-19.

Riscos:

A analgesia e melhora de parâmetros neurológicos periféricos em pacientes tratados com laserterapia de baixa intensidade está associada a criação de dependência psicológica dos mesmos à aplicação contínua desse procedimento. A maioria dos aparelhos de LASER utilizados na Fotobiomodulação geram luzes com comprimentos de onda entre 600 nm e 808 nm e tem potência de 100mW. Dessa forma, encontram-se classificados como equipamentos de classe 3R conforme norma internacional IEC 60.825-1:2007, com risco considerável aos olhos. Assim, para uso seguro da terapia por Fotobiomodulação, os óculos de proteção correspondentes aos comprimentos de ondas aplicados, são indispensáveis e devem ser utilizados pelo pesquisador e paciente. Por se tratar de uma emissão de LUZ, e ter interação com a melanina, deve ser realizada por um operador experiente afim de calibrar a Energia emitida pelo aparelho em caso de pacientes negros. Por tratar-se de uma aplicação em cavidade oral e existirem controvérsias na literatura para a aplicação de laser de baixa intensidade em regiões com neoplasia maligna ou potencialmente maligna, é necessário um diagnóstico e conhecimento preciso do Cirurgião – Dentista (o pesquisador principal) para realizar a aplicação com segurança evitando a proximidade dessas lesões.

Em um estudo de Fase II, anteriormente realizado, intitulado “Influência da Fotobiomodulação na prevenção de Disgeusia induzida por quimioterapia em pacientes com câncer de mama tratados com Doxorrubicina e Ciclofosfamida: ensaio clínico triplo cego, randomizado e placebo controlado”, cuja cópia segue em anexo (ANEXO X), foi possível identificar a influência da Fotobiomodulação na prevenção da Disgeusia Quimioinduzida, na qualidade de vida relacionada a saúde oral e na manutenção da escala ECOG durante o tratamento quimioterápico, esse estudo foi realizado pela mesma equipe do presente estudo, no HHJ/ICC em Julho/2019 – Maio/2020. Nesse estudo, a fotobiomodulação reduziu a disgeusia induzida pela combinação de doxorrubicina e ciclofosfamida em mulheres com câncer de mama, evitou a perda de peso e reduziu a incidência de náusea, vômitos, diarreia e caquexia, contribuindo com a manutenção do estado geral de saúde sem interferir no planejamento oncológico.

Dessa forma, será explicitado ao paciente durante aplicação do TCLE que o tratamento durará o protocolo quimioterápico AC-T e será realizado por um Cirurgião-Dentista, a fim de resguardar a segurança da fotobiomodulação e do diagnóstico de possíveis alterações em cavidade oral.

Benefícios:

O principal benefício é validar um protocolo de laserterapia de baixa intensidade que atenuar ou previna o desenvolvimento de disgeusia em pacientes trans-quimioterapia. Bem como, o presente estudo ajudará a compreender os mecanismos da disgeusia quimioinduzida e otimizar ou reduzir o tempo e a melhora clínica na aplicação da fotobiomodulação.

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados clínicos serão expressos em forma de frequência absoluta e percentual e comparados pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Os dados dos testes de acuidade do paladar e escores de disgeusia serão expressos em forma de média e desvio-padrão, comparados pelos testes de Mann-Whitney (comparação entre grupos) ou Friedman/Dunn (comparação intra grupos) (dados não paramétricos). Todas as análises serão realizadas no software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20.0 para

Windows adotando uma confiança de 95%.

Desfecho Primário:

A laserterapia de baixa intensidade em diferentes comprimentos de onda (vermelho e/ou infravermelho) previne/atenua a disgeusia e melhora a qualidade de vida em pacientes com câncer de mama durante tratamento quimioterápico com AC-T.

Desfecho Secundário:

A laserterapia de baixa intensidade em diferentes comprimentos de onda (vermelho e/ou infravermelho)/ protocolos previne/atenua a disgeusia, melhora o perfil de ingestão de alimentos e a autopercepção do paladar em pacientes com câncer de mama durante tratamento quimioterápico. Influenciando diretamente na qualidade de vida e saúde geral dos pacientes oncológicos, reduzindo a incidência de outros efeitos adversos, sem interferir no tratamento oncológico.

Tamanho da Amostra no Brasil: 180

Data do Primeiro Recrutamento: 13/07/2021

Países de Recrutamento		
País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	180

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

O Prontuário Eletrônico dos Pacientes (PEP) será avaliado para coleta de dados clínico patológicos, os quais: idade, co-morbididades, fármacos em uso, menarca, menopausa, paridade, orientações nutricionais, apoio psicológico, localização do tumor, data e tipo de tratamentos cirúrgico e/ou radioterápico prévios. Características tumorais como pTNM, tipo histológico, imuno-histoquímica para receptores hormonais (Receptor de Estrogênio e Receptor de Progesterona), HER-2 e ki-67 e dados sociodemográficos como raça, escolaridade, procedência, naturalidade, renda familiar e endereço (Apêndice II). Exames hematológicos de rotina pré e trans-quimioterapia como hemograma completo, marcadores de função de renal (creatinina) serão coletados via PEP, no primeiro e último ciclo quimioterápico. Os dados serão transcritos para ficha padrão desenvolvida pela equipe (Apêndice III). O índice de massa corporal (IMC), a escala ECOG, usada pelos oncologistas para avaliar o estado geral de saúde do paciente e os efeitos adversos relatados a cada ciclo, como mucosite oral, náusea, vômito, diarreia, obstipação, anorexia, alopecia, síndrome de mão e pé, fadiga, insônia e disúria, também serão coletados no PEP (Apêndice III).

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

180

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
Grupo Controle	60	Aplicação de Laserterapia de Baixa intensidade usando combinação de dois comprimentos de onda Vermelho e Infravermelho (V+IV) em 23 pontos simetricamente distribuídos na língua (2J,V e 3J,IV)
Grupo Teste 1	60	Aplicação de Laserterapia de Baixa intensidade usando combinação de UM comprimento de onda, o Vermelho e PLACEBO Infravermelho, em 23 pontos simetricamente distribuídos na língua (2J,V)
Grupo Teste 2	60	Aplicação de Laserterapia de Baixa intensidade usando combinação de UM comprimento de onda, o Infravermelho e PLACEBO Vermelho (IV) em 23 pontos simetricamente distribuídos na língua (3J,IV)

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Análise dos dados	13/08/2021	13/09/2021
Qualificação do Projeto	13/07/2021	30/07/2021
Defesa da Dissertação	13/10/2024	13/12/2024
Submissão ao CEP da FRT	30/04/2021	13/05/2021
Defesa da Dissertação	13/10/2024	13/12/2024

Data de Submissão do Projeto: 24/06/2021	Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1735734.pdf	Versão do Projeto: 2
--	--	----------------------

Submissão ao CEP do HHJ/ICC	30/06/2021	13/07/2021
Escrita do artigo	13/10/2024	13/12/2024
Revisão de Literatura	13/08/2021	13/12/2024
Coleta de pacientes	13/08/2021	13/08/2024

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
Luvras Descartáveis	Custeio	R\$ 300,00
Material de Escritório	Custeio	R\$ 100,00
Máscara N95	Custeio	R\$ 325,00
Impressões	Outros	R\$ 500,00
Gorros	Custeio	R\$ 300,00
Face-Shield	Custeio	R\$ 100,00
Equipamento Laser	Custeio	R\$ 4.500,00
Fotóforo	Custeio	R\$ 150,00
Total em R\$		R\$ 6.275,00

Bibliografia:

1. Instituto Nacional De Câncer, Rio De Janeiro, INCA; Acesso: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> , em 02 de Fevereiro de 2021 (15:00) 2. Coughlin S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. Adv Exp Med Biol. 2019, 1152(2): 9-30. 3. Gonçalves H, Borges ZS, Wehrmeisterl FC, Gomes AP. Clinical breast examination and mammography: inequalities in Southern and Northeast Brazilian regions. Rev bras epidemiol. 2017, 19(1):1-15 4. Veronese P, Heachul DT, Scanavacca MI, Hajjar LA, Wu TC, Sacilotto L. et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. PLoS One, 2018, 13(5):763-784. 5. Gadisa DA, Assefa M, Wang SH. Toxicity profile of Doxorubicin- Cyclophosphamide and Doxorubicin-Cyclophosphamide followed by Paclitaxel regimen and its associated factors among women with breast cancer in Ethiopia: A prospective cohort study. J. Oncol Pharm Pract, 2020, 26(8):1912-1920. 6. Boltong A, Keast R. Chemosensory science in the context of cancer treatment: implications for patient care. Chemosens Percept. 2015, 8(3):117-125. 7. Bernhardtson RN, Tishelman CMS, Rutqvist LEMD. Chemosensory Changes Experienced by Patients Undergoing Cancer Chemotherapy: A Qualitative Interview Study. Journal of Pain and Symptom Management, 2007, 34(4):403- 433. 8. Meredith AM, Dass CR. Increasing role of the cancer chemotherapeutic Doxorubicin in cellular metabolismo. J Pharm Pharmacol, 2016, 64(6):729- 741. 9. Ongnok B, Chattipakorn N, Chattipakon SC. Doxorubicin and cisplatin induced cognitive impairment: The possible mechanisms and interventions. Exp. Neurol. 2020, 32(4):113-118. 10. De Vries YC, Boesveldt S, Kelfkens CS, Posthuma EE. Taste and smell perception and quality of life during and after systemic therapy for breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 2018, 1:27-34. 11. Yamamoto T, Masuda M, Umezaki T, Kuratomi Y, Kumamoto Y, Komiyama S. Irradiation impairment of umamitaste in patients with head and neck cancer. Auris Nasus Larynx, 2016, 31(4):401-406. 12. Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines e taxanes em neoadjuvante e terapia adjuvante para câncer de mama precoce. Cochrane Database Syst Rev. 2019, 2(2):CD012873. 13. Pugnaroni S, Vignini A, Borroni F, Sabbatinelli J, Alia S et al. Modifications of taste sensitivity in cancer patients: a method for the evaluations of dysgeusia. Support Care Cancer. 2020, 28(3):1173-1181. 14. KUBA, S., et al. "Awareness of Dysgeusia and Gustatory Tests in Patients Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer". Supportive Care in Cancer, 2018, 26(11):3883-3889 15. LÓPEZ, B.C. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. J Clin Exp Dent, 2018, 6(1):80-90. 16. Gamper EM, Zabernigg A, Wintner LM, Giesinger JM, Oberguggenberger A. Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. J Pain Symptom Manag, 2012, 44(6):880-895. 17. Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berkold S, Hundt W, Kriner M, et al.. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. J Clin Oncol. 2009,27(11):1899-905. 18. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. Support Care Cancer. 2010, 18(8):1081-1087. 19. Ponticelli EM, Claris M, Frigerio M, Bergese I, Scavino E, Bernardini A. Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sectional study. Eur J Cancer Care. 2017,26(2). 20. Yoshimoto N. Chemotherapy alters subjective senses of taste and smell but not dietary patterns in Japanese lung cancer patients. Support Care Cancer. 2020, 28(4):1667-1674. 21. Bressan V, Stevanin S, Bianchi M, Aleo G, Bagnasco A, Sasso L. The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: A systematic review. Cancer Treatment Reviews. 2016, 45(1):105-119. 22. Tam SY, Tam VCW, Ramkumar S, Khaw ML, Law HKW, Lee SWY. Review on the Cellular Mechanisms of Low-Level Laser Therapy Use in Oncology. Front Oncol. 2020, 24(1):10:1255. 23. Boltong A, Keast R. Chemosensory science in the context of cancer treatment: implications for patient care. Chemosens Percept. 2015, 8(3):117-125. 24. Martini S, Iorio GC, Arcadipane F, Olivero F, Silvetti P, Rampino M, Garzino Demo P, Fasolis M, Pecorari G, Airolidi M, Ricardi U, Franco P. Prospective assessment of taste impairment and nausea during radiotherapy for head and neck cancer. Med Oncol. 2019;36(5):44. 25. Paglioni M.P. Tumor Safety and Side Effects of Photobiomodulation Therapy Used for Prevention and Management of Cancer Treatment Toxicities. A Systematic Review". Oral Oncology. 2019, 93(1):21-28. 26. Zecha JAEM. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. Supportive Care in Cancer. 2016, 24(6):2781-2792. 27. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, Souza De Castro PH, Pacheco MT, Zanin ICJ, Brugnera, A. Use of 660 nm Diode Laser in the Prevention and Treatment of Human Oral Mucositis Induced by Radiotherapy and Chemotherapy. Photomedicine and Laser Surgery, 2010, 28(2):233-237. 28. Zecha JAEM "Low-Level Laser Therapy/photobiomodulation in theManagement of Side Effects of Chemoradiation Therapy in Head and Neck Cancer: Part 2: Proposed Applications and Treatment Protocols." Supportive Care in Cancer, 2018, 24(6):2793-2805. 29. De Oliveira RF, Silva AC, Simões A, Youssef MN, De Freitas PM. Laser Therapy in the Treatment of Paresthesia: A Retrospective Study of 125 Clinical Cases. Photomedicine and Laser Surgery. 2015, 33(8):415-423. 30. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, Bowen J, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020, 126(19):4423-4431. 31. Nóbrega-Malta CE, Rodrigues MIQ, Lemos JVM, Duarte FB, Silva-Barros PG, Alves, APNN. Incidence and risk factors for oral mucositis after bone marrow transplantation patients under low intensity laser therapy: a longitudinal study. Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. 2020, 2(1):1-11. 32. Oberoi S, Netto GZ, Beyene J, Treister N, Sung L. Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic Review and MetaAnalysis. PLoS One. 2014; 9(9): e107418. 33. Loncar B, Stipetic MM, Evic MB, Risovic, D. The effect of low-

level laser therapy on salivary glands in patients with xerostomia. Photom. Laser Surg. 2020, 1:1-9 34. Navazesh M. Methods for collecting saliva. Ann N Y Acad Sci. 1993;69(4):72- 77. 35. Albuquerque AFM, Soares ECS, de Barros Silva PG. et al. Clinical investigation of gustatory and neurosensory alterations following mandibular third molar surgery: an observational prospective study. Clin Oral Invest. 2019, 23(1), 2941– 2949. 36. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis and approach to evaluation and treatment. Oral Oncology. 2010, 46 (2), 77- 81. 37. Karnofsky DA, Burchnal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agentes in câncer, in MCCLEOD, CM (ed): The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic agentes. New York: Columbia University Press, p.191-205, 1949. 38. Gondinho PAR, Barros-Silva PG, Lisboa MRP, Filho DRR, Gifoni MAC, Lima MVA, Lima-Júnior RCP, Vale ML. FLOX (5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin) chemotherapy for colorectal cancer leads to long-term orofacial neurotoxicity: a STROBE-guided longitudinal prospective study. Int J Clin Oncol. 2020, 25(12):2066-2074. 39. Silveira MF, Marôco JP, Martins AMEBL, Marcopinto LF. Impact of oral health on the physical and psychosocial dimensions: an analysis using structural equation modeling. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2014, 30(6):1-15 40. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA. Transtornos de humor em enfermarias de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. Rev Saúde Publ. 1995;29(1):355-363. 41. Pinto C, Pais-Ribeiro JL. Construção de uma Escala de Avaliação da Espiritualidade em Contextos de Saúde. Arq Med. 2007;21(2):47-53. 42. Sánchez-Lara K, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D, Rodríguez C, Laviano A, Motola-Kuba D, Arrieta O. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. Nutr J, 2010, 24(1):9-15.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Cronograma	CRONOGRAMA_NOVO_CASSIA.docx
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	_PROJETO_DOUTORADO_.pdf
Solicitação registrada pelo CEP	FRT_PARECER_APROVADO_.pdf
Cronograma	CRONOGRAMA_.pdf
Outros	TFD_Cassia_ASSINADO.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	_PROJETO_DOUTORADO_.pdf
Comprovante de Recepção	PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1735734.pdf
Cronograma	CRONOGRAMA_.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	_PROJETO_DOUTORADO_.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf
Orçamento	ORCAMENTO_.pdf
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1735734.pdf
Orçamento	_valor_.pdf
Outros	Resposta_pendencia_CEP_CASSIA_.docx
Outros	TFD_Cassia_ASSINADO.pdf
Declaração de Instituição e Infraestrutura	FRT_PARECER_APROVADO_.pdf
Solicitação registrada pelo CEP	FRT_PARECER_APROVADO_.pdf
Cronograma	CRONOGRAMA_.pdf
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_ASSINADA.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NOVO_.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO.docx
Outros	_Dissertacao_de_Mestrado_Cassia_Nbrega.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO.pdf
Orçamento	ORCAMENTO_.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_ASSINADA.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa:

Sim

Prazo: Até a publicação dos resultados