

FOTOBIMODULAÇÃO NA RADIODERMITE NO CÂNCER DE MAMA

Francine de Oliveira Fischer Sgrott

Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para obtenção do Título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto

São Paulo

2022

Fischer-Sgrott, Francine de Oliveira.

FOTBIOMODULAÇÃO NA RADIODERMITE NO CÂNCER DE MAMA. / Francine de Oliveira Fischer-Sgrott. São Paulo, 2022.

126f.

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

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto.

1. Câncer de Mama. , 2. Laser de Baixa Potência. , 3. Radiodermite

CDU 616

Francine de Oliveira Fischer Sgrott

Título: Fotobiomodulação no câncer de mama

Aprovado em: 19 / 09 / 2022

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto
Instituição: Fundação Antônio Prudente

Dra. Anke Bergmann
Instituição: INCA (Instituto Nacional do Cancer)

Dr. Gil Facina
Instituição: UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)

Dra. Mirella Dias
Instituição: UNISUL (Universidade do Sul de Santa Catarina)

Dra. Karoline Camargo Bragante
Instituição: UNISINOS (Universidade do Vale do Rio dos Sinos)

A vida é um reflexo da Natureza. Se deseja resultados positivos, é preciso preparar o solo para o plantio. Portanto, não tenha pressa, faça uma coisa de cada vez, os resultados aparecerão no tempo certo.

Oráculo das intenções, Regiane Cobra

Dedico e agradeço a Deus, por não me permitir desistir a cada manhã de ser uma pessoa e profissional melhor, ter objetivos e alcançar metas.

Dedico imensamente a minha família, aqui na figura de meus pais, Edeimar e Bernadete, pessoas íntegras e decididas a fazer de seus filhos pessoas justas e batalhadoras; a minha irmã Caroline, sempre ao meu lado; e ao meu irmão Luiz Gustavo (*in memoriam*), que me mostrou um outro lado da Oncologia e me fez querer propor alguma forma de alívio aos incômodos que o tratamento oncológico gera (“*LoveU mano, 4ever*”).

Dedico ao meu marido, Emerson Alexandre, que sempre foi uma base de estudos, dedicação e amor, sempre me calçou e apoiou meus desejos e sonhos, passando pela graduação, especializações, Mestrado e agora no Doutorado.

Dedico também este trabalho a três amigas e fisioterapeutas especiais em minha vida, Ana Beatriz Tonon Cherem, Cleima Bittelbrum e Fabiane Del’Antonio, amigas-irmãs e entusiastas. Obrigada por simplesmente tudo.

E por final, dedico todo este trabalho de 4 anos ao meu filho, Pedro Alexandre, que desde sempre viu seus pais estudarem e segue neste mesmo exemplo ... filho, agora a mamãe vai poder ficar mais com você e largar um pouco este computador, como um dia, num bilhete escrito por você, esta frase foi dita: “*Você vai mesmo pegar este computador? Quando vai entender que a vida não é apenas estudar e sim brincar com seu filho?*”. No fundo ele sabia que eu estava indo atrás de um grande sonho, que por agora se finda.

MUITO OBRIGADA!!!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI) que possibilitou a realização desta formação para minha vida profissional; a CORB Radioterapia, na pessoa do médico radioncologista Omar Sulivan Ruzza Filho e da enfermeira Pamela Cabral Finato Rech e suas equipes que prontamente abriram as portas da CORB para que eu pudesse realizar a coleta de dados.

Agradeço ao meu orientador, prof. Dr. Glauco Baiocchi Neto ter aceitado me orientar e ter sido sempre muito acolhedor, generoso e entusiasta desta proposta de pesquisa justamente quando pouco se falava do uso da Fotobiomodulação em câncer. As fisioterapeutas Dra. Anke Bergmann, Dra. Jaqueline Munaretto Timm Baiocchi, Dra. Juliana Lenzi, Dra. Karoline Camargo Bragante e a Dra. Mirella Dias por me apresentarem a Oncologia e a Fotobiomodulação, motivo de inspiração para esta tese.

Agradeço aos amigos, docentes e colaboradores do curso de Fisioterapia da UNIVALI e os amigos “de sala de aula” do Doutorado, pelo apoio incondicional a minha trajetória; aos alunos que sempre me instigaram a querer saber mais e mais e aos tantos pacientes que já foram assistidos por mim, nestes mais de 20 anos como Fisioterapeuta.

Agradeço aos meus familiares, tios e tias, primos e primas, avós, meus sogros, cunhados e cunhadas, sobrinhos e sobrinhas, tem um pouco de cada um de vocês aqui nesta conquista, desde sempre meu agradecimento.

Agradeço a banca avaliadora, desde a banca com apresentação da ideia de pesquisa até a banca final, pelas contribuições valiosíssimas, meu muito obrigada.

E sem dúvidas, agradecer imensamente às mulheres que aceitaram prontamente participar desta pesquisa, cedendo seu tempo para a coleta de dados, dividindo comigo suas angústias e comemorando cada etapa do tratamento finalizada.

MUITO OBRIGADA!!!!

RESUMO

Fischer-Sgrott FO. Fotobiomodulação na radiodermite no câncer de mama. [Tese de Doutorado] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

INTRODUÇÃO: A principal complicação da radioterapia no câncer de mama é a radiodermite, que pode levar a complicações crônicas e impactar diretamente na qualidade de vida. A Fotobiomodulação (FBM) tem sido descrita como um método adjuvante para prevenir alterações decorrentes dos processos inflamatórios na pele. **OBJETIVO:** Avaliar o impacto do FBM na redução da prevalência de radiodermite no câncer de mama. **MÉTODOS:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego que incluiu mulheres submetidas à cirurgia conservadora ou mastectomia e tratadas com Radioterapia 3D. As pacientes foram aleatoriamente designadas (1:1) para receber cuidados habituais com a pele ± FBM vermelho (660 nm) com energia de 3 Joules por ponto, em cima do plastrão mamário, por 10 minutos. O grupo controle teve o dispositivo FBM posicionado, mas não foi ligado. O grau de radiodermite foi avaliado às cegas por dois profissionais, a cada 5 dias do D5 ao D30 da radioterapia adjuvante. As regiões axilar, inframamária e supraclavicular foram excluídas do molde do dispositivo de FBM. **RESULTADOS:** 48 mulheres foram incluídas no estudo (26 mulheres no grupo FBM e 22 no grupo controle). A idade mediana foi de 51,5 anos e dose mediana de radiação total de 50,4Gy. As variáveis clínicas e patológicas não diferiram entre os grupos. No total, 16 (33,3%) casos apresentaram radiodermite no plastrão mamário e 42 (87,5%) fora da área do plastrão mamário. A radiodermite no plastrão mamário foi significativamente menor no grupo FBM em comparação ao grupo controle [11,5% vs. 59,1%; RR 0,046 (IC95% 0,005-0,40) p=0,005]. No entanto, não houve diferença nas taxas de radiodermite fora da área da mama (não envolvida com FBM) para o grupo FBM em comparação com o grupo controle [88,5% vs. 86,4%; RR 0,80 (IC95% 0,12-5,26) p=0,81]. Além disso, 2 (7,7%) casos no grupo FBM e 12 (54,5%) no grupo controle apresentaram radiodermite em regiões mamárias e não mamárias [RR 0,069 (IC 95%: 0,013-0,36); p=0,002]. **CONCLUSÃO:** Nossos resultados sugerem que FBM em mulheres com câncer de mama tratadas por radiação adjuvante reduz significativamente o risco de radiodermite.

Palavras-Chave: Câncer de Mama. Laser de Baixa Potência. Radiodermite.

ABSTRACT

Fischer-Sgrott FO. Photobiomodulation in radiodermatitis in breast câncer. [Tese de Doutorado] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

INTRODUCTION: The main radiotherapy complication in breast cancer is radiodermatitis, which can impair adequate treatment and have a direct impact on quality of life. Photobiomodulation (PBM) has been described as an adjunct method for skin recovery. **OBJECTIVE:** To evaluate the impact of PBM in reducing the prevalence of radiodermatitis in breast cancer. **METHODS:** A randomized double-blind controlled trial was carried out and included women who underwent conservative surgery or mastectomy and treated with 3D Radiotherapy. Patients were randomly assigned (1:1) to receive usual skin care \pm red PBM (660 nm) with energy of 3Joules, on te top of the operated breast, for 10minutes. The control group had the PBM device positioned but was not turned on. The degree of radiodermatitis were blindly evaluated by two professionals, every 5 days from D5 to D30 of adjuvant radiotherapy. Axillary, infra-mammary and supra-clavicular regions were excluded from the PBM device template. **RESULTS:** 48 women were included in the study (26 women in PBM group and 22 in control group). The median age was 51.5 years and median total radiation dose of 50.4Gy. The clinical and pathological variables did not differ between groups. Total of 16 (33.3%) cases had radiodermatitis in the breast plastron and 42 (87.5%) outside the breast plastron area. Radiodermatitis in the breast plastron was significantly lower in PBM group compared to control group [11,5% vs. 59,1%; HR 0,046 (IC95% 0,005-0,40) p=0,005]. However, there was no difference in radiodermatitis rates outside the breast area (not involved with PBM) for the PBM group compared to the control group [88,5% vs. 86,4%; HR 0,80 (IC95% 0,12-5,26) p=0,81]. Additionally, 2 (7.7%) cases in the PBM group and 12 (54.5%) in the control group had radiodermatitis in both breast and non-breast regions [HR 0.069 (95%CI: 0.013-0.36); p=0.002]. **CONCLUSION:** Our results suggests that PBM in women with breast cancer treated by adjuvant radiation significantly reduces the risk of radiodermatitis.

Key-world: Breast neoplasms. Low level laser therapy. Radiodermatitis.

LISTAS DE FIGURAS

- Figura 1** Imagens de radiodermite graus 0, 1 e 2, respectivamente, conforme a “*Radiation Therapy Oncology Group*” (RTOG) e “*European Organization for Research and Treatment of Cancer*” (EORTC) 20
- Figura 2** Imagens de radiodermite graus 3 e 4, respectivamente, conforme a “*Radiation Therapy Oncology Group*” (RTOG) e “*European Organization for Research and Treatment of Cancer*” (EORTC) 21
- Figura 3** Visualização da colocação da placa Cicatrillux (Cosmedical®) nos grupos Controle e Fotobiomodulação, respectivamente, conforme proposto de estudo *Photodermis* 45
- Figura 4** Equipamento de Fotobiomodulação Cicatrillux utilizado no estudo *Photodermis*, do fabricante Cosmedial® 50

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1	Dados de identificação das mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	55
Tabela 2	Estadiamento clínico e histopatológico do tumor das mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	57
Tabela 3	Tratamentos realizados pelas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	59
Tabela 4	Dados cirúrgicos das mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	60
Tabela 5	Doses de radioterapia em mama e áreas adjacentes recebidas pelas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	61
Tabela 6	Presença ou ausência de radiodermite no plastrão mamário avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	62
Tabela 7	Graus de radiodermite no plastrão mamário avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	62
Tabela 8	Graus de radiodermite no plastrão mamário agrupado avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	63

Tabela 9	Presença ou ausência de radiodermite fora da área da mama, avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	63
Tabela 10	Graus de radiodermite fora da área da mama avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	64
Tabela 11	Graus de radiodermite agrupado na mama avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	64
Tabela 12	Questionários de funcionalidade, “ <i>Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire</i> ” (DASH), de qualidade de vida, “ <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ” (EORTC QLQ-30) e “ <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire</i> ” (EORTC QLQ-BR23) e “ <i>Behavioral Risk Factor Surveillance System</i> ” (BRFSS) mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle	65

LISTA DE SIGLAS

AAOS	<i>“American Academy of Orthopaedic Surgeons”</i>
ADP	Adenosina Difostato
ATP	Adenosina Trifostato
BCTOS	<i>“Breast Cancer Treatment Outcome Scale”</i>
BRFSS	<i>“Behavioral Risk Factor Surveillance System”</i>
CA	Câncer
CCO	Citocromo C oxidase
CDI	Carcinoma Ductal Invasivo
COMSS	<i>“Council of Musculoskeletal Specialty Societies”</i>
COX	Cicloxygenase
Cu	Cobre
DASH	<i>“Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire”</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EORTC	<i>“European Organization for Research and Treatment of Cancer”</i>
EORTC QLQ-30	<i>“European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life”</i>
EORTC QLQ-BR23	<i>“European Organization for Research and Treatment of Cancer -Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire”</i>
ETO	Escala De Toxicidade Oral
EVA	Escala Visual Analógica
FACT-B	<i>“Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast”</i>
FBM	Fotobiomodulação

GaAs	Arsenieto de Gálio
HA	Hidróxido de Alumínio
HeNe	Hélio-Neon
IMC	Índice de Massa Corporal
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LASERS	<i>“Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”</i>
LED	<i>“Light-Emitting Diode”</i>
LLLT	<i>“Low-Level Light Therapy”</i>
MASCC	<i>“Multinational Association of Supportive Care in Cancer”</i>
MO	Mucosite Oral
NASA	<i>“National Aeronautics and Space Administration”</i>
NIR	Infra-vermelho próximo ou <i>Near Infra-red</i>
O2	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
ON	Óxido Nítrico
QV	Qualidade de Vida
RNA	Ácido Ribonucleico
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
RT	Radioterapia
RTOG	<i>“Radiation Therapy Oncology Group”</i>
RT/QT	Radioquimioterapia
RT-3D	Radioterapia Convencional
UV	Ultravioleta

UNIVALI	Universidade do Vale do Itajaí
WALT	Associação Mundial de Terapia de Fotobiomodulação
<i>WHOQOL GROUP</i>	<i>“World Health Organization Quality of Life Group”</i>
WHQ	<i>“Women’s Health Questionnaire”</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Incidência do câncer de mama no mundo e no Brasil	17
1.2	Radioterapia e radiodermite no câncer de mama	17
1.3	Fotobiomodulação no câncer de mama	25
1.4	Qualidade de vida em câncer de mama	40
1.5	Funcionalidade do membro superior	42
2	OBJETIVOS	43
2.1	Objetivo Geral	43
2.2	Objetivos Específicos	43
3	METODOLOGIA	44
3.1	Delineamento do estudo	44
3.2	População e local de estudo	44
3.3	Randomização	45
3.4	Grupos de intervenção	45
3.5	Cegamento	47
3.6	Coleta dos dados	47
3.7	Desfechos	51
3.7.1	Principal	51
3.7.2	Secundários	51
3.8	Variáveis descritivas e de controle	51
3.9	Cálculo do tamanho amostral	53
3.10	Análise estatística	53
3.11	Aspectos éticos	54
4.	RESULTADOS	55
5.	DISCUSSÃO	66

6.	CONCLUSÃO	84
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

ANEXOS

Anexo 1 Questionário adaptado de “*Behavioral Risk Factor Surveillance System*” (BRFSS)

Anexo 2 “*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire*” (DASH)

Anexo 3 “*European Organization for Research and Treatment of Câncer*” (EORTC QLQ-30)

Anexo 4 “*European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire*” (EORTC QLQ-BR23)

Anexo 5 Autorização para uso dos questionários EORTC

Anexo 6 “*Radiation Therapy Oncology Group*” (RTOG)

Anexo 7 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 8 *Clinical Trials*

APÊNDICE

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice 2 Termo de autorização de uso de imagem

Apêndice 3 Questionário Clínico E Sociodemográfico

Apêndice 4 Fluxograma Do Estudo (CONSORT*)

1 INTRODUÇÃO

1.1 INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE MAMA NO MUNDO E NO BRASIL

De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde) em 2011, os casos de câncer causaram mais óbitos que os acidentes vasculares cerebrais e as doenças coronarianas (FERLAY et al., 2013) e, neste mesmo ano, a incidência do câncer de mama no mundo ocupava a segunda posição (FERLAY et al., 2013, ROBIJNS et al., 2016; GONZAGA, 2017), com 1,7 milhões de novos casos (11,9%).

Atualmente, Costa et al. (2018) advertem que o câncer de mama tornou-se o mais frequentemente diagnosticado no mundo, com aproximadamente 1,7 milhão de mulheres e também a maior causa de óbito por câncer, em torno de 521.900 mortes.

Em 2018, o câncer de mama era o segundo tipo de câncer mais comum em todo o mundo, o mais comum entre as mulheres no Brasil (FERLAY et al., 2013; VITAL, CAMPOS, 2017; GONZAGA, 2017) e era o responsável por aproximadamente 25% dos novos casos de câncer a cada ano (GONZAGA, 2017). Entretanto, segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2019), para o triênio 2020-2022, estimam-se 66.280 novos casos de câncer de mama, a cada ano do triênio, tornando-se o mais incidente em todo o planeta.

Ainda segundo o INCA, este valor gera um risco estimado de 61,61 novos casos a cada 100.000 mulheres. Logo, descartando os casos de câncer de pele não-melanoma, o câncer de mama passou a ocupar a primeira posição em todas as regiões do Brasil.

Quando se observa o risco estimado por região, o INCA (2019, p.34) cita “81,06 por 100 mil na Região Sudeste; de 71,16 por 100 mil na Região Sul; de 45,24 por 100 mil na Região Centro-Oeste; de 44,29 por 100 mil na Região Nordeste; e de 21,34 por 100 mil na Região Norte”.

1.2. RADIOTERAPIA E RADIODERMITE NO CÂNCER DE MAMA

Para Vieira et al. (2016), as formas de tratamento para o câncer de mama mudaram radicalmente nos últimos anos já que ocorreu um aumento de possibilidades do tratamento conservador e conseqüentemente, nas taxas de sobrevida. Robijns et al. (2016) destacam que as opções atuais de tratamento do câncer de mama incluem cirurgia, quimioterapia, radioterapia

e/ou terapias sistêmicas adjuvantes e Vieira et al. (2016) elencam que o tratamento conservador é seguro desde que associado a radioterapia.

Vieira et al. (2016) destacam que o prognóstico do câncer de mama é considerado bom, com uma taxa de sobrevida de 73% e 57% nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente e de 89% particularmente nos EUA após 5 anos de tratamento. Os mesmos autores ainda citam que o tratamento é seguro, desde que associado a radioterapia. Siegel et al. (2012) destacam que cerca de 57% das mulheres diagnosticadas em estadios precoces e 13% tardiamente serão submetidas a tratamento conservador seguido de radioterapia.

Bray et al. (2018) e Robijns et al. (2020), destacam que a radioterapia utiliza a radiação ionizante com o intuito de induzir o maior dano possível à região tumoral e afetar, o mínimo possível, o tecido normal, sendo uma forma de tratamento loco-regional. Estes elencam que mesmo com as melhorias contínuas da forma de aplicação desta radiação, os efeitos colaterais nas pessoas que necessitam desta forma de tratamento, podem colocar em risco a continuidade terapêutica, sem falar no decréscimo da qualidade de vida. Robijns et al. (2019) e Robijns et al. (2020), destacam que a radioterapia isolada ou em combinação com outras formas de tratamento, seja quimioterapia, terapia hormonal, imunoterapia ou cirurgia, é preconizado em até 50% das pessoas diagnosticadas com câncer de mama.

A exposição contínua à radiação ionizante na pele, mesmo ela tendo uma alta taxa de proliferação e renovação celular, favorece a uma reação inflamatória, por lesão das células basais da epiderme, das células endoteliais e dos componentes vasculares. Danos estes que levam à perda das propriedades de auto-renovação da pele (BENSADOUN e NAIR, 2015; SINGH et al. 2016; SEIT´E et al. 2017; BENSADOUN, 2018; AGUIAR et al. 2021).

Uma destas complicações, conforme citam Bray et al. (2018) e Robijns et al. (2020), bastante frequente e devastadora, é a radiodermite, definida como uma reação inflamatória da pele, no local onde a radioterapia está sendo aplicada. Por ser um dos efeitos adversos frequente e por ser até mesmo incapacitante, todo esforço deve ser feito para reduzir sua incidência e gravidade, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e otimizar os cuidados de suporte (KOLE, KOLE, MORAN, 2017). Spalek (2016); Singh et al. (2016); Robijns et al. (2016); Seit´e et al. (2017); Aguiar et al. (2021) citam que a radiodermite é uma das reações adversas mais comumente citadas em decorrência da exposição à radiação ionizante e para Robijns et al. (2019) ela se desenvolve dentro de 2 a 4 semanas após a primeira sessão de radioterapia.

Fortunato et al. (2015) concordam que a conservação da mama é hoje o tratamento local padrão para a doença nos estadios iniciais e a escolha terapêutica vai depender das características anatomopatológicas, das condições físicas, da idade, do estadios clínico do câncer

além do desejo desta mulher. Entretanto, os mesmos autores destacam que esta conservação da mama fundamenta-se na retirada do tumor cirurgicamente, no manejo da axila e deve ser seguida da radioterapia. Além disso, a radioterapia deve ser indicada independente do tipo histológico, da idade, da necessidade ou não desta mulher fazer quimioterapia, hormonioterapia ou mesmo na vigência de um anatomopatológico com margens cirúrgicas livres da neoplasia.

Para Vieira et al. (2016, p.127), “cerca de 57% das pessoas diagnosticadas em estadios precoce e 13% no tardio serão submetidas a tratamento conservador e receberão radioterapia”. Estes mesmos autores ainda destacam que essa forma de tratamento é parte integrante e indispensável na resolução dos casos de câncer de mama, sendo utilizada em todas as mulheres que realizaram quadrantectomia, para algumas que foram submetidas a mastectomia e também para aquelas com alto risco de recorrência locorregional.

Vieira et al. (2016) também evidenciam que, na mama, as deformidades decorrentes do tratamento conservador, as dores mamárias e a radiodermite são sequelas locorregionais relacionadas ao tratamento e como tal devem ser devidamente prevenidas e tratadas. Finalizam comentando que a radioterapia piora os resultados cirúrgicos e estéticos, já que podem gerar alterações crônicas no tecido mamário e estes podem acentuar-se com o passar dos anos.

Costa et al. (2014), Censabella et al. (2016), Robijns et al. (2016) destacam que entre 90 a 95% dos pacientes com câncer de mama tratados com radioterapia externa experimentam algum grau de reação cutânea ou radiodermite, como efeito secundário agudo ou tardio.

Costa et al. (2012) afirmam que 10% a 30% das pessoas em radioterapia necessitam interromper temporariamente o tratamento por conta da radiodermite. Já Censabella et al. (2016) elencam que a radiodermite aguda pode manifestar-se até dentro de 90 dias após o tratamento, geralmente 2 ou 3 semanas após o início da radioterapia e desaparecer no prazo de até um mês após a conclusão da terapia.

Os fatores de risco conhecidos para a radiodermite incluem a dose total de radiação, o esquema de fracionamento, o tipo de equipamento utilizado, o volume de tecido mamário irradiado, a radiosensibilidade dos tecidos envolvidos, combinação com outras terapias, como a quimioterapia (COSTA et al., 2014; CENSABELLA et al., 2016; ROBIJNS et al., 2016).

Referencia-se também que os fatores relacionados ao paciente como tamanho maior da mama, Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, dobras cutâneas sobrepostas, sensibilidade da região da pele exposta, hábitos como o tabagismo, doenças crônicas (como o diabetes *mellitus*), condições preexistentes da pele (como a psoríase), susceptibilidade individual e tratamento antineoplásico concomitante também podem interferir nas reações cutâneas afetando o processo de cicatrização (COSTA et al., 2014; ROBIJNS et al., 2016).

A lesão inflamatória da pele, a radiodermite, pode ocorrer em vários graus, de acordo com o “*Radiation Therapy Oncology Group*” (RTOG) e “*European Organization for Research and Treatment of Cancer*” (EORTC), em grau 0 quando não apresenta reação alguma na pele irradiada; grau 1 quando observa-se um leve eritema, epilação e descamação seca; grau 2 um eritema doloroso, descamação úmida, moderado edema; grau 3 tem-se a descamação úmida, confluyente, com edema importante e finalmente o grau 4 onde ulceração, hemorragia e até necrose podem ser diagnosticados (VIEIRA et al., 2016; ROBIJNS et al., 2016; GOSSELIN et al., 2020).

Vieira et al. (2016) descrevem que esta escala avalia e gradua as alterações de pele e do tecido subcutâneo. Robijns et al. (2018) citam que a descamação úmida, nos graus 2 e 3, surgem em até 30% das pessoas durante a radioterapia.

Nas figuras abaixo pode-se observar os graus de radiodermite definidos pela RTOG. Na Figura 1, observa-se os graus de radiodermite graus 0, 1 e 2 cujas imagens foram obtidas durante a coleta de dados da presente pesquisa e na Figura 2 os graus 3 e 4 de radiodermite cujas imagens foram gentilmente cedidas pela dra. Jaqueline Munaretto Timm Baiocchi.

Figura 1: Imagens de radiodermite graus 0, 1 e 2, respectivamente, conforme a “*Radiation Therapy Oncology Group*” (RTOG) e “*European Organization for Research and Treatment of Cancer*” (EORTC).



Fonte: Imagens obtidas durante a coleta de dados, arquivo pessoal da pesquisadora.

Figura 2: Imagens de radiodermite graus 3 e 4, respectivamente, conforme a “*Radiation Therapy Oncology Group*” (RTOG) e “*European Organization for Research and Treatment of Cancer*” (EORTC).



Fonte: Imagens gentilmente cedidas pela dra. Jaqueline Munaretto Timm Baiocchi.

No entanto, existem algumas controvérsias sobre quais fatores realmente determinam o risco individual de desenvolver reações cutâneas graves. Sabe-se que a radiodermite pode ser angustiante e/ou dolorosa para o paciente, o que pode afetar sua qualidade de vida geral.

Assim, o gerenciamento de radiodermite representa um grande desafio clínico para os departamentos de radioterapia, mas até à data, não existe uma abordagem padrão-ouro (CENSABELLA et al., 2016).

Hegedus, Mathew, Schwartz (2017) e Robijns, Laubach (2018) descrevem que os sinais da radiodermite recorrem com prurido, dor, sensação de queimação na pele irradiada o que resulta em desconforto, de graus variados, que reduzem as funções diárias como o cuidado de si, afazeres domésticos e laborais, além de afetarem negativamente a qualidade de vida.

Por radiodermite aguda, entende-se aquela que ocorre nos primeiros 90 dias após a radioterapia e geralmente inicia após a aplicação de uma dose moderadamente alta ter sido aplicada à pele, como por exemplo 35 a 40 Gy aplicados 2 Gy por fração/dia.

Tanto para Morgan (2014) como para Singh et al. (2016), a radiação ionizante causa uma reação aguda podendo provocar alterações na pigmentação da pele, interrupção do crescimento piloso e danos à derme mais profunda e poupando a derme mais superficial. Estes danos à derme geram a interrupção do crescimento normal da pele o que resulta, inicialmente, no eritema por dilatação dos vasos dérmicos e liberação de histamina.

Robijns et al. (2020) discorrem sobre o entendimento de como a radiodermite ocorre, sendo complexa e envolve algumas etapas críticas. Com o início da reação inflamatória da pele, as células imunitárias, tanto circulantes como no local da irradiação, mediadas por citocinas e quimioquinas, produzidas localmente, são destinadas a área lesionada. Ocorre nesta área, o

aumento da permeabilidade vascular e uma vasodilatação gerados pelo dano nos vasos circulantes locais gerando uma reação eritematosa local nesta área.

Tanto Morgan (2014), Glover, Harmer (2014), Trueman, Taylor (2014) como Singh et al. (2016) citam que paralelamente a esta reação inflamatória, as altas doses de radioterapia também danificam o DNA da camada basal da epiderme gerando uma ruptura da mitose impedindo a auto renovação celular local. Instantaneamente, a epiderme tenta reparar este dano, aumentando a proliferação das células-tronco e, se esta ação for mais veloz que a descamação das células antigas, surge a descamação seca, levando a pele a um aspecto espesso e escamoso. Mas, se a reserva de células-tronco estiver esgotada, o reparo torna-se impossível gerando a descamação úmida.

Ryan (2012) cita que a descamação úmida pode ser vista após mais dias de radioterapia, já que a sobreposição de doses vai gerar a incapacidade da camada basal de se recuperar e neste momento o exsudato é liberado gerando a umidade da pele. Estes graus variados de dano, comprometeram a integridade física da pele e sua função imunológica, podendo ocorrer um risco maior de infecção.

Para Vano-Galvan et al. (2013); Glover, Harmer (2014); Hu et al. (2014), a patogênese da radiodermite envolve a lesão direta causada pela própria radiação combinada a uma resposta inflamatória subsequente, tanto na epiderme, como na derme e na região vascular diretamente afetada. A dose inicial da radioterapia produz dano tecidual por produção de elétrons secundários e espécies reativas de oxigênio (ROS) que atacam a membrana celular e o DNA diretamente no local irradiado e cada nova sessão de radioterapia recruta mais células inflamatórias, gerando mais dano tecidual.

Chan et al. (2014); Morgan, (2014); Singh et al. (2016) chamam de fatores intrínsecos aqueles advindos do próprio paciente e fatores extrínsecos os que são diretamente ligados ao tratamento.

Para Singh et al. (2016) como fatores intrínsecos, aqueles advindos do próprio paciente, relacionam-se à idade, sexo, tabagismo, estado nutricional deficiente, IMC elevado, volume da mama, excesso de dobras cutâneas a serem irradiadas, etnia, doenças pré-existentes, estado hormonal, exposição a raios ultravioletas, local do tumor e fatores genéticos.

Já para os fatores extrínsecos, ou seja, os relacionados ao tratamento, McQuestion (2011), Ryan (2012), Dendaas (2012), Radvansky, Pace, Siddiqui (2013), Hindley et al. (2014), Chan et al. (2014) citam a dose total de radiação, o esquema de fracionamento de doses, o tipo de feixe externo empregado, os rádios sensibilizadores, emprego concomitante de quimioterapia, local de tratamento, volume e área de tecido irradiado.

Amber, Shiman, Badiavas (2013) destacam que os danos ao endotélio vascular induzirão o tecido a hipóxia e regulam positivamente fatores de crescimento (TGF- β) que é uma citocina que desempenha um papel na mediação da fibrose radioinduzida. Tanto a hipóxia quanto a fibrose resultam na geração das espécies reativas de oxigênio (ROS) que causam danos importantes às estruturas celulares e promovem a produção das citocinas pro-inflamatórias na pele e, durante toda a radioterapia, a produção de ROS aumentará substancialmente, o que sobrecarregará o sistema antioxidante protetor.

Ryan (2012); Kim et al. (2013); Amber, Shiman, Badiavas (2014) destacam que o mecanismo inflamatório rádio-induzido ainda não está completamente elucidado. O que se sabe, segundo estes autores, é que os queratinócitos, os fibroblastos e as células endoteliais estimulam as células imunitárias epidérmicas, dérmicas e as circulatórias que resultarão em uma cascata de citocinas e quimiocinas como Interleucina (IL-1^a, IL-1b, IL-6, IL-8), fator de necrose tumoral (TNF-a), ligante de quimiocina (CXCL-10 e CCL2) resultando em fibrose da pele, produção de metaloproteases que degradarão tanto os componentes da derme quanto a camada basal das células agindo também nas células endoteliais vasculares para regular positivamente as moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e as moléculas de adesão vascular (VCAM-1 e E-selectina). Ambas moléculas de adesão são importantes facilitando a migração transendotelial de células imunes da circulação para a pele irradiada, caracterizando a lesão cutânea como radioinduzida.

Para Meyer et al. (2012) e De Langhe et al. (2014), as lesões agudas não são preditoras da presença das lesões crônicas e variam de eritema leve à descamação seca e eventualmente descamação úmida. Estas lesões agudas começam com eritema, edema e alterações na pigmentação da pele e geralmente vem acompanhados de relatos de aumento da sensibilidade na pele. Com as doses mais altas de radioterapia, a paciente pode desenvolver descamação seca seguido de prurido e descamação da pele. E, com o aumento adicional na dose de radiação ionizante, pode ocorrer a descamação úmida. O plastrão irradiado parecerá então úmido, sensível ao toque, avermelhado e acompanhado por exsudato seroso leve, denso ou com crostas.

De Langhe et al. (2014) avaliaram mulheres após IMRT (Radioterapia de Intensidade Modulada) por câncer de mama e descreveram que o tamanho do sutiã, IMC alto e tabagismo durante a radioterapia foram apontados como fator de risco para a radiodermite. Já o uso do Trastuzumabe parece ser um fator protetor conforme Meyer et al. (2012) e De Langhe et al. (2014).

Para Wong et al. (2013), a radiodermite aguda é o efeito colateral que mais ocorre relacionado à radioterapia, sendo a prevenção e o manejo recomendado pela MASCC (“*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*”) o uso de medidas de higiene diária e aplicação de esteroides tópicos.

Mesmo já existindo diretrizes que orientam os cuidados com a pele para prevenir os danos da radiação, ainda não existe consenso sobre as abordagens mais eficazes para a prevenção da radiodermite (BENSADOUN e NAIR, 2015; SEIT’E et al., 2017; BENSADOUN, 2018; WEI et al., 2019; AGUIAR et al., 2021), bem como não existem evidências suficientes para prescrição de fármacos eficazes (FERREIRA et al., 2017; AGUIAR et al., 2021).

Salvo et al. (2010), Glover, Harmer (2014), Rosenthal, Israilevich, Moy (2019) refutam que o uso de produtos dermatológicos para cuidado com a pele, tanto para prevenção como tratamento da radiodermite são limitadas e a maioria das intervenções para amenizar as reações cutâneas são baseadas em estudos de baixa evidência científica, o que deixa as pacientes confusas e com informações conflitantes.

Normalmente, para Glover, Harmer (2014), Rosenthal, Israilevich, Moy (2019) o manejo para esta condição inicia com medidas preventivas de autocuidado e uso de corticosteroides tópicos profiláticos. Dentre as medidas de autocuidado inclui-se a prática de higiene diária com orientações de higiene, uso de sabonetes e de desodorantes próprios, uso de roupas folgadas sobre a área irradiada, medidas dietéticas como evitar álcool e tabaco e a hidratação adequada do local.

Salvo et al. (2010); McQuestion (2011); Wong et al. (2013), Singh et al. (2016) descrevem que o uso do sabonete neutro e de desodorante já é aceito, pois impedir que a paciente realize práticas de higiene socialmente esperadas pode causar desconforto e isolamento social sem nenhum benefício comprovado. Além dessas medidas, há poucas evidências, até este momento, que suportem qualquer outra intervenção clínica específica.

Singh et al. (2016), destacam que a IMRT demonstrou reduzir às toxicidades na pele e o uso de esteróides e sulfadiazina de prata favorecem o tratamento profilático dos danos radio-induzidos. Os esteróides reduziram o prurido, o desconforto e a ardência quando comparados com grupo placebo. Já os que usam sulfadiazina de prata tiveram radiodermite em menor grau. É importante referenciar que não existe evidência suficiente para justificar o uso de outros agentes na profilaxia da radiodermite como o ácido hialurônico e a Aloe vera, conforme citam os autores.

Três estudos, Freedman et al. (2006), Pignol et al. (2008) e Freedman et al. (2009), demonstraram que tanto a incidência, como o estágio, a gravidade e a duração de radiodermite são menores em pacientes que receberam IMRT quando comparados à radioterapia convencional. Ambos autores citam que com a IMRT ocorre uma distribuição mais adequada da dose quando comparada à radioterapia convencional, o que pode justificar os danos menores a pele.

Para Wong et al. (2013), a MASCC recomenda e estimula a orientação da higiene diária da pele que está sendo irradiada e a aplicação de esteróides tópicos por conta das evidências disponíveis.

Robijns, Laubach (2018), Rosenthal, Israilevich, Moy (2019) e Robijns et al. (2020) destacam que ainda não existe um consenso sobre as evidências no manejo adequado da radiodermite, mas que muitos ensaios clínicos estão sendo publicados com este intuito e por conta disto, cada serviço de radioterapia acaba instituindo seu próprio protocolo de produtos e orientações quanto à prevenção desta condição, com base na experiência prática.

Wong et al. (2013) refletem que ainda existem dados insuficientes para apoiar estratégias resolutivas para a gestão e tratamento da radiodermite. Mas, para Robijns et al. (2018) e Bensadoun et al. (2022), já existem evidências crescentes sobre os benefícios da Fotobiomodulação na prevenção e tratamento da radiodermite.

1.3 FOTOBIMODULAÇÃO NO CÂNCER DE MAMA

Mester, Mester (2017) relatam que o médico Endre Mester (1903-1984) é conhecido como “Pai da Fotobiomodulação” pois descobriu os efeitos biológicos do uso dos LASERS de baixa potência há 5 décadas e publicou suas descobertas em 1967.

Hamblin, Demidova (2006) citam a pesquisa descrita por Mester, Szende, Gartner, publicada na língua alemã em 1968, descreveram que em 1967, após a invenção do primeiro LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, ou seja, amplificação de luz por emissão estimulada de radiação), o pesquisador Endre Mester, da Universidade de Semmelweis (Budapeste-Hungria), estava pesquisando a possibilidade da formação de tumores com o uso da radiação LASER. Resumidamente, os autores raspam os pelos dorsais de um grupo de ratos e aplicaram LASER de Rubi (694 nm) de baixa potência em um dos grupos. Para surpresa dos pesquisadores, o câncer não proliferou neste grupo e eles observaram uma rapidez no crescimento dos pelos no grupo tratado, sendo esta a primeira demonstração de bioestimulação gerada pelo LASER. Desde este momento, as fontes de luz coerentes, como os

LASER, e não coerentes que são os diodos emissores de luz ou LEDs, passaram a ser usados na prática clínica.

Já Cotler (2015) e Klausner et al. (2022), relatam que a Fotobiomodulação (FBM) foi desenvolvida nos EUA, pela NASA (“*National Aeronautics and Space Administration*”) quando eles testavam raios LASER de baixa intensidade na tentativa de acelerar a regeneração muscular de astronautas.

De fato, o uso da luz como forma terapêutica é bastante antiga. Os egípcios já usavam a terapia solar e a terapia UV (Ultravioleta) que gerou a Nils Finsen o prêmio Nobel em 1904 (ROELANDTS, 2002; HAMBLIN, DEMIDOVA, 2006), divulgando e proporcionando o uso dos LASERS e LED atualmente. Hoje não se tem mais dúvida dos efeitos biológicos causados pela Fotobiomodulação, o que se busca é um maior entendimento de como esta energia funciona nos níveis celulares e no organismo e quais parâmetros seriam ideais para os diferentes usos dessas fontes luminosas.

Zecha et al. (2016a), Zecha et al. (2016b), Zadik et al. (2019) destacam que o uso da FBM teve sua utilização recomendada na 12^a. Conferência da Associação Mundial de Terapia de Fotobiomodulação (WALT), em 2018, com relação as indicações e modalidade para manejo das toxicidades geradas pelo tratamento oncológico.

Para Heiskanen, Hamblin (2018), desde as primeiras descobertas na década de 1960, os dispositivos a LASER têm sido os mais estudados dentro da FBM. Estes dispositivos tem como vantagens as ondas eletromagnéticas monocromáticas, com feixes colimados e coerentes e com possibilidade de densidade de alta potência. Entretanto, nos últimos anos, com o desenvolvimento dos diodos emissores de luz, os LEDs, estes tornaram-se cada vez mais estudados e hoje, são muito comuns na prática clínica. As vantagens mais evidenciadas com o uso dos LEDs são o baixo custo quando comprados aos LASERS, a facilidade de mobilidade já que eles são menores e mais leves, além da segurança com o uso e a possibilidade de tratar uma grande área de uma única vez.

Para Robijns et al. (2020) a aplicações da luz como forma terapêutica para o gerenciamento de adversidades causadas pelas diferentes terapias para o combate ao câncer tem aumentado consideravelmente nas últimas cinco décadas sendo o tratamento da mucosite oral o mais conhecido, estudado e difundido.

Na Fotobiomodulação, de acordo com Roelandts (2002), a questão não é mais se a luz tem efeitos biológicos, pois isto já está posto e postulado, mas sim, entender como a energia de LASERS e LEDs trabalham nos níveis celulares e do organismo como um todo e quais são os parâmetros ótimos de irradiação para os diferentes usos dessas fontes de luz.

O uso da FBM, para Hamblin, Demidova (2006) pode ser realizada por fisioterapeutas para tratar dores musculoesqueléticas agudas e crônicas, por dentistas para tratar tecidos orais inflamados e ulcerações, por dermatologistas para tratar edemas, úlceras que não cicatrizam, queimaduras e dermatites, por ortopedistas para aliviar a dor e tratar inflamações crônicas e doenças autoimunes, e por outros especialistas, além de clínicos gerais. Também pode ser de uso na medicina veterinária e em clínicas de medicina esportiva e reabilitação para reduzir o edema e hematoma, aliviar a dor, melhorar a mobilidade e tratar lesões agudas de tecidos moles. Além disso, LASERS e LEDs podem ser aplicados diretamente em feridas e nos locais de lesões ou em vários pontos do corpo como no caso dos pontos de acupuntura e nos pontos de gatilho musculares.

A plausibilidade biológica para o uso da FBM, segundo Klausner et al. (2022), é a transferência da energia do fóton, seja no espectro vermelho ou infravermelho, para dentro da célula e desta forma, alterar positivamente o metabolismo celular.

Sutherland (2002), Cavalcanti et al. (2011) e Hamblin, Liebert (2022) destacam que a primeira lei da Fotobiologia postula que, para a luz visível de baixa potência ter qualquer efeito em um sistema biológico vivo, os fótons devem ser absorvidos pelas bandas de absorção pertencentes a alguma molécula, que age como um cromóforo ou fotorreceptor. Para Sutherland (2002), um cromóforo é uma molécula ou parte dela na qual a diferença de energia entre os elétrons em dois orbitais moleculares diferentes coincide com a energia do fóton dentro do espectro visível. Um modo de encontrar esse cromóforo específico é realizar o espectro de ação que é a taxa de atividade fisiológica plotada em relação ao comprimento de onda da luz, mostrando, dessa forma, quais comprimentos de onda são mais efetivos em uma reação química específica. Karu (1989) sugeriu que o mecanismo da FBM em nível celular é baseado na absorção da radiação monocromática visível do vermelho e no infravermelho próximo por componentes da cadeia respiratória celular.

A Fotobiomodulação (FBM) proporciona a absorção, tanto da luz vermelha quanto infravermelha, pelos cromóforos dentro das mitocôndrias gerando um aumento da transferência de elétrons na cadeia respiratória, elevando a produção de ADP (Adenosina Difostato), das espécies reativas de oxigênio (ROS) e de óxido nítrico (ON) envolvidos no processo de reparo tecidual (HUANG, et al.; 2011; COURTOIS et al., 2021). Para Huang et al. (2011), Courtois et al. (2021) além de Fekrazad, Chiniforush (2014), o uso da FBM afeta todos os estágios de reparo e regeneração do tecido, além de prevenir fibrose, redução do processo algico e morte tecidual.

Chung et al. (2012) elencam que o alvo da FBM é a mitocôndria e quando a luz no espectro do vermelho e infravermelho atinge esta estrutura, ela ativa diretamente do Citocromo C oxidase (CCO) que vai aumentar diretamente a produção de Adenosina Trifosfato (ATP) gerando energia para a célula e ON, um potente vasodilatador que aumenta a perfusão tecidual com sangue ricamente oxigenado e também dilatando e deixando os vasos linfáticos menos porosos. Frigo et al. (2010) citam que a FBM induz também ao aumento da produção de pró-colágeno e fatores de crescimento, tanto endoteliais vasculares como de fibroblastos.

Simões et al. (2022) citam que os avanços no entendimento dos mecanismos de ação da Fotobiomodulação, em nível celular e molecular, justificaram seu uso de forma científica e, embora as vias de sinalização celular responsáveis pela ação anti-inflamatória ainda não sejam totalmente compreendidas, sugere-se que mecanismos locais e sistêmicos estejam relacionados ao processo de reparo tecidual. Além disso, para Hamblin (2017), já está bem estabelecido que ocorre redução do edema e diminuição dos marcadores de estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias com o uso da Fotobiomodulação.

O LASER (“*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*”) é uma radiação eletrofotomagnética a partir da amplificação de luz por emissão estimulada de radiação, produzido numa cavidade ressonante óptica a partir de um meio ativo e uma fonte de excitação (LIMA et al., 2014) e tem sido usado para estimular respostas celulares, tais como proliferação e diferenciação celular através de várias vias de sinalização celular (SILVA et al., 2016).

Fife et al. (2010) citam que o uso da FBM por LED pode ser proposta como uma forma de reduzir os danos causados pela radioterapia, tanto para melhorar esteticamente a pele como para eliminar as possíveis interrupções ao tratamento que por ventura podem ocorrer por conta da instalação da radiodermite aguda, especialmente nas formas mais graves.

Didaticamente classificam-se as fototerapias em dois níveis: alta potência que é o laser para cirurgia, ou ablativo; e as baixas potência onde se apresentam o LASER e o LED, segundo Cavalcanti et al. (2011) ou seja, a Fotobiomodulação.

Ainda Cavalcanti et al. (2011) relatam que o LASER a alta potência, por ser ablativo é somente utilizado por médicos, cirurgiões dentistas e médicos veterinários. Já a FBM não produz nenhum efeito térmico considerável (SPERANDIO et al., 2013) e tem suas reações basicamente na Fotobiomodulação celular. Para esta terapêutica, tanto o aplicador quanto o paciente devem ter seus olhos protegidos já que o laser pode incidir nas pupilas sem que ocorra a contração delas anteriormente a incidência da luz, podendo gerar dificuldade visual (SPERANDIO et al., 2013).

Para Hamblin, Demidova (2006), a antiga denominação “*Low-Level Light Therapy*” (LLLT) tão ainda mencionada, pode ser encontrada sob outras denominações como “*Cold Laser*” ou Laser Frio, “*Soft Laser*”, Bioestimulação ou, mais adequado atualmente, Fotobiomodulação (FBM).

A terapia de luz de baixa potência ou *Low Level Light Therapy* (LLLT), hoje chamada de Fotobiomodulação, ganhou seu lugar em medicina geral por já mais de 40 anos. É uma opção de tratamento não invasiva usada para estimular a cicatrização de feridas e reduzir a inflamação, edema e dor. Pode ser aplicado em uma variedade de áreas da saúde, desde Dermatologia, Fisioterapia, Neurologia e Odontologia. O uso de fotobiomodulação em uma configuração oncológica tornou-se um objeto de estudo interessante nos últimos anos. Embora existam diferentes possibilidades para o uso de fotobiomodulação no atendimento de pacientes com câncer de mama, muitos profissionais ainda não estão familiarizados com esta terapia (ROBIJNS et al., 2016).

Karu (2002) destaca que os aparelhos de FBM produzem um fenômeno fotobiológico logo, a coerência da luz não se faz necessária, e isto justifica o uso tanto dos LASERS como os aparelhos de LED. Além disso, os fotoceptores primários são componentes da cadeia respiratória e este fato explica a universalidade dos efeitos gerados pela FBM, seja com aparelhos de LASERS como os de LED.

Heiskanen, Hamblin (2018) destacam que os aparelhos de FBM com LASER tornaram-se dispositivos de alto custo e, desde a década de 1980, novas formas de aplicar a luz foram necessárias, como as fontes de luz não coerentes, os LEDs.

Luz, Lima (2011) descrevem que Fotobiomodulação refere-se à produção de um raio de radiação luminosa, caracterizado por monocromaticidade, coerência e colimação. Este recurso é usado na fisioterapia por ter efeito anti-inflamatório, analgésico e regenerativo, já que pode inibir a síntese de prostaglandina, promover a neo-angiogênese, normalizar a membrana celular, regenerar as fibras nervosas danificadas e vasos linfáticos além de acelerar o processo de cicatrização.

A Fotobiomodulação é a aplicação de luz fria em lesões para promover a regeneração de tecidos, sendo esta uma modalidade de tratamento não-invasiva, a-térmica, baseada no efeito da luz em sistemas biológicos que conduz à ativação da cicatrização epitelial através da modulação de vários processos metabólicos por meio de reações fotoquímicas (CENSABELLA et al., 2016; ROBIJNS et al., 2016).

A dispersão da energia do LASER é inversamente proporcional ao comprimento de onda logo, conforme citam Cavalcanti et al. (2011), quanto maior o comprimento de onda, mais

profunda é a penetração da FBM. Comprimentos de onda entre 300 e 400 nm dispersam mais e penetram menos, enquanto comprimentos de onda entre 1.000 e 1.200 nm dispersam menos e penetram mais.

Lima et al. (2014) citam que em pessoas que tiveram câncer, o LASER tem sido indicado e usado para o tratamento da mucosite induzida por quimioterapia e radioterapia (LAWENDA, MONDRY, JOHNSTONE, 2009; SPERANDIO et al., 2013) e também de tromboflebitas superficiais (HWANG, CHUNG, KIM, 2015), já que a fotobiomodulação estimula a circulação sanguínea, auxilia na expansão dos vasos sanguíneos, tem ação inflamatória e de cicatrização e também pode ser usado no alívio da dor.

Mais recentemente alguns pesquisadores (CARATI et al., 2003; KAVIANI et al., 2006; MOSELEY, CARATI, PILLER, 2007; MAYA, OLIVIA, DIBYA, 2008; KOZANOGLU et al., 2009; LAU, CHEING, 2009, LAWENDA, MONDRY, JOHNSTONE, 2009) demonstraram o uso do Fotobiomodulação para tratamento dos linfedemas de membros superiores advindos após a Mastectomia, tendo como ações principais a estimulação da linfoangiogênese, a melhora da motilidade dos capilares, pré-coletores e coletores linfáticos, além de estimular os macrófagos e o sistema imunológicos bem como a redução das fibroses geradas pelo acúmulo de proteínas no meio extracelular.

Schindl et al. (1999a), Schindl et al. (1999b), Schindl et al. (2000) relataram ter usado com sucesso a Fotobiomodulação para tratar casos de úlceras de pele induzidas por radioterapia em pacientes com câncer de mama, tendo relatado que as úlceras advindas da radioterapia têm melhor resposta e em menos tempo quando comparadas as úlceras diabéticas, insuficiência arterial e vasculite auto-imune.

Simões et al. (2022) elencam que enquanto alguns estudos têm mostrado bons resultados na aceleração do processo cicatricial, analgesia e efeitos moduladores da inflamação, outros, como Catão et al. (2015); Ocon et al. (2019); Gabriel et al. (2019); Fernandes Neto, Nonaka, Catão (2019); Simões et al. (2020) sugerem a necessidade de pesquisas mais aprofundadas visando a compreensão dos efeitos da Fotobiomodulação para o reparo tecidual.

Para Hamblin, Demidova (2006), a justificativa para o uso da Fotobiomodulação já está pautada e as principais áreas são do reparo e prevenção da morte tecidual e cicatrização de feridas; analgesia e diminuição do processo inflamatório e do edema em doenças crônicas; alívio da dor neurogênica e alguns danos neurológicos.

Simões et al. (2022) destacam que a possibilidade do uso da FBM na melhora do reparo tecidual e na modulação do processo inflamatório durante a cicatrização são citados nos estudos de Moraes et al. (2013) e Ghaemi et al. (2019), Sousa et al. (2011); Oliveira-Sampaio et al.

(2013); Silva et al. (2018). Eles elencam que os resultados ainda são divergentes por conta dos diversos protocolos de irradiação e Frangež, Nizič-Kos, Frangež (2018) relatam que o exato mecanismo de ação envolvido no tratamento também ainda não foi exatamente esclarecido.

Para Robijns et al. (2021), a Fotobiomodulação é uma técnica muito promissora e não invasiva, que utiliza de fontes luminosas não ionizantes, tanto LASER como LED, nos espectros de luz vermelho ou infra vermelho. Segundo a WAALT/NAALT (2014) no Congresso Mundial que ocorreu em Arlington (Virginia-USA), estas formas de luz são absorvidas por cromóforos endógenos, provocando eventos atérmicos, fotofísicos e fotoquímicos em várias escalas biológicas gerando alterações fisiológicas. Já para Huang et al. (2011), também ocorre a melhora da cicatrização, redução da inflamação, do edema e dos quadros álgicos. Na recente revisão narrativa de Robijns et al (2020), os autores demonstram que a FBM também pode ser eficaz para prevenir e controlar a radiodermite.

Hamblin, Demidova (2006) e Hamblin, Liebert (2022) afirmam que a primeira lei da Fotobiologia afirma que para que a luz visível de baixa potência tenha algum efeito em um sistema biológico vivo, os fótons devem ser absorvidos por bandas eletrônicas de absorção pertencentes a algum cromóforo molecular ou fotoceptor. Estes autores também afirmam que tanto para a absorção quanto para a dispersão da luz no tecido dependerá do comprimento de onda sendo que o principal cromóforo tecidual, a hemoglobina, tem bandas de alta absorção de luz, na faixa de 600nm, caracterizando a luz vermelha. Já a água iniciará a absorção de luz em comprimentos de onda superiores a 1150nm, na faixa do infra vermelho próximo.

Robijns et al. (2016) teorizam descrevendo que o mecanismo básico de ação da Fotobiomodulação ainda não está totalmente elucidado e pode variar entre diferentes tipos de células e condições do tecido. Destacam que até o momento, no entanto, pode-se afirmar que este mecanismo é baseado na absorção de luz por cromóforos endógenos que provocam eventos não-térmicos, fotofísicos e/ou fotoquímicos em várias escalas biológicas levando a mudanças fisiológicas. Ainda mencionam que ambas as luzes visíveis, no espectro vermelho e infra-vermelho, de 600-750 nm e de 750-1000 nm seguem o mesmo mecanismo básico de trabalho mais seus principais objetivos e fotoreações nas células-alvo diferem.

Farivar; Malekshahabi; Shiari (2014) acreditam que seja nas mitocôndrias o provável local que o laser inicialmente atue, levando ao aumento da produção de adenosina trifosfato (ATP), modulando espécies reativas de oxigênio e induzindo a fatores de transcrição e estes efeitos levam ao aumento da proliferação e da migração celular, em especial dos fibroblastos.

O Citocromo C Oxidase (CCO) é uma proteína de membrana que facilita a transferência de elétrons hidrossolúveis para oxigênio. Foi proposto que CCO é o fotoreceptor

primário para a faixa vermelha e infravermelho próximo (NIR) de laser em células de mamíferos e esta absorção leva a estados excitatórios eletronicamente, levando ao aumento das reações de transferência de elétrons, aumentando a produção de ATP. Portanto, a fotoativação de enzimas terminais, como CCO, desempenha um papel vital na ativação da cascata biológica observada posteriormente à administração do laser (FARIVAR; MALEKSHAHABI; SHIARI, 2014; SILVA et al., 2016).

Para os mesmos autores citados acima, a atividade do CCO pode ser inibida pela ação do óxido nítrico (ON). Essa inibição pode ser explicada por uma competição direta entre ON e O₂ no CCO, sendo reversível. Foi proposto que a irradiação com laser poderia reverter à inibição por fotodissociação do ON em seus locais de ligação. Como essa ligação de coordenadas é muito mais fraca que uma ligação covalente, essa dissociação é possível com a administração da Fotobiomodulação. A luz pode realmente reverter à inibição causada pela ligação do ON à Cicloxigenase (Cox), tanto em mitocôndrias isoladas quanto em células. Já a Fotobiomodulação também pode proteger células contra a morte celular induzida pelo ON.

Alguns estudos *in vitro* com diferentes tipos de células como os queratinócitos, células endoteliais e fibroblastos foram realizados utilizando a Fotobiomodulação e os resultados mostraram aumento na migração celular, proliferação e metabolismo. Os autores também citam que pode ocorrer indução da síntese de colágeno e secreção de fatores de crescimento; além disso, ocorre também uma autorregulação da produção de citocinas pró-inflamatórias e apoptose celular. Estudos em animais investigando os efeitos da Fotobiomodulação na cicatrização de feridas encontraram resultados semelhantes aos achados nos estudos *in vitro*, variando de redução do processo inflamatório a aumento do colágeno e de tecido de granulação no leito da ferida até aumento da resistência à tração e epitelização mais rápida (ROBIJNS et al., 2016).

Na década de 1989, Karu (2002) e Hamblin, Demidova (2006) relatam que foi sugerido que o mecanismo envolvido na FBM era baseado na absorção da luz monocromática visível e no espectro do infravermelho próximo por componentes da cadeia respiratória celular, dentro do ciclo de Krebs. Para Karu (1989) e Karu (2002), internamente na membrana mitocondrial encontram-se 5 complexos de proteínas de membrana, sendo que o Citocromo C-Oxidase (CCO) está no complexo IV, sendo proposto então, que o CCO é um fotoceptor primário para a luz no espectro do vermelho ao infravermelho próximo.

Karu (2002) cita que o CCO tem dois centros de ferro, o HemeA e HemeA₃, e dois centros de cobre, CuA e CuB. Quando totalmente oxidada, a CCO tem ambos átomos de ferro e cobre no estado de oxidação enquanto, quando reduzida, tem ferro A₃ e CuB em estados de

oxidação. Antunes, Boveris e Cadenas (2004) elencam que a atividade da CCO é inibida pela ação do ON que pode ser explicada por uma competição direta entre o ON e o O₂ pelo centro reduzido de A₃/CuB, sendo esta situação reversível. Esta reversão pode ser possível com o uso da FBM, aumentando a taxa de respiração celular.

Karu (1999) ainda propõe que a FBM produz uma alteração no potencial *redox* celular global na direção de uma maior oxidação. Para Karu (1999) e Hamblin, Demidova (2006) as diferentes células têm condições diferentes de estados *redox* e por isso os resultados da FBM podem variar. Para estes autores, as células que estão com um pH intracelular mais baixos, isto é, em estados mais reduzidos, têm alto potencial para responder positivamente a FBM enquanto aquelas que estão num estado ótimo, podem não responder ou responder fracamente a este tipo de tratamento.

Segundo Hamblin, Demidova (2006), o efeito benéfico com o uso da FBM na cicatrização pode ser explicado considerando os mecanismos biológicos básicos como a indução da expressão de citocinas e fatores de crescimento que são responsáveis pelas várias fases de cicatrização. Yu et al. (1996) relatam que o uso da luz no comprimento de onda vermelho aumentou os níveis de proteína, RNA mensageiro e de interleucinas em queratinócitos que são responsáveis pela cicatrização de feridas.

Já Poon, Huang, Burd (2005) relataram que com o uso da FBM pode-se regular positivamente as citocinas que são as responsáveis pela proliferação e migração de fibroblastos. Kipshidze et al. (2001) descreveram um aumento de fatores de crescimento como VEGF, que é responsável pela neovascularização necessária na cicatrização. Já o TGF- β , fator de crescimento responsável pela indução da síntese de colágeno a partir do fibroblasto, foi superregulado com o uso da FBM e descrito por Khanna et al. (1999). Para finalizar, Neiburger (1999) e Medrado et al. (2003) descreveram que com o uso da FBM pode-se induzir os fibroblastos a modificarem-se em miofibroblastos que aceleram a recuperação das feridas.

Fife et al. (2010) destacam que a FBM utilizando LED é um processo em que sequências específicas de luzes de baixa energia são usadas tanto para regular como para manipular a atividade celular, sendo esta possibilidade de uso da luz atérmico, não gerando aquecimento do tecido. Estes resultados são obtidos pela absorção deste fóton pelo CCO, dentro da membrana da mitocôndria. Para Weiss et al. (2005), a translocação de prótons que ocorre com o uso da FBM leva à conversão da Adenosina Difostato (ADP) em Adenosina Trifostato (ATP), gerando mais energia a célula.

Tanto em estudos *in vitro* quanto *in vivo*, descritos por Avci et al. (2013); Gupta, Dai, Hamblin (2014); Keshri et al. (2016); Rathnakar et al. (2016); Abreu et al. (2019); Oyebode,

Hourelid, Abrahamse (2021), foi verificado que a FBM pode influenciar cada uma das fases de cicatrização de feridas como a regulação positiva da fagocitose, aumento da angiogênese, regulação das citocinas pró-inflamatórias, aumento da proliferação e da migração de queratinócitos e fibroblastos, síntese de colágeno, aumento na produção de tecido de granulação, melhora na resistência a tração além de causar epitelização mais rápida do leito da ferida.

A revisão sistemática sobre o uso da Fotobiomodulação mais recente foi realizada por Robijns et al. (2016) e estes fundamentam os parâmetros adequados para a terapêutica. Segundo estes autores, a Fotobiomodulação utiliza comprimentos de onda que se enquadram em uma janela ótica de luz visível e infra-vermelho próximo (*Near Infra-red* ou NIR), com comprimentos de onda entre 600 a 1000 nm. A penetração do tecido é maximizada nesta faixa, uma vez que os principais cromóforos de tecido, as hemoglobinas e melaninas, possuem altas bandas de absorção em comprimentos de onda menores que 600 nm. Além disso, em comprimentos de onda acima de 1000 nm, a água absorve muitos fótons, reduzindo sua disponibilidade para cromóforos específicos.

Então, os comprimentos de onda entre 600 e 750nm (luz vermelha) são escolhidos para o tratamento de tecido superficial e os comprimentos de onda entre 750 e 1000nm (luz infra-vermelha próxima) são utilizados em tecidos mais profundos, dado à sua penetração mais profunda no tecido (ROBIJNS et al., 2016). Os comprimentos de onda mais utilizados entre os estudos analisados na revisão por Robijns et al. (2016) variaram entre a luz vermelha e infra-vermelho próximo (639-904 nm).

Um bom número de estudos *in vitro* e *in vivo*, como os de Pereira et al. (2002), Yu et al. (2003), Hawkins, Abrahamse (2006a), Hawkins, Abrahamse (2006b), Bouzari, Elsaie, Nouri (2011), Chaves et al. (2014), descreveram o efeito da FBM na cicatrização de feridas e todos mostraram um efeito positivo em cada fase do processo cicatricial com a ocorrência da fagocitose, do aumento da angiogênese, da proliferação e migração de queratinócitos e fibroblastos além de regular negativamente os mediadores inflamatórios aumentando a síntese de colágeno.

Um grupo de autores, Stadler et al. (2001); Demidova-Rice et al. (2007); Lanzafame et al. (2007); Peplow, Chung, Baxter (2010); Chaves et al. (2014); Gupta, Dai, Hamblin (2014); Gupta et al. (2015); Arany (2016); Tabakoglu et al. (2016); Lima et al. (2016); Mosca et al. (2019), descreveram que o uso da FBM afeta a formação de colágeno e tecido de granulação, além de gerar resistência a tração e epitelização do leito da ferida de forma positiva, incentivando a renovação tecidual.

Tanto Whelan et al. (2001) como Weiss et al. (2004) informam que estudos *in vivo* e *in vitro* destacam que o uso da FBM com LED aumentam a síntese de procolágeno e diminuem a expressão de metaloproteinases na matriz dérmica, fatores estes mediadores da cicatrização de feridas, deflagrando a ação anti-inflamatória gerada pela redução da apoptose e necrose celular.

Vários autores como Omar, Shaheen, Zafar (2012) e Smoot et al. (2015) descrevem que os benefícios do uso da FBM no suporte do manejo do linfedema pós-mastectomia já está fortemente evidenciado na literatura e para Maiya, Sagar, Fernandes (2006), Arora et al. (2008), Bjordal et al. (2011) os trabalhos mais recentes já sugerem um grande benefício desta modalidade terapêutica no tratamento da Mucosite oral rádio-induzido. Arany et al. (2007) destacam que um fator importante no processo cicatricial é o TGF- β , o fator de crescimento transformador β , que provoca a modulação da hemostasia e da inflamação além da remodelação do tecido, acelerando a cicatrização.

Seguindo ainda o mesmo artigo de revisão de Robijns et al. (2016), com relação a potência, os autores referem que a FBM utiliza entre 1 a 1000 mW, abaixo ou acima destes valores não ocorrem os efeitos biológicos desejados. A potência utilizada nos estudos revisados por estes autores variou de 5 a 500mW, sendo que para a radiodermite, variou de 30 a 60mW, para mucosites orais foram valores mais elevados (100mW), entre 5 e 15 mW para linfedema por câncer de mama e para os danos na articulação temporo-mandibular nas radiodermites por câncer de cabeça e pescoço a potência utilizada variou amplamente de 7 a 500 mW.

Robijns et al. (2016) destacam que dentre os estudos analisados estes mostraram que o Fotobiomodulação tem potencial para se tornar uma nova modalidade de tratamento de pacientes com câncer de mama. Todavia, esses resultados promissores precisam advir de ensaios randomizados com controle duplo-cego e com populações maiores de pessoas com câncer de mama. Relatam que é necessário investigar qual o melhor tipo de protocolo, por exemplo, LASER ou LED, qual a melhor dose, melhor duração, melhor frequência, qual a melhor energia a ser utilizada e quantas sessões são necessárias para um resultado mais favorável na prática clínica. Finalizam evidenciando que os estudos precisam incluir uma fase de acompanhamento mais longa dos pacientes, a fim de avaliar se FBM não afeta diretamente o comportamento do tumor e se esta terapêutica pode causar a proliferação tumoral.

Em 2014, Farivar; Malekshahabi; Shiari descreveram que a Fotobiomodulação consiste na aplicação da luz em um sistema biológico com a finalidade de promover a regeneração tecidual, a redução da inflamação e o alívio do quadro álgico e que, diferente de outros procedimentos médicos a laser, a fotobiomodulação não possui um mecanismo térmico

ou ablativo e sim um efeito fotoquímico, onde a luz é absorvida causando uma alteração química. Esta é a razão pela qual esta forma de laser é chamada de baixa potência, já que os níveis de densidade de energia administradas são baixas e não comparadas a outras formas de laser, como praticadas para ablação, corte e coagulação térmica dos tecidos.

Silva et al. (2016) realizaram um estudo *in vitro* com células normais e células tumorais estimuladas com fotobiomodulação e estes concluíram que nem células normais nem de células tumorais ocorreu estimulação de fibroblastos, o que gera segurança na aplicação desta terapêutica. Os autores justificam que tais achados advém, provavelmente, do fato de que as células com função normal e/ou em ambiente saudável não respondem à Fotobiomodulação ou a resposta é fraca de ser medida, enquanto sua influência nas células tumorais não pôde ser observada.

Recentemente, Rezende et al. (2022) publicaram um estudo experimental, randomizado, controlado com ratas em que o câncer de mama foi induzido com 90 dias de vida e com 120 dias de vida, as glândulas mamárias foram retiradas e com 141 dias as intervenções foram realizadas por 10 dias consecutivos, exceto nos finais de semana. O objetivo deste estudo foi avaliar a recorrência do câncer de mama quando a Estimulação elétrica transcutânea (TENS), a corrente interferencial (IFC) e a Fotobiomodulação (FBM) com comprimento de onda de 830 nm eram utilizadas em cima da área do câncer. As 39 ratas Sprague-Dawley foram divididas em 4 grupos sendo nove no grupo controle, isto é, sem indução do câncer (Grupo A); nove ratos com indução de carcinoma mamário e sem cirurgia (Grupo B); nove ratos com indução de carcinoma mamário com cirurgia e placebo de TENS, IFC e FBM sendo 3 ratas em cada grupo (Grupo C); nove ratos com indução de carcinoma mamário, cirurgia e aplicação de TENS em alta frequência, IFC e FBM, novamente 3 em cada opção terapêutica (Grupo D) e os últimos 3 ratos com indução de carcinoma mamário, cirurgia e aplicação de TENS em baixa frequência (Grupo E). A aplicação do protocolo foi ao redor da cicatriz cirúrgica e os patologistas estavam cegados no momento da avaliação das lâminas.

Os resultados do estudo de Rezende et al. (2022) foram muito interessantes com relação a segurança do uso dos recursos propostos. O Grupo A não apresentou a doença um ano após o início da pesquisa, as ratas do Grupo B, como não tiveram nenhum tipo de tratamento desenvolveram síndrome tuberculosa e faleceram em decorrência do câncer de mama, antes do final do acompanhamento da pesquisa e no grupo C todas as ratas tiveram a recorrência do tumor. Todas as ratas do grupo D que foram tratadas com TENS e IFC apresentaram recidiva local do tumor assim como 33% das ratas do grupo E. Aquelas ratas que receberam a FBM no

grupo C e D não apresentavam sinais de recidiva local após 1 ano de seguimento, não mostrando a influência da FBM na recidiva local do câncer de mama.

Numa publicação de Jang et al. (2016) estes objetivaram investigar o mecanismo terapêutico da Fotobiomodulação no modelo de linfedema da cauda do rato, sendo o LASER administrado diariamente por 10 minutos desde o primeiro dia cirúrgico até 11 dias (12 vezes). Com coloração imuno-histoquímica a ativação de macrófagos e a regeneração de vasos linfáticos foram avaliadas e estes observaram que a espessura da cauda aumentou rapidamente até 6 dias nos grupos laser e no grupo controle porém os ratos do grupo de laser mostraram uma diminuição significativa da espessura em comparação com o grupo controle em 10 e 12 dias. Os autores então concluíram que o ensaio imuno-histoquímico revelou que a Fotobiomodulação reduziu a inflamação e induziu o crescimento de novos vasos linfáticos, além do aumento da expressão de VEGF (fator de crescimento endotelial) no grupo laser, sugerindo que o fotobiomodulação tem efeitos antiinflamatórios e linfoangiogênicos no manejo do linfedema.

Lima et al. (2010) avaliaram a eficácia do Fotobiomodulação e do hidróxido de alumínio (HA) para a prevenção da mucosite oral (MO) em pessoas com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia (RT) ou radioquimioterapia (RT/QT). Diariamente, 12 pessoas receberam o fotobiomodulação desde o primeiro até o último dia de RT, por 5 dias consecutivos, e outros 13 receberam o HA, 4 vezes ao dia durante todo o processo de RT, inclusive nos finais de semana. A MO foi mensurada usando a escala de toxicidade oral (ETO) e dor pela Escala Visual Analógica (EVA). Em ambos os grupos a RT pode ser mantida, sem necessidade de interrupção, porém, o grupo que usou fotobiomodulação mostrou menores médias nos escores da ETO e da EVA o que sugere uma maior efetividade na prevenção da MO. Os autores finalizam o estudo relatando que o uso profilático de ambos, fotobiomodulação e HA, parecem reduzir a incidência de mucosite oral severa e que o uso da fotobiomodulação parece ser mais adequado, já que diminuiu a incidência de dor, pela EVA e toxicidade, pela ETO.

O uso da FBM requer a necessidade do conhecimento de uma série de parâmetros para a replicação da técnica ou para instalação de protocolos eficazes. Para Hamblin, Demidova (2006), o comprimento de onda é, possivelmente, o parâmetro onde existe a maior concordância na literatura. Comprimentos de onda na faixa de 600-700 nm são os mais adequados para o tratamento de tecidos superficiais, comprimentos de onda entre 780 e 950 são escolhidos para tecidos mais profundos e comprimentos de onda entre 700 e 770nm não são considerados como tendo muita atividade, já que são comprimentos de onda não absorvidos pelo CCO.

Na revisão sistemática de Zadik et al. (2019) os autores descrevem que a FBM se tornou eficaz na prevenção da mucosite oral e, com base nas propriedades cicatrizantes e anti-inflamatórias geradas por esta terapêutica, vários outros estudos estão se propondo utilizá-la, tanto para a prevenção como para o manejo da radiodermite aguda. Entretanto, para Robijns et al. (2019), ainda não existe um consenso sobre o real papel da FBM no tratamento desta afecção.

Vários estudos como os de Bensadoun e Nair, (2015); Seit'e et al. (2017); Bensadoun (2018); El Mobadder et al. (2019); Bensadoun et al. (2020), já relataram a eficiência da FBM como ferramenta para prevenção e tratamento dos efeitos da radioterapia em pessoas com câncer como linfedema, mucosite oral, xerostomia, fibrose rádio-induzido e a radiodermite.

Silveira et al. (2016) pesquisaram os efeitos da FBM com LASER e LED, nos comprimentos de onda vermelho e infravermelho, na cicatrização de queimaduras e também observaram redução na resposta inflamatória e melhor reparo tecidual. Para eles, o uso da FBM é capaz de blindar a ação das espécies reativas de oxigênio (ROS) que são geradas durante o estresse oxidativo e são prejudiciais à cicatrização. E mais, o uso da FBM melhorou a organização tecidual pois aumentou a área de tecido de granulação, presença de folículos pilosos e papilas dérmicas.

Ghaemi et al. (2019) descreveram que o uso da FBM, tanto com LASER como com LED promovem efeitos positivos na cicatrização de feridas, porém, a aplicação do LED vermelho, com comprimento de onda entre 630 a 680 nm, é uma possibilidade promissora no tratamento das feridas por sua praticidade e eficiência. Simões et al. (2022) confirmam que o uso do LED vermelho modula o número de células inflamatórias nas fases iniciais da cicatrização de queimaduras de terceiro grau, justificando seu uso nestes casos, além de ser uma técnica não invasiva, de uso local, indolor e que pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outros tratamentos, sem efeitos colaterais.

Tanto Robijns et al. (2016) como Paglioni et al. (2019a) destacam que a FBM nos comprimentos de onda visível, isto é, na cor vermelha entre 600-750nm e infravermelho próximo (750-1000nm) tem seu mecanismo de ação baseado na absorção das reações fotoquímicas que alterarão as mitocôndrias promovendo uma maior produção de ATP que estimulará o reparo tecidual.

Dall Agnol et al. (2009), Leite et al. (2014); Chaves et al. (2014); Ghaemi et al. (2019) descrevem que o LED é monocromático, não coerente e não colimado sendo uma alternativa eficaz e bastante promissora no uso com os tecidos biológicos, semelhantes aos observados com o uso do LASER.

Heiskanen, Hamblin (2018) e Musstaf, Jenkins, Jha (2019) elencaram que tanto os estudos de caráter experimental quanto os estudos clínicos já demonstraram que o uso do LASER por ser substituído pelo LED, mas, estes ainda citam que este tema ainda permanece bastante controverso.

Catão et al. (2015) citam que a irradiação gerada pelo LED vermelho pode promover, inicialmente, um aumento da ferida, possivelmente pelo edema intersticial caracterizado. Este aumento pode ocorrer por vasodilatação e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como as Interleucina-1, Interleucina-6 e Fator de Necrose Tumoral (TNF) que são essenciais para reparação tecidual, além de estimular, segundo Simões et al. (2020), a neovascularização local em lesões de terceiro grau (LEITE et al., 2014). Simões et al. (2022) complementam que, com o aumento do número de vasos sanguíneos, ocorre um aumento das células inflamatórias na lesão, justificando a observação destas células nos grupos tratados com LED quando comparados ao grupo controle do estudo publicado por estes pesquisadores.

Jenkins, Carroll (2011), Zecha et al. (2016a) e Robijns et al. (2020) afirmam que para que se possam estabelecer protocolos de tratamento, baseados nos estudos, os parâmetros da FBM necessitam estar bem descritos nos ensaios clínicos publicados. Para estes autores, estes parâmetros são os de irradiação e os de tratamento. Como parâmetros de irradiação, os autores citam comprimento de onda cuja unidade é nanômetros (nm), densidade de energia (J/cm^2), irradiância (W/cm^2), potência (mW), tempo de irradiação (em segundos), área do feixe (cm^2), energia (J), modo de operação contínuo ou pulsado e se o dispositivo usado foi LASER ou LED. Para os parâmetros de tratamento, os autores descrevem a interação do dispositivo de FBM com o tecido a ser atingido, a frequência e a localização do tratamento e quando o protocolo foi utilizado, antes, durante ou após as sessões de radioterapia.

Para Klausner et al. (2022), os dispositivos externos de LED são mais baratos e com a mesma eficiência quando de alta qualidade com feixes unidirecionais, monocromáticos, com um ou vários comprimentos de onda. Estes dispositivos externos são versáteis e validados em termos de calibração e eficácia clínica.

Tunér (2020) destacam que para os pacientes não hospitalizados, os dispositivos de FBM, sejam LASER ou LED, de uso domiciliar, podem otimizar o resultado obtido com a FBM de uso profissional sendo que estes dispositivos para *homecare* provavelmente reduziriam o custo para as instituições e pacientes. Ele ainda destaca que como a FBM pode modular o processo algico, o consumo de analgésicos e anti-inflamatórios poderiam ter o consumo reduzido e os efeitos colaterais a longo prazo diminuídos, caso a FBM pudesse ser instituída nas fases iniciais do tratamento.

A indústria está sendo incentivada a desenvolver dispositivos leves, de fácil transporte, operabilidade e semiautomáticos para facilitar a prescrição da FBM para uso domiciliar e, Tunér (2020) ainda destaca que o uso da FBM na assistência médica ambulatorial parece oferecer uma considerável redução dos gastos tributários públicos nos países onde esta opção terapêutica está sendo difundida. Heiskanen, Hamblin (2018) destacam que os aparelhos de LEDs são mais baratos e fáceis de manusear, inclusive por pacientes.

Para Jan (2020), no final de 2019, mais de 400 estudos randomizados e controlados por placebo, sobre os efeitos da Fotobiomodulação (FBM) foram publicados no PubMed e, mesmo com tanta documentação, esta terapêutica ainda gera dúvidas, dado à falta de padronização no relato dos parâmetros utilizados nestes artigos.

1.4. QUALIDADE DE VIDA EM CÂNCER DE MAMA

Qualidade de vida é um tópico muito discutido e amplamente pesquisado em função de sua importância, tanto individualmente quanto socialmente, visando à melhora das condições de vida das pessoas (CORREA, 2014). Atualmente, a qualidade de vida (QV) tem sido extensamente valorizada nos estudos oncológicos, uma vez que as complicações físicas associadas ao tratamento do câncer reduzem a qualidade de vida (LEITES et al., 2010).

Para Fortunato et al. (2015), a qualidade de vida dá-se a partir de uma avaliação subjetiva dos processos de saúde-doença e de sua recuperação e, tanto os profissionais que assistem a pessoa com câncer quanto ela mesma tende a identificar a interferência do tratamento oncológico no controle ou na cura da doença, buscando entender os desfechos do tratamento bem-sucedido no entendimento da própria pessoa.

O Grupo de Qualidade de Vida da OMS (“*World Health Organization Quality of Life Group*” – *WHOQOL GROUP*) definiu, em 1995, o termo qualidade de vida (QV) como a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (CONDE et al., 2006; CORREA, 2014; VIEIRA et al., 2016). É importante reforçar que o conceito de Qualidade de vida é subjetivo e multidimensional, e que é influenciada, também, por fatores socioculturais (CONDE et al., 2006).

Arndt et al. (2005) descrevem que, normalmente, após o tratamento do câncer de mama, os sintomas agudos desaparecem, mas, entretanto, as alterações emocionais, sociais e nas funções cognitivas podem afetar a qualidade de vidas das pacientes. E, Vieira et al. (2016) citam

que existem vários questionários de qualidade de vida que podem ser utilizados, relacionados ao câncer de uma maneira geral e os específicos para câncer de mama.

Adicionalmente, Vieira et al. (2016) relatam que frequentemente utiliza-se um questionário geral associado a um específico. Aqui, discorreremos sobre o EORTC *Quality of Life* (EORTC QLQ-C30) é utilizado para pacientes com câncer de uma maneira geral, contendo 30 questões (C-30) e o EORTC QLQ-BR23 é específico para pacientes com câncer de mama (BR23), ambos já traduzidos e validados para a língua portuguesa. Na avaliação das alterações do ombro consideraremos o “*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire*” (DASH).

Os questionários específicos são capazes de avaliar especificamente alguns aspectos da QV e são próprios para a patologia em questão como o “*European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire*” (EORTC QLQ-BR23), “*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast*” (FACT-B); existe um de qualidade de vida para mulheres, o “*Women’s Health Questionnaire*” (WHQ). Existe também o “*Breast Cancer Treatment Outcome Scale*” (BCTOS) e o “*EORTC Quality of Life*” (EORTC QLQ-30) que é utilizado para pacientes com câncer de uma maneira geral (VIEIRA et al., 2016).

O EORTC QLQ-C30 é um questionário geral para pacientes com câncer, sendo composto de 30 perguntas, dividido em três dimensões: cinco escalas funcionais (funções física, emocional, cognitiva e social), três escalas de sintomas (fadiga, náusea/vômito e dor), juntamente com seis itens únicos (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras) e qualidade de vida geral. O EORTC QLQ-B23 é um questionário de qualidade de vida específico para pacientes com câncer de mama, sendo que possui 23 questões, divididas em duas dimensões: escalas funcionais que avaliam imagem corporal, perspectiva futura, função sexual e satisfação sexual; e escalas de sintomas que avaliam o efeito da quimioterapia, preocupação com queda de cabelo, sintomas da mama e do braço (VIEIRA et al., 2016).

O importante é citar que todos esses questionários apresentam comprovada confiabilidade (CONDE et al., 2006; VIEIRA et al., 2016), tradução e validação para a língua portuguesa conforme destacam Vieira et al. (2016) e foram selecionados por ser amplamente utilizados em muitos países com apenas a tradução executada pela própria EORTC. Assim estes questionários serão utilizados neste estudo por se tratarem de um instrumento específico para câncer de mama.

Conforme orientações obtidas no site de referência do EORTC, foi necessário solicitar a autorização por escrito dos autores para a utilização em pesquisas sem fins lucrativos, como é o caso do presente estudo e esta encontra-se no Anexo 5.

1.5 FUNCIONALIDADE DO MEMBRO SUPERIOR

O “*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*” (DASH), segundo Cheng (2006) e Drumont (2006), foi criado em 1994 por membros da “*American Academy of Orthopaedic Surgeons*” (AAOS) e o “*Council of Musculoskeletal Specialty Societies*” (COMSS) que incluíam ortopedistas e cirurgiões plásticos especialistas em cirurgia de ombro, cotovelo e mão, medicina esportiva, reumatologistas e fisioterapeutas, todos com vasta experiência em elaborar questionários, com objetivo de criar um instrumento útil para avaliação de qualquer articulação ou patologia que acometesse o membro superior, não sendo específico para a Oncologia.

O DASH já foi traduzido, validado e publicado para a Língua Portuguesa por Orfale et al. (2005) e foi idealizado para medir a incapacidade física e os sintomas dos membros superiores em uma população heterogênea, podendo ser respondido por homens e mulheres e por pessoas com incapacidade leve, moderada ou grave com diferentes alterações em membros superiores.

Este questionário contém 30 questões que medem a função física e os sintomas, também incluem dois itens relacionados a função física, seis itens para os sintomas, três itens que avaliam as funções sociais, dois módulos de quatro itens opcionais para atletas, músicos e para outros trabalhadores. Para o score deste questionário aplicam-se fórmulas estabelecidas sendo uma para as 30 primeiras questões e outra para os módulos opcionais. “... É importante destacar que o DASH é o único questionário que avalia os membros superiores como um todo.” (ORFALE et al., p.294, 2005).

Conforme orientações obtidas no site de referência do DASH, não é necessária a autorização por escrito dos autores do DASH em pesquisas sem fins lucrativos, como é o caso do presente estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia na prevenção do uso da fotobiomodulação utilizando a terapia com LED em relação ao desenvolvimento da radiodermite no câncer de mama em comparação aos cuidados locais usuais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas da população estudada.
- Avaliar a incidência da radiodermite em pessoas com câncer de mama, imediatamente após radioterapia de acordo com grupo de intervenção do estudo.
- Avaliar a aderência ao tratamento com fotobiomodulação utilizando a terapia com LED em pessoas com câncer de mama.
- Avaliar a qualidade de vida das pessoas submetidas à radioterapia por câncer de mama de acordo com o grupo de intervenção.
- Avaliar a funcionalidade do membro superior das pessoas submetidas à radioterapia por câncer de mama de acordo com o grupo de intervenção.

3. METODOLOGIA

3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego em mulheres que estavam em tratamento radioterápico por câncer de mama e realizaram, concomitantemente, a Fotobiomodulação para prevenção ou minimização da radiodermite aguda, denominado estudo *Photodermis*.

3.2. POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO

Inicialmente o projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI) e após apreciação e análise, foi iniciada a seleção da população de estudo. O estudo foi aprovado pelo CEP UNIVALI com parecer consubstanciado número 2.789.809/2018 e posteriormente foi registrado no *Clinical Trials* (NCT 04059809) em 15/08/2019.

O tempo designado desde o início até o final do tratamento foi de 18 meses, contados a partir do momento da chegada da primeira paciente. A coleta então iniciou em 26 setembro de 2018 até 20 novembro de 2019. No retorno as coletas, em março de 2020, essas tiveram que ser canceladas devido a pandemia de COVID-19 e a impossibilidade de permanecer no ambiente de radioterapia, visto que ainda não existiam imunizantes e a população em questão foi considerada de risco. Enquanto a coleta não pode ser continuada, foi realizada uma análise interina dos dados até então coletados e optou-se por parar a pesquisa em decorrência dos resultados obtidos que serão apresentados posteriormente.

Tanto o contato com as mulheres quanto a pesquisa foram realizadas na CORB Radioterapia e Megavoltagem, conforme documento em anexo (Apêndice 2). A referida clínica foi fundada em 1997, na cidade de Blumenau, e oferece avançada e moderna tecnologia para o tratamento de câncer. A unidade de Balneário Camboriú está situada na Rua Rouxinol, 271, bairro Ariribá, atendendo as pessoas residentes no Vale do Itajaí e atende a pacientes conveniados e do Sistema Único de Saúde e o diretor técnico é Dr. Renato Ruzza Doneda (CRM 1811 – RQE 670).

As mulheres eram abordadas na sala de espera da Clínica CORB, pela própria pesquisadora, e toda a metodologia da pesquisa era informada. Algumas aceitavam

imediatamente, outras entravam para a sessão de radioterapia e lá conversavam com a enfermeira ou com médico para aconselhamento, outras solicitavam um tempo para conversar com algum familiar e outras não aceitavam prontamente por desconfiarem do procedimento, mesmo com o aval positivo do estudo pela equipe clínica e todas as aprovações éticas.

Foram incluídas na amostra pacientes do sexo feminino com idade superior a 18 anos com diagnóstico histológico de câncer de mama que foram submetidos à cirurgia conservadora ou mastectomia, com ou sem reconstrução imediata, tratadas com radioterapia convencional (3D), encaminhadas pelo médico oncologista que a acompanhava regularmente durante as sessões de radioterapia e que tinham disponibilidade de comparecer, 20 minutos antes da hora marcada da sua sessão de radioterapia, para aplicação do protocolo da Fotobiomodulação (FBM). Também era imprescindível o aceite para participar da pesquisa, sendo que todas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1). Uma cópia deste termo permaneceu com a pesquisadora e a outra cópia cada participante voluntária levou consigo.

3.3. RANDOMIZAÇÃO

As pacientes elegíveis para a pesquisa foram alocadas aleatoriamente em dois grupos e à randomização foi realizada por um aplicativo de celular denominado “*Randomizer for Clinical Trial*” (MEDSHARING) cedido pelo orientador da pesquisa, prof. Dr. Glauco Baiocchi. Nele colocava-se o nome e a idade da paciente e ele randomizava-as em dois grupos: grupo Controle (GC) ou grupo Fotobiomodulação (grupo FBM) sem qualquer interferência da pesquisadora.

3.4. GRUPOS DE INTERVENÇÃO

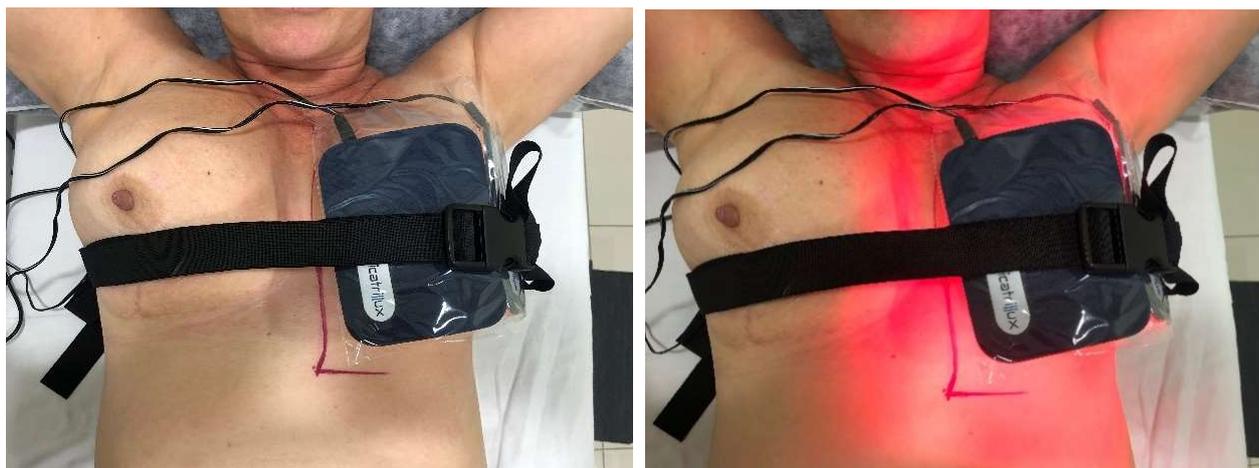
O grupo Controle foi o de cuidados habituais conforme orientação da clínica de radioterapia responsável pelo tratamento radioterápico e com a utilização do aparelho de Fotobiomodulação posicionado sobre a mama e desligado. O grupo FBM (grupo Fotobiomodulação), foi o grupo intervenção, que além dos cuidados habituais orientados na clínica de radioterapia responsável pelo tratamento radioterápico utilizaram a Fotobiomodulação com aparelho posicionado sobre a região mamária e ligado. Para ambos os grupos, um óculos que vedava a visualização da luz emitida pelo aparelho de

Fotobiomodulação, era colocado, justamente para que elas não soubessem em qual grupo de pesquisa esta encontrava-se alocada além de terem a área coberta por um tecido.

A Figura 3 mostra como o aparelho era posicionado em ambos os grupos. Aqui não se observa a barreira de tecido que era colocada em cima da placa para bloquear a passagem da luz, conforme informado anteriormente, somente para que a imagem fotográfica fosse possível de ser tomada.

As orientações, com relação aos cuidados habituais que a clínica solicitava as pacientes eram o uso de compressa de camomila (*Matricaria chamomilla*), 3 a 4 vezes ao dia, sendo esta em temperatura ambiente e a utilização, 3 vezes ao dia, do creme RDCare® gel hidratante para peles sensíveis (Oncosmetic), cuja composição é D-Pantenol, Alantoína e Aloe vera.

Figura 3: Visualização da colocação da placa Cicatrillux (Cosmedical®) nos grupos Controle e Fotobiomodulação, respectivamente, conforme proposto de estudo *Photodermis*.



Fonte: Imagens obtidas durante a coleta de dados, arquivo pessoal da pesquisadora.

O tratamento foi realizado duas vezes na semana, terça e sexta-feira, para ambos os grupos, no período da manhã. As intervenções eram realizadas antes ou após a radioterapia, conforme agendamento do serviço, não sendo necessária a vinda da paciente em outro horário. Na grande maioria das vezes, o protocolo era realizado após a sessão de radioterapia. A entrada na pesquisa deveria ocorrer até antes da primeira semana de radioterapia, ou seja, até o D5.

Para a maior segurança com o uso do equipamento, foi colocado um filme plástico entre a pele da paciente e a placa da FBM, não permitindo o contato direto destes. Segundo Casarotto, Park, Ribeiro e Anaruma (2006) a FBM no espectro 660nm são altamente colimados e a sua aplicação sem o contato direto na pele, provocaria uma perda da luz por reflexão por isso

preconiza-se encostá-la na pele, minimizando as perdas por divergência e maximizando a transmissão da onda. Para estes mesmo autores, além disso, o uso do filme plástico protege também a pele do paciente e o spot óptico de danos, por dificuldade de higienização dos mesmos, sem perda da luz para o tecido.

É importante ressaltar que a qualquer momento as participantes poderiam deixar a pesquisa ou, caso ocorresse algum desconforto pela aplicação do estudo *Photodermis*, esta também poderia deixar a pesquisa. É necessário também salientar que as pacientes foram randomizadas após a explicação da terapêutica proposta, explicação da randomização do trabalho, da aceitação e assinatura do TCLE.

3.5. CEGAMENTO

Somente a fisioterapeuta responsável pela pesquisa teve conhecimento dos grupos de alocação. O estudo foi cego para as participantes da pesquisa, pelos médicos que as acompanhavam na radioterapia e pelo serviço de enfermagem, também responsável pela avaliação da resposta ao tratamento, ambos bastante habilitados para graduar a radiodermite. Optou-se por denominar o estudo como duplo-cego, sendo a paciente e o profissional de saúde cegado em toda a pesquisa, embora tenhamos dois avaliadores da área da saúde, determinando o grau de radiodermite, em momentos distintos.

3.6. COLETA DOS DADOS

A realização do tratamento proposto ocorreu na CORB Itajaí, mesmo local das sessões de radioterapia, cujo ambiente é preparado para o atendimento. O agendamento para a avaliação inicial foi realizado pela própria pesquisadora em horários que fossem mais cômodos a participante, isto é, antes ou depois das sessões de radioterapia.

Foi designada, pelo menos uma hora, para a avaliação inicial que constava da coleta dos dados de identificação, anamnese, dados do tratamento de quimioterapia, radioterapia e cirurgia conforme questionário clínico e sociodemográfico (Apêndice 3), questionário adaptado de “*Behavioral Risk Factor Surveillance System*” (BRFSS) (Anexo 1), “*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire*” (DASH) (Anexo 2), aplicação dos questionários de qualidade de vida “*European Organization for Research and Treatment of Câncer- Quality of Life*” (EORTC QLQ-30) (Anexo 3), “*European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire*” (EORTC QLQ-BR23) (Anexo

4), a autorização para uso dos questionários da EORTC (Anexo 5), avaliação da radiodermite através da Classificação do “*Radiation Therapy Oncology Group*” (RTOG) (Anexo 6). Os questionários de qualidade de vida foram respondidos na avaliação inicial e vale ressaltar que todos já foram traduzidos e validados para Língua Portuguesa.

O EORTC-QLQ-C30 versão 3.0 é um questionário genérico para avaliar a qualidade de vida do paciente com câncer. É composto de 30 questões divididas em 5 escalas funcionais (função física, desempenho funcional, cognitivo, emocional e social); 3 escalas de sintomas (fadiga, dor e náusea e vômito); $(\text{Soma dos valores das 30 primeiras questões} - 30)/1,2$ ($\text{Soma dos valores} - 4)/0,16$; uma escala sobre o estado de saúde global (saúde e qualidade de vida); um número de itens isolados que avaliam sintomas comumente relatados por pacientes de câncer (dispneia, perda do apetite, insônia, constipação e diarreia) e um item de avaliação do impacto financeiro da doença.

Nele a escala consta da seguinte pontuação: 1 – não, 2 – pouco, 3 – moderadamente, 4 – muito, exceto a Escala de Saúde Global que é composta por 2 perguntas que solicitam ao indivíduo que classifique sua saúde geral e qualidade de vida na última semana, através de uma nota de 1 a 7, sendo 1 péssima e 7 ótima. As questões de 1 a 7 e 20 a 27 dizem respeito a Escala Funcional, abordando aspectos físico, emocional, cognitivo, funcional e social. As questões 29 e 30 aborda a Escala de Saúde Global e as questões 8 a 19 estão relacionadas a Escala de Sintomas como fadiga, dor, insônia, náusea, enjoo. Os scores são calculados separadamente em cada escala, variando de zero a 100 pontos. Na escala de Saúde Global e funcionalidade quanto maior a pontuação melhor a qualidade de vida e na escala de sintomas, quanto maior a pontuação pior o escore.

Para saber o cálculo em cada escala, é realizado a média de pontuação em cada uma das escalas. Após esta média retira-se 1 ponto e divide-se pela máxima pontuação. Na escala funcional, antes de multiplicar por 100 a escala deve ser revertida (1- escala) e a escala de saúde global é graduada de 1 a 7, sendo que o valor 1 representa péssima condição de saúde/qualidade de vida, e 7, ótima.

Já o questionário EORTC BR-23 é um instrumento específico para avaliar a qualidade de vida em CA de mama e geralmente é utilizado em conjunto ao EORTC-QLQ-C30. O EORTC-BR23 é composto de 23 questões e apresentada em escala de Likert com variação para 4 respostas, sendo 1-não, 2- pouco, 3- moderadamente e 4 - muito. As questões 31 a 38 e 47 a 53 estão relacionadas a Escala de Sintomas (sintomas relacionados a mama, membro superior e efeitos do tratamento adjuvante) e as questões 39 a 43 dizem respeito a Escala de Funcionalidade (imagem corporal, sexualidade-função e satisfação e perspectiva da saúde no

futuro). As pacientes apenas respondem as questões 35 e 46 se responderem pelo menos 1 como resposta para as questões anteriores 34 e 45, isto porque as questões 35 e 46 dependem das respostas de 34 e 45. Se estas não forem respondidas não entram para o cálculo da escala e diminuindo a quantidade de questões que entram no cálculo da média. A maneira de calcular a pontuação do EORTC-BR23 é feito da mesma forma do EORTC-QLQC30, exceto os itens sobre função sexual e prazer sexual no qual se utiliza a fórmula da escala de sintomas.

Para avaliação do “*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire*” (DASH) Drumont (2006) destaca que as opções de respostas variam de zero (nenhuma dificuldade ou sintoma) até cinco (incapacidade de realizar a tarefa ou sintoma intenso). O score do DASH é de zero a 100, obtido através da soma de cada pontuação dada em cada sentença, do resultado extrai o valor trinta e divide-se então por 1,2. O score do questionário optativo é dado pela soma assinalada em cada questão, extraindo o valor 4 e dividindo o resultado por 0,16.

As pacientes que aceitaram também foram fotografadas, conforme Termo de Autorização de Uso de Imagem (Apêndice 2), sendo importante destacar que elas não eram identificadas pelo nome nas fotos e nem nas publicações que por ventura ocorreram e ocorrerão e nem suas faces foram fotografadas. A identificação de cada uma ocorreu via anotação do número da foto na câmera fotográfica nos prontuários de cada uma. As imagens foram tomadas via Iphone 8 (Apple®), com uso de pedestal que foi colocado a um metro da paciente e uma lâmpada de LED circular, para melhor tomada das imagens. As imagens foram armazenadas numa pasta própria para a pesquisa e depois transferidos para um pen-drive específico para esta pesquisa.

A Fotobiomodulação foi realizada com o aparelho de LED Cicatrillux (Cosmedical®) que contém 36 emissores de luz vermelha em uma placa de neoprene com 10x12cm com comprimento da onda de LED 660nm, cujo diâmetro do spot óptico é de 5mm, potência média de cada LED de 5mW, entregando 3J por ponto em 10 minutos, conforme Figura 4.

A placa de FBM-LED foi envolta num filme plástico já que a mesma ficou em contato direto com a pele a ser tratada, desta forma, não ocorrendo o contato entre a pele e o aparelho. Entre cada paciente este filme plástico era trocado e o usado descartado em local apropriado. Este estudo foi denominado *Photodermis* pelos pesquisadores.

Figura 4: Equipamento de Fotobiomodulação Cicatrillux utilizado no estudo *Photodermis*, do fabricante Cosmedial®.



Fonte: Imagem da internet na página www.cosmedical.com.br/cicatrillux-11

Sempre antes e após a aplicação da Fotobiomodulação, a pele era observada e caso estivesse ocorrendo algum desconforto advindo desta aplicação, a terapia poderia ser suspensa. As reações cutâneas e a dor continuaram a ser classificadas semanalmente até o final do tratamento, e esta avaliação foi realizada de forma independente por três avaliadores previamente treinados: fisioterapeuta, enfermeiro e oncologista. Os critérios de pontuação de morbidade de Radiação Aguda desenvolvidos pelo Grupo de Oncologia de Radiação (RTOG), além da Escala Visual de Dor (EVA) foram utilizados como diretrizes e anotados no prontuário.

Se caso algum dos avaliadores percebesse qualquer evento adverso que pudesse ser atribuído à intervenção, ou se a paciente desejasse retirar o consentimento a qualquer momento, essa era imediatamente retirada do estudo, não sendo, em hipótese nenhuma, prejudicada em seu tratameto oncológico. Os pontos de saída para este estudo incluíam um atraso na radioterapia superior a 10 dias (se a ruptura não for causada por radiodermite) ou a ausência do paciente em sessões semanais, ou o desejo de não mais participar da pesquisa.

A participação neste estudo foi considerada completa após a consulta de retorno na referida clínica de radioterapia, normalmente 15 dias após a finalização da radioterapia, realizada pelo médico e enfermeira que a acompanhou durante todo o tratamento.

3.7 DESFECHOS

3.7.1. Principal

- Radiodermite: foi avaliada segundo a escala “*Radiation Therapy Oncology Group*” (RTOG) que classifica a radiodermite em cinco graus, a saber, grau zero onde não apresenta reação alguma, grau 1 com leve eritema, epilação e descamação seca, grau 2 com eritema doloroso, descamação úmida, moderado edema, grau 3 com a presença de descamação úmida, confluyente, com edema importante e grau 4 com ulceração, hemorragia e/ou necrose tecidual.

3.7.2. Secundários

- Aderência: verificada pela assiduidade, participação e continuidade ao tratamento proposto, pela frequência das vindas ao tratamento.

- Qualidade de vida relacionada a saúde: foi avaliada a qualidade de vida pelos questionários “*European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire*” (EORTC QLQ-BR23) e “*European Organization for Research and Treatment of Cancer*” (EORTC QLQ-30).

- Funcionalidade do membro: Para mensuração da função do membro superior do dimídio comprometido foi utilizado o “*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire*” (DASH) e pelo “*Behavioral Risk Factor Surveillance System*” (BRFSS).

- Outras: qualquer outro relato da paciente foi anotado, conforme observação da participante.

3.8. VARIÁVEIS DESCRITIVAS E DE CONTROLE

- Idade: foram anotadas a data de nascimento completa e a idade em anos na data da inclusão no estudo. Na análise, foi estudado como variável contínua e dicotômica (de acordo com a distribuição de frequência).

- Escolaridade: foi considerado o grau de instrução, sendo categorizada em: analfabeto, fundamental completo e incompleto, médio completo e incompleto, superior completo e incompleto, pós-graduação.

- Cor da pele: foi considerada conforme relato, auto declarado, sendo estratificada em branca, negra, amarela, parda e indígena.

- Ocupação: foi considerado pelo relato da paciente da sua condição de ocupação atual, sendo estratificado em: dona de casa (aquelas que desenvolvem as atividades domésticas como ocupação principal) e trabalho externo (aquelas que desenvolvem atividades profissionais).
- Moradia: foi considerado pelo relato da paciente sobre sua moradia como própria, alugada, reside com familiares, reside com amigos ou outros.
- História familiar de câncer: foi considerado pelo relato da paciente caso a mãe ou alguma irmã teve câncer de mama.
- Índice de massa corporal: foi utilizado o peso e altura auto referida e o índice de massa corporal (IMC) foi referido através da razão entre o peso (em quilos) e o quadrado da altura (em metros), realizado por um aplicativo de celular, o “IMC Calculadora”.
- Tabagismo: foi considerado conforme relato da paciente. Foi verificada a resposta quando questionado se fuma (sim ou não), idade de início do fumo, número de dias que fumou nos últimos 30 dias e número de cigarros por dia nos últimos 30 dias. Para fins de estatística analítica, serão classificados em quatro categorias: fumantes diários (aquelas que fumaram, pelo menos, um cigarro por dia por no mínimo um mês antes do preenchimento do questionário); fumantes ocasionais (aquelas que não fumaram diariamente); ex-fumantes (aquelas que, após terem sido fumantes, deixaram de fumar há pelo menos um mês); e não-fumantes (aquelas que nunca fumaram ou iniciaram há menos de 1 mês).
- Etilismo: foi verificado o hábito do consumo de álcool (sim ou não), a frequência semanal em dias nos últimos 30 dias e a idade de início desse hábito, conforme relato delas.
- Estado de saúde: foi utilizado o módulo do VIGITEL que contempla pergunta relativa à classificação do estado de saúde, sendo classificada como muito bom, bom, regular, ruim, muito ruim, não sei.
- Tipo de cirurgia mamária: conforme descrito no relatório cirúrgico, sendo classificadas como cirurgia conservadora (segmentectomia, quadrantectomia, linfadenectomia axilar exclusiva) ou mastectomia (Halsted, mastectomia radical modificada a Patey, mastectomia radical modificada a Madden, mastectomia higiênica, mastectomia simples, linfadenectomia exclusiva), com ou sem reconstrução mamária imediata.
- Radioterapia (RXT): foi considerada com base nas anotações constantes nos prontuários, preenchidos pelo médico radioterapeuta, após término do tratamento, classificada como neoadjuvante, adjuvante, paliativa ou ausente. Foi verificado o local irradiado (plastrão, mama residual, cadeias de drenagem).
- Hormonioterapia: com base em anotações em prontuário, sendo estratificada em neoadjuvante, adjuvante, paliativa ou ausente.

- Quimioterapia: em caráter adjuvante/neoadjuvante (curativo), paliativo, ausente. Os dados foram coletados conforme relato em prontuário pela oncologia clínica;
- Número de linfonodos comprometidos: foi obtido através do exame histopatológico, sendo dicotomizado na análise bivariada em positivo e negativo.
- Tamanho do tumor: foi classificado segundo preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), estratificado como: TX, T0, T1, T2, T3 e T4.
- Estadiamento tumoral: foi utilizada a classificação clínica TNM preconizada pela UICC e descrita nos exames da paciente.
- Lateralidade cirúrgica: foi observado o lado acometido pelo tumor em lado direito e/ou esquerdo.
- Presença de comorbidades: foi considerada comorbidade a presença de hipertensão arterial, doença benigna da mama ou outras patologias prévias no momento do diagnóstico.

3.9. CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

Para o cálculo da taxa amostral utilizou-se a taxa de radiodermite de 30% sem Fotobiomodulação e 7% com Fotobiomodulação. Logo, seriam necessárias 110 pacientes (55 por grupo) para $\alpha=5\%$, $1-\beta=90\%$. Isto significa que 110 pacientes seriam necessárias para uma chance de 90% de detectar, com nível de significância de 5%, a diminuição da radiodermite Grau 2 ou mais de 30% no grupo controle para 7% no grupo experimental.

3.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise descritiva e comparativa dos grupos intervenção, em relação às variáveis selecionadas. A avaliação dos desfechos foi executada por intenção de tratamento e por adesão ao protocolo, através do risco relativo, e intervalo de confiança de 95%. Para análise dos dados foi utilizado “*Statistical Package for Social Sciences*” (SPSS) v.23 Demo (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos). Para avaliações inter-grupo da proporção de radiodermite, o teste Qui-quadrado foi usado para comparar a intervenção e o controle do grupo além do uso do teste de U de Mann-Whitney que correlaciona as médias das variáveis não paramétricas, o score final de cada grupo.

3.11. ASPECTOS ÉTICOS

Os possíveis riscos que a participante esteve sujeita consistiam na perda das informações descritas nas anotações e questionário do pesquisador advindas da perda destes documentos; o constrangimento por ter sua identidade divulgada, constrangimento por ter sua vida e intimidade exposta. Todavia a pesquisadora tomou todo o cuidado para que isso não ocorresse, manuseando cuidadosamente todos os documentos, sendo que os mesmos não eram identificados, nem os participantes e nem a instituição. Frente a isso, foram utilizados códigos para preservar a identidade. As participantes randomizadas no grupo FBM tinham um adesivo redondo na cor verde na pasta que continha seu prontuário de pesquisa, todas as pastas eram da mesma cor (verde militar) e identificadas por um número, de 1 a 10.

Os pesquisadores firmaram o compromisso ético de cumprir o que está estabelecido na Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 respeitando as atitudes e habilidades do observado e, quando necessário oportunizará momentos de diálogos privados a fim de permitir que o participante exponha todos os seus sentimentos. A pesquisadora também se colocou à disposição para questionamentos sobre qualquer situação apresentada. Tomou cuidado para não interferir nas atividades cotidianas e caso houvesse qualquer problema relacional foi oportunizado o diálogo junto aos envolvidos. Sendo assim, o desenvolvimento desta pesquisa ocorreu dentro dos padrões éticos, cumprindo às exigências éticas e científicas fundamentais.

Ainda é desconhecido qualquer risco em relação à aplicação da Fotobiomodulação, entretanto, caso ocorresse qualquer queixa com relação ao protocolo, a pesquisadora garantiria atendimento na vigência de algum evento adverso advindo do protocolo utilizado.

Após a aceitação em participar do estudo, as mulheres foram informadas da necessidade de executarem as orientações fornecidas, assim como prestarem informações precisas e reais com relação aos sintomas e efeitos causados pelas técnicas utilizadas.

4. RESULTADOS

A coleta dos dados foi de 26 setembro de 2018 até 20 novembro de 2019 e necessitou ser adiada em 2020 por conta da pandemia do COVID-19. Uma análise interina foi realizada e optou-se por finalizar a coleta, tendo em vista os resultados obtidos e abaixo demonstrados.

Foram convidadas a participar desta pesquisa 55 mulheres, entretanto 3 delas negaram a entrada no estudo sem justificativa e 52 então aceitaram participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Estas então foram randomizadas pelo aplicativo de celular “*Randomizer for Clinical Trial*” (MEDSHARING), sendo divididas em 26 delas no grupo tratamento, chamado FBM e 26 delas no grupo controle. Quatro participantes do grupo controle solicitaram deixar o estudo sendo que 3 delas necessitaram alterar o horário das sessões de radioterapia e uma delas desistiu sem justificar o motivo. Uma das participantes, a de número 2, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral, então um lado foi randomizado no grupo controle e o outro no grupo tratamento.

Abaixo seguem as tabelas com os dados obtidos.

Tabela 1 – Dados de identificação das mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26)	Controle (n=22)	<i>p</i>
	Media (%)	Media (%)	
Idade	52,46	50,45	0,520
Raça			
Branca	24 (92,3)	20 (90,9)	
Parda	2 (7,7)	2 (9,1)	
Escolaridade			
Analfabeta	0	0	
Fundamental completo	0	0	
Fundamental incompleto	1 (3,8)	2 (9,1)	
Médio completo	8 (30,8)	9 (40,9)	
Médio incompleto	0	0	

Superior incompleto	2 (7,7)	0	
Superior completo	15 (57,7)	11 (50,0)	
Pós-graduação	0	0	
<hr/>			
História familiar de câncer de mama			
Mãe	5 (19,2)	0	
Irmã	2 (7,7)	1 (4,5)	
<hr/>			
Paridade			0,881
Não	10 (38,5)	8 (36,4)	
Sim	16 (61,5)	14 (63,6)	
<hr/>			
IMC			0,150
Baixo peso	0 (0)	2 (9,1)	
Normal	8 (30,8)	10 (45,5)	
Sobrepeso	13 (50)	4 (18,2)	
Obeso	5 (19,2)	6 (27,3)	
<hr/>			
Tamanho da mama/tamanho soutien			0,226
≤44	12 (46,2)	14 (63,6)	
>44	14 (53,8)	8 (36,4)	

Legenda: Idade: em anos, IMC: Índice de Massa Corporal, Baixo peso: abaixo 18,5; Normal: 18,5-24,9; Sobrepeso: 25-29,9; Obeso: acima 30.

Na tabela 1 pode-se observar que as características demográficas das participantes dos dois grupos não diferiram entre elas, quando se compara idade, raça, histórico familiar para câncer de mama, paridade, Índice de massa corporal (IMC) e tamanho da mama. O tamanho da mama foi obtido questionando-as com relação ao tamanho do *soutien* utilizado no momento da coleta dos dados, isto é, levando-se em conta o *status* da mama no momento da radioterapia.

Na tabela 2, tem-se o estadiamento clínico e histopatológico do tumor, o hemicorpo afetado, o tipo histológico, o grau histológico e a imuno-histoquímica tumoral. Dados estes que também não diferiram entre os grupos do estudo, com T2 como maior tamanho do tumor, com 17 (65,4%) e 15 (68,2%) com N0 para o *status* linfonodal, um único caso com tumor bilateral, 18 (69,2%) e 15 (68,2%) apresentando o Carcinoma Ductal Invasivo (CDI), de grau 2 para 10 (38,5%) e 9 (40,9%) para grupo FBM e controle respectivamente. Ainda com relação ao exame imuno-histoquímica, os grupos FBM e controle apresentaram receptor estrogênio positivo em 20 (52,6%) e 18 (47,4%) com $p=1,00$, receptor progesterona positivo 17 (70,8%) e 16 (72,7%)

com $p=0,887$, HER2 negativo para a maioria delas 18 (75%), 16 (80%) com $p= 0,694$ e Triplo negativo positivo somente para 2 (8%) e 1 (4,5%) com $p=1,00$ respectivamente.

No agrupamento para estadiamento clínico em E0+ECI+ECIIA e ECIIB+ECIIIA+ECIIIB, observa-se, no grupo FBM e controle, 18 (69,2%) e 15 (68,2%), e 8 (30,8%) e 7 (31,8%), respectivamente com $p=0,938$, demonstrando novamente a similaridade entre os grupos randomizados. Esta mesma observa-se o agrupamento com considera-se o estadiamento patológico, com E0+ECI+ECIIA e ECIIB+ECIIIA+ ECIIB, no grupo FBM e controle, 13 (59,1%) e 14 (70%), e 9 (40,9%) 6 (30%), respectivamente, com $p=0,461$.

Tabela 2 - Estadiamento clínico e histopatológico do tumor das mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26) Media (%)	Controle (n=22) Media (%)	<i>p</i>
Tamanho do tumor			
Tis+T1	13 (50,0)	9 (40,9)	
T2	11 (42,3)	11 (50,0)	
T3+T4	2 (7,7)	2 (9,0)	
Status de linfonodos			
N0	17 (65,4)	15 (68,2)	
N1	9 (34,6)	7 (31,8)	
Estadiamento clínico			
Inicial	18 (69,2)	15 (68,2)	
Avançado	8 (30,8)	7 (31,8)	
Lado do Tumor			
Direita	11 (42,3)	17 (77,3)	
Esquerda	15 (57,7)	4 (18,2)	
Bilateral	0	1 (4,5)	
Tipo Histológico			
CDI	18 (69,2)	15 (68,2)	
Demais tipos histológicos	8 (30,7)	7 (31,8)	
Grau Histológico			

G1	6 (23,1)	7 (31,8)	
G2	10 (38,5)	9 (40,9)	
G3	1 (3,8)	4 (18,2)	
ND	2 (7,7)	2 (9,1)	
Tamanho do tumor histopatológico			
Tis+T1	17 (65,4)	9 (40,9)	
T2	8 (30,8)	10 (45,5)	
T3 + T4	1 (3,8)	3 (13,6)	
Status de linfonodos histopatológico			
N0	15 (57,7)	14 (63,6)	
N1	9 (34,7)	5 (22,7)	
N2	2 (7,7)	2 (9,1)	
N3	0	1 (4,5)	
Estadiamento histopatológico			
Inicial	13 (50,0)	14 (63,7)	
Avançado	9 (34,6)	6 (27,2)	
ND	4 (15,4)	2 (9,1)	
Receptor estrogênio			1,000
Negativo	4 (16,7)	4 (18,2)	
Positivo	20 (52,6)	18 (47,4)	
ND	2 (7,7)		
Receptor progesterona			0,887
Negativo	7 (29,2)	6 (27,3)	
Positivo	17 (70,8)	16 (72,7)	
ND	2 (7,7)		
HER2			0,694
Negativo	18 (75)	16 (80)	
Positivo	6 (25)	4 (20)	
ND	2 (7,7)	2 (9,1)	
Triplo negativo			1,00
Negativo	23 (59,2)	21 (95,5)	
Positivo	2 (8)	1 (4,5)	
ND	1 (3,8)	0	

Legenda: Estadiamento clínico e Estadiamento histopatológico inicial correspondem de 0 até IIA e avançado IIB até IV; tipo histológico CDI corresponde ao carcinoma ductal invasivo, ND não declarado.

Na tabela 3 são apresentados os tratamentos realizados pelas participantes da pesquisa, incluindo Quimioterapia neo-adjuvante e adjuvante e Hormonioterapia neo-adjuvante e adjuvante em que observa-se a maioria delas não necessitou realizar quimioterapia neoadjuvante (69,2% e 77,3%), nem hormonioterapia adjuvante (96,2% e 100%), 16 (61,5%) e 15 (68,2%) não necessitaram de quimioterapia após o procedimento cirúrgico e 20 (76,9%) e 19 (86,4%) estavam em tratamento hormonal após a cirurgia para retirada do câncer de mama.

Tabela 3 – Tratamentos realizados pelas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26) MÉDIA ± SD	Controle (n=22) MÉDIA ± SD	<i>p</i>
Quimioterapia Neo-adjuvante			0,532
Sim	8 (30,8)	5 (22,7)	
Não	18 (69,2)	17 (77,3)	
Quimioterapia Adjuvante			
Sim	10 (38,5)	7 (31,8)	
Não	16 (61,5)	15 (68,2)	
Hormonioterapia Adjuvante			0,478
Sim	20 (76,9)	19 (86,4)	
Não	6 (23,1)	3 (13,6)	

A cirurgia mais realizada, para ambos os grupos, FBM e controle, respectivamente, foi a Setorectomia (84,6% e 63,6%), sendo que a maioria não fez linfadenectomia axilar (84,6% e 81,8%), 20 (76,9%) e 20 (95,5%) realizaram a Biópsia do Linfonodo sentinela e com a maioria delas também com linfonodos retirados negativos (57,7% e 72,7%) nos respectivos grupos, conforme observa-se na tabela 4 onde apresentam-se os dados cirúrgicos como o tipo de cirurgia realizado bem como a investigação de linfonodos sentinela ou linfadenectomia realizadas.

Tabela 4 – Dados cirúrgicos das mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26)	Controle (n=22)	<i>p</i>
	MEDIA ± SD	MEDIA ± SD	
Tipo de cirurgia			
Mastectomia total	1 (3,8)	0 (0,0)	
Setorectomia	22 (84,6)	14 (63,6)	
Mastectomia com reconstrução	2 (7,7)	4 (18,2)	
Adenomastectomia	1 (3,8)	4 (18,2)	
Linfoadenectomia axilar			
			1,000
Não	22 (84,6)	18 (81,8)	
Sim	3 (11,5)	3 (13,6)	
ND	1 (3,8)	1 (4,5)	
Linfonodos retirados			
Nenhum	0 (0,0)	1 (4,5)	
1 a 5 unidades	0 (0,0)	0 (0,0)	
6 a 10 unidades	1 (3,8)	1 (4,5)	
11 a 15 unidades	1 (3,8)	2 (9,0)	
16 a 20 unidades	1 (3,8)	1 (4,5)	
ND	23 (88,5)	17 (77,3)	
Biopsia Linfonodo Sentinela			
			0,198
Não	5 (19,2)	1 (4,5)	
Sim	20 (76,9)	20 (95,5)	
ND	1 (3,8)	1 (4,5)	
Linfonodos retirados BLS			
Nenhum	1 (3,8)	0 (0,0)	
1 a 5 unidades	15 (57,6)	18 (68,1)	
6 a 10 unidades	4 (15,3)	5 (22,6)	
ND	6 (23,1)	2 (9,1)	
Linfonodos positivos			
Não	15 (57,7)	16 (72,7)	
Sim	5 (19,2)	4 (18,2)	

ND 6 (23,1) 2 (9,1)

Legenda: ND não declarado, BLS biópsia do linfonodo sentinela

As características clínicas e demográficas não diferiram entre os grupos, demonstrando que existiu uma equiparação entre eles. Na tabela 5 são descritas as médias das doses de radioterapia obtidas por cada grupo, demonstrando também a equiparação entre as doses onde pode-se observar que a dose total de radioterapia foi de 50,56Gy no grupo FBM e 50,85Gy no grupo controle, com doses muito equiparadas em mama (45,57Gy e 45,4Gy) e em fossa supraclavicular (49,73Gy e 49,5Gy). É importante que as doses, entre os grupos, sejam similares já que doses mais altas interferem diretamente nos efeitos às estruturas por ela irradiadas.

Tabela 5 – Doses de radioterapia em mama e áreas adjacentes recebidas pelas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26)	Controle (n=22)
	MEDIA	MEDIA
Dose Total de RT	50,56 Gy	50,85 Gy
Dose de radioterapia na mama	45,57 Gy	45,4 Gy
Dose de radioterapia em fossa supra clavicular	49,73 Gy	49,5 Gy

Na tabela 6 são apresentados os dados pertinentes a presença ou ausência de radiodermite no plastrão mamário, a tabela 7 apresenta os graus de radiodermite e na tabela 8 os dados agrupados em grau 0 a 1, graus 2 a 3 de radiodermite naquele local. Vale a pena ressaltar que as participantes do estudo também não sabiam em qual grupo elas estavam alocadas e foi informado somente a aquelas que solicitaram verbalmente, ao final do estudo. Os graus de radiodermite foram avaliados tendo a escala da RTOG como parâmetro. As avaliações pelos médicos que acompanhavam a voluntária do estudo e a enfermeira foram realizados em momentos distintos.

Quando avaliado a presença ou não de radiodermite na mama, isto é, no local onde a FBM foi aplicada, o grupo FBM teve 48,1% e grupo controle 86,4% de presença de qualquer

grau de toxicidade nesta região, com risco relativo de 0,14 (IC95% 0,035-0,61) $p=0,009$, isto é o grupo FBM teve 86% menor risco de desenvolver a radiodermite com o uso da Fotobiomodulação com 660nm quando comparado ao grupo controle.

Tabela 6 – Presença ou ausência de radiodermite no plastrão mamário avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26) %	Controle (n=22) %	Total %	<i>p</i>
Radiodermite no plastrão mamário				0,009
Ausência de radiodermite	14 (51,9)	3 (13,6)	17 (34,7)	
Presença de qualquer radiodermite	13 (48,1)	19 (86,4)	32 (65,3)	
Total	27 (100)	22 (100)	49 (100)	

Quando se observa o grau de radiodermite isoladamente no plastrão mamário, nota-se que no grupo FBM os graus 0 e 1 foram os mais incidentes, com 51,9% e 44,4% respectivamente. Já o grupo controle apresentou 40,9% de radiodermite grau 1 e grau 2 e uma das participantes desenvolveu grau 3 de toxicidade na pele. Quando se agrupa em grau 0 e 1, os menos debilitantes e grau 2 e 3, os com mais chances possibilitar o adiamento das sessões de radioterapia, uma (3,7%) das participantes do grupo FBM apresentou radiodermite grau 2 e 10 (45,5%) no grupo controle, estes dados denotam 95% de chance de reduzir a radiodermite grau 2 e 3 no grupo FBM (RR0,046 (IC95% 0,005-0,40) $p=0,005$).

Tabela 7 – Graus de radiodermite no plastrão mamário avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26) %	Controle (n=22) %	<i>p</i>
Grau de Radiodermite em plastrão mamário			0,002
0	14 (51,9)	3 (13,6)	

1	12 (44,4)	9 (40,9)
2	1 (3,7)	9 (40,9)
3	0	1 (2,2)
Total	27 (100)	22 (100)

Tabela 8 - Graus de radiodermite no plastrão mamário agrupado avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26) %	Controle (n=22) %	Total %	<i>p</i>
Grau de radiodermite no plastrão mamário				0,005
Grau 0 a 1	26 (96,3)	12 (54,5)	38 (77,6)	
Grau 2 a 3	1 (3,7)	10 (45,5)	11 (22,4)	
Total	27 (100)	22 (100)	49 (100)	

Em contra partida, quando se observam os dados sobre a radiodermite graduada fora da área da mama, isto é, no local onde a Fotobiomodulação não se fez presente, que estão na tabela 9, 10 e 11, constata-se que não houve diferença entre os grupos relativos à presença de radiodermite, com 88,9% no grupo FBM e 90,9% do grupo controle com RR 0,80 (IC95% 0,12-5,26) $p=0,81$. E quando se agrupa Grau 0 e 1 tem-se 12 (44,4%) e 9 (40,9%) e grau 2 e 3, 15 (55,6%) e 13 (59,1%) respectivamente no grupo FBM e controle, o que demonstra a mesma possibilidade de aparecimento da radiodermite com RR 0,86 (IC95% 0,27-2,70) $p=0,80$.

Tabela 9 - Presença ou ausência de radiodermite fora da área da mama, avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26) %	Controle (n=22) %	Total %	<i>p</i>
Radiodermite fora da mama				0,810
Ausência de radiodermite	3 (11,1)	2 (9,1)	5 (10,2)	
Presença de qualquer radiodermite	24 (88,9)	20 (90,9)	44 (89,8)	
Total	27 (100)	22 (100)	49 (100)	

Tabela 10 – Graus de radiodermite fora da área da mama avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26) %	Controle (n=22) %	<i>p</i>
Grau de Radiodermite fora da mama			0,801
0	3 (11,1)	2 (4,4)	
1	9 (33,3)	7 (31,8)	
2	9 (33,3)	10 (45,5)	
3	6 (22,2)	3 (13,6)	
Total	27 (100)	22 (100)	

Tabela 11– Graus de radiodermite agrupado na mama avaliados pelos avaliadores cegados nas mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26) %	Controle (n=22) %	Total %	<i>p</i>
Grau de radiodermite fora da mama				0,80
Grau 0 a 1	12 (44,4)	9 (40,9)	21 (42,9)	
Grau 2 a 3	15 (55,6)	13 (59,1)	28 (57,1)	
Total	27 (100)	22 (100)	49 (100)	

Para finalizar, na tabela 12, observam-se os escores dos questionários de funcionalidade “*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire*” (DASH), e de qualidade de vida, “*European Organization for Research and Treatment of Cancer*” (EORTC QLQ-30) como qualidade de vida global para pessoas com câncer e “*European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire*” (EORTC QLQ-BR23) específico para pessoas com câncer de mama e o “*Behavioral Risk Factor Surveillance System*” (BRFSS) sobre hábitos de vida, ambos utilizados na pesquisa.

Aqui também não se identificam diferenças entre os grupos mostrando uma homogeneidade entre as participantes da pesquisa, com médias dos valores nos escores dos questionários de qualidade de vida e funcionalidade sem significância estatística.

Tabela 12 – Questionários de funcionalidade, DASH, de qualidade de vida, EORTC QLQ-30 e EORTC QLQ-BR23 e BRFSS das mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama, grupo de tratamento (FBM) e grupo controle.

	FBM (n=26)	Controle (n=22)	<i>p</i>
	MEDIA	MEDIA	
DASH	24,31	24,73	0,910
EORTC QLQ-30			
Escala funcional	25,48	23,34	0,590
Escala de sintomas	25,33	23,52	0,650
Escala de saúde global	24,77	24,18	0,880
EORTC QLQ-BR23			
Escala de sintomas	24,25	24,8	0,890
Escala de funcionalidade	25,23	23,64	0,680
Escala função sexual	27,29	21,2	0,090
BRFSS			
Condição de saúde	26,62	22	0,200
Dias saudáveis	26	22,7	0,370
Saúde mental	22,34	24,88	0,480
Atividades habituais	27	21,55	0,070

Legenda: DASH: “*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire*”; EORTC QLQ-30: “*EORTC Quality of Life*”; EORTC QLQ-BR23: “*European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire*”; BRFSS “*Behavioral Risk Factor Surveillance System*”

5. DISCUSSÃO

Os resultados mostram que tanto no grupo Fotobiomodulação, aqui denominado FBM, quanto no grupo Controle, denominado Controle, a média de idade foi de 52,46 e 50,45 anos respectivamente, tendo $p= 0,52$, o que gera uma similaridade entre os grupos. A mesma similaridade observa-se na cor da pele, sendo este item o resultado da autodenominação no momento da entrevista. Conforme observa-se na ficha de anamnese, Anexo 3, todas as cores de pele eram lidas em voz alta a paciente e esta era definia, escolhendo entre os itens branca, preta, amarela, parda, indígena e sem informação sem a interferência da avaliadora.

Com relação ao nível de escolaridade, 15 (57,7%) e 11 (5,0%) das participantes deste estudo relataram, no item escolaridade, terem grau Superior completo e em nenhum dos grupos relatou serem analfabetas ou terem Pós-graduação.

Já quando questionadas sobre a presença de histórico familiar de câncer de mama, 5 (19,2%) participantes do grupo FBM relataram que a mãe havia sido diagnosticada com câncer de mama e 2 (7,7%) delas que alguma irmã positivou para câncer de mama e no grupo Controle somente 1 (4,5) delas relatou que uma irmã havia sido diagnosticada com câncer de mama.

Brewer et al. (2017) relatam que o risco para câncer de mama aumenta significativamente quando existem casos na família, chegando à faixa de risco de 3,5 vezes entre familiares, dependendo do grau de parentesco. Este fato pode causar muita ansiedade nas mulheres e torna-se importante medir o risco associado a ele, especialmente naquelas que já tem algum parente com CA mama, principalmente de primeiro grau. Aqui, possivelmente pelo número de participantes, não se observou muito o risco familiar ou histórico familiar comprometendo o surgimento do CA mama.

Além do sexo feminino, o envelhecimento é um dos fatores de risco mais significativos para o aparecimento do câncer de mama. Em 2016, aproximadamente 99,3% e 71,2% de todos óbitos associados ao câncer de mama nos EUA foram relatados em mulheres de 40 e 60 anos, respectivamente de acordo com Sun et al. (2017).

Quase $\frac{1}{4}$ dos casos de câncer de mama estão relacionados ao histórico familiar. As mulheres cuja mãe ou irmã tiveram câncer de mama, estão mais propensas a doença. Mulheres com parentes de primeiro grau com CA de mama tem 1,75 vezes mais chance de ter a doença que aquelas sem parentes afetados. Se a mulher tiver dois ou mais parentes de primeiro grau com CA mama, esta tem 2,5 vezes mais chance de tê-lo também. Esta suscetibilidade hereditária está parcialmente atribuída as mutações relacionadas aos genes BRCA1 e BRCA2 (SUN et al, 2017). No estudo aqui presente, somente 5 (19,2%) das mulheres do grupo FBM

relataram que as mães já haviam sido diagnosticadas com câncer de mama e 2 (7,7%) e 1 (4,5%) das participantes do grupo FBM e do grupo controle, respectivamente, informaram que haviam irmãs diagnosticadas com câncer de mama.

Os fatores reprodutivos como menarca precoce, menopausa tardia, idade avançada da primeira gestação e baixa paridade também podem aumentar a risco de desenvolver CA mama. Cada atraso de um ano na menopausa, aumenta em 3% o risco de câncer de mama e cada atraso de um ano na menarca ou cada nascimento adicional diminui o risco de câncer de mama em 5% ou 10%, respectivamente (SUN et al, 2017).

Picon-Ruiz et al. (2017) destacam que nas últimas décadas, houve um crescimento acelerado da obesidade no mundo, impactando a condição de saúde. Estima-se que existem mais de 1,9 bilhão de adultos estão acima do peso, isto é, com Índice de Massa Corporal (IMC) entre 25 e 29,9 kg/cm² sendo mais de 600 milhões destes obesos, com IMC acima de 30 kg/cm². Além disso, estes autores destacam que a obesidade está associada a um maior risco de desenvolver câncer de mama, particularmente em mulheres na pós-menopausa, e também a um pior desfecho da doença para mulheres de todas as idades. O IMC das mulheres do presente estudo ficou equiparado estatisticamente, $p=0,15$, o que reflete uma homogeneidade do grupo, com 18 (69,2%) das participantes do grupo FBM e 10 (45,5%) delas variando de sobrepeso a obesidade. Um fator a ser destacado é que o alto peso corporal pode ser um dos fatores associados a radiodermite e, o grupo FBM teve mais porcentagem de mulheres com maior chance de desenvolver esta condição, fato este não observado com o uso da terapêutica proposta.

No estudo de Kraus-Tiefenbacher et al. (2012), os fatores influenciadores para o surgimento da radiodermite foram definidos em três grupos: intrínsecos como tabagismo, idade, volume de mama, IMC e alergias; tamanho do tumor, e hormonioterapia com tamoxifeno, inibidores da aromatase e quimioterapia. Eles destacam a existência da influência positiva para o surgimento da radiodermite aguda nos maiores volumes de mama, tabagismo durante a radioterapia, tamanho do tumor e a terapia anti-hormônio. Para estes pesquisadores, nem a idade do paciente, o IMC e o tipo do quimioterápico prescrito influenciariam na radiodermite. Aqui na presente pesquisa, não observamos diferenças estatísticas no que tange ao tamanho do tumor, volume de mama e tabagismo possivelmente por este motivo estes indicadores não podem ser correlacionados.

Diferente de alguns estudos que mostram correlação positiva para toxicidade de pele e alto IMC, no estudo de Kraus-Tiefenbacher et al. (2012), o IMC alto não apresentou valor preditivo positivo para tais efeitos de pele, possivelmente, segundo eles, porque o IMC delas

eram, em média, de 23,9 e o IMC acima de 25 é o que apresenta maior chance de radiodermite. No presente estudo, mesmo o grupo FBM, apresentando IMC acima de 25 (sobrepeso e obesidade) em 69,2% contra 10% no grupo controle, conforme tabela 1, esta variável não teve influência na presença da radiodermite, até porque o grupo FBM teve menor incidência de radiodermite que o grupo controle.

Quando questionadas sobre os hábitos do consumo regular de álcool, tabaco e prática de atividade física as respostas foram as seguintes: 19 (86,36%) no grupo FBM e 19 (73%) ingeriram um *drink* alcoólico pelo menos uma vez nos últimos 30 dias, sendo a dose máxima 5 *drink*, conforme o “*Behavioral Risk Factor Surveillance System*” (BRFSS). Com relação ao hábito do tabaco, no grupo FBM 9 (34,61%) delas já fumaram e somente uma ainda continuava com este hábito e 4 (15,38%) das participantes do grupo controle já haviam fumado e nenhuma permanecia com este hábito. E, quando questionadas sobre a prática de atividade física regular, isto é, de pelo menos 150 minutos por semana, 12 (46,15%) e 10 (45,45%), no grupo FBM e controle respectivamente, praticavam alguma atividade física regularmente. A atividade física mais relatada foi a caminhada para 11 delas, seguidas do Pilates e da corrida, uma delas relatou praticar boxe, mas estava sem praticá-lo por conta da radioterapia.

Lynch, Neilson, Friedenreich (2010) destacam nos estudos pesquisados na revisão de 73 artigos que em mulheres fisicamente ativas, existe 25% de redução de risco para o CA mama com forte associação deste benefício para as atividades recreativas, realizadas ao longo da vida e após a menopausa, de intensidade moderada a vigorosa, realizada regularmente. Finalizam reforçando que esta prática regular esteja associada a diminuição do risco de câncer de mama por múltiplas vias biológicas inter-relacionadas como menor tecido adiposo, melhor controle hormonal, melhor resistência insulínica de adipocinas e menor inflamação crônica. Destacam por fim que ensaios clínicos com este contexto possibilitarão a clareza sobre o tipo de atividade física mais adequada, além da dose e frequência e periodicidade mais apropriadas visando a redução do risco de CA mama.

Infelizmente, no estudo aqui proposto *Photodermis*, poucas mulheres tinham o hábito da realização da atividade física regular, antes, durante ou na vigência da radioterapia. Quando este item era questionado, elas eram sempre informadas sobre os benefícios da prática regular dos exercícios para a saúde geral, não só para este momento da vida.

Um quarto das participantes do estudo de Kraus-Tiefenbacher et al. (2012) não utilizava a hormonioterapia, 50% delas faziam uso do Tamoxifeno e 25% dos inibidores da aromatase. As pacientes em uso dos inibidores da aromatase apresentaram radiodermite grau 2 em maior escala quando comparadas as sem hormonioterapia ou usando Tamoxifeno. A presença de

radiodermite no grupo sem hormioterapia ou em uso do Tamoxifeno foi semelhante. Aqui no presente estudo, conforme tabela 3, algumas participantes do grupo FBM (76,9%) e 86,4% do grupo controle estavam em uso de hormioterapia durante a radioterapia, mas este não foi um fator que pode ser destacado como preditivo para o aparecimento da radiodermite já que também não houve significância estatística para este item.

O estudo retrospectivo de DeLand et al. (2007) apontou que o uso da FBM com LED (FBM-LED) diminuiu consideravelmente a radiodermite quando realizado conjuntamente a radioterapia, em mulheres que tiveram câncer de mama. Neste estudo, a radiodermite grau 1, grau 2 e grau 3 ocorreram em 60%, 5% e 0%, respectivamente no grupo que recebeu FBM-LED enquanto que o grupo controle sinalizou positivamente em 14%, 64% e 21%, respectivamente. Os autores ainda relataram que somente 5% das pacientes interromperam o tratamento no grupo FBM enquanto 68% do grupo controle interromperam as sessões de radioterapia por conta das reações de pele. Já neste estudo aqui apresentado (tabela 7), a radiodermite no plastrão mamário grau 0 ocorreu em 14 (51,9%), grau 1 em 12 (44,4%), grau 2 em 1 (3,7%) e nenhuma em grau 3 no grupo FBM. No grupo controle a radiodermite grau 0 ocorreu em 3 (13,6), grau 1 e 2 em 9 (40,9%) cada, grau 3 em 1 (4,5) e nenhuma paciente, em ambos os grupos, necessitou interromper o tratamento de radioterapia.

O estudo publicado por Fife et al. (2010), tentou replicar o estudo de DeLand et al. (2007), e realizaram então um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego com mulheres que estavam fazendo radioterapia 3D por câncer de mama. As sessões ocorriam durante a semana num total entre 25 a 28 dias, com ou sem as doses de reforço, chamadas de *boost*. Aquelas mulheres que estavam no grupo FBM-LED imediatamente antes e depois cada sessão de irradiação, sendo o LED de 590 nm e com a placa de luz a 2 cm da pele da paciente. Após o término das sessões de radioterapia, a FBM-LED ainda foi realizada com o intuito de prevenir a radiodermite tardia por 2 semanas, totalizando 7 atendimentos. O grupo controle teve o mesmo protocolo, porém o aparelho não emitia a luz, pois não era ligado. Ambos os grupos foram vendados por uma toalha e receberam as mesmas orientações de como utilizar o hidratante para a pele, de 3 a 4 vezes ao dia, durante todo o tempo do estudo.

O estudo randomizado com grupo controle de Fife et al. (2010), contemplou 33 pacientes. O grupo tratamento utilizou FBM-LED vermelho, com comprimento de onda 590nm e com o aparelho a 2 cm de distância da pele, imediatamente antes e depois da radioterapia. As reações de pele foram avaliadas por fotografia e classificadas conforme os critérios do “*National Cancer Institute*” dos Estados Unidos. No grupo tratamento (n=18), nenhuma paciente teve radiodermite grau 0 ou grau 3, 6 delas grau 1, 12 grau 2. No grupo controle, uma

delas teve radiodermite grau 0 e outra grau 3, 4 delas grau 1, 9 grau 2. Com relação a cessação da terapêutica, 2 mulheres do grupo tratamento e uma do grupo controle precisaram interromper temporariamente as sessões de radioterapia em decorrência da radiodermite e as diferenças entre os grupos, estatisticamente, não foram significativas. Desta forma, os autores concluíram que a FBM com LED não reduziu a incidência nem a interrupção da terapia. No estudo aqui apresentado, também não obtivemos a necessidade de interromper as sessões de radioterapia em decorrência do agravamento da radiodermite na pele, até porque uma única voluntária do estudo (4,5%) apresentou a graduação da radiodermite grau 3 no grupo controle e a equipe de enfermagem logo entrou com medicação tópica orientada pelo médico que a acompanhava.

No estudo de Censabella et al. (2016) ao final das sessões propostas, a radiodermite grau 2 estava presente em 29% das pessoas no grupo controle e em 3% do grupo FBM. Os autores concluíram que o uso da FBM preveniu o agravamento da toxicidade na pele. No estudo *Photodermis*, conforme tabela 7, a radiodermite grau 2 estava presente em 1 (3,7%) no grupo FBM e 9 (40,9%) no controle, mostrando uma similaridade dos resultados obtidos nesta pesquisa e no estudo de Censabella et al. (2016).

Quando se observa a toxicidade de pele fora da mama, isto é, fora da área em que a placa de FBM foi colocada, no estudo *Photodermis*, tem-se os seguintes resultados, conforme demonstrado na tabela 10. No grupo FBM, o grau 0 apresentou 3 (11,1), grau 1 e 2 tiveram 9 (33,3%) cada e grau 3 apresentou 6 (22,2%) contra o grupo controle com 2 (9,0%), 7 (31,8%), 10 (45,5) e 3 (13,6), isto é 24 (88,9%) e 20 (90%) do grupo FBM e controle apresentaram radiodermite. Neste quesito não existiu superioridade ao não aparecimento da radiodermite e isto já era aguardado visto que estas áreas não foram atingidas pela FBM.

A pesquisa de Strouthos et al. (2017) também teve dois grupos, um controle com 45 participantes e um tratamento com FBM com 25 mulheres que realizaram radioterapia por câncer de mama. O aparelho de FBM foi um com emissor de fóton de 660 nm e 850 nm, num cluster com 34 e 35 spots, totalizando 69 spots, cuja terapêutica era realizada 20 a 30 minutos antes das sessões de radioterapia, 2 x/semana. No grupo FBM, 88% das participantes apresentaram radiodermite grau 1 e 12% grau 2 enquanto que no grupo controle, 55% apresentaram radiodermite grau 1, 40% grau 2 e 4% grau 3. O grau de radiodermite foi significativamente menor no grupo FBM em comparação com o grupo controle, assim como podemos observar no estudo *Photodermis* e formalizado na tabela 6.

Após a publicação do DERMIS de Censabella et al. (2016), um estudo randomizado de fase III, o TRANSDERMIS, de Robijns et al. (2018), incluiu 120 pacientes tratadas de câncer de mama para confirmar a eficácia do FBM infra-vermelha (808-905nm) seguindo o mesmo

protocolo do protocolo DERMIS. Ao final da radioterapia, a taxa de radiodermite grau 2 ou maior, bem como os escores de qualidade de vida, melhoraram significativamente no grupo FBM, assim como no primeiro trabalho publicado.

Da mesma forma como descrito no protocolo DERMIS (Censabella et al. 2016), o protocolo TRANSDERMIS de Robijns et al. (2018), confirmou o uso da FBM como eficaz para prevenir a radiodermite aguda pós radioterapia adjuvante no tratamento do câncer de mama. Estes mesmo resultados foram encontrados na presente pesquisa, *Photodermis*, e facilmente identificados na tabela 6, em que o grupo FBM na região do plastrão mamário apresentou 13 (48,1%) participantes com radiodermite contra 19 (86,4%) delas no grupo controle, com $p=0,009$, demonstrando uma estatística favorável ao uso da luz vermelha, com comprimento de onda de 660nm. Entretanto, quando se analisa a área fora da mama, não irradiada pela FBM, tabela 9, tem-se a presença de radiodermite de qualquer grau em 24 (88,9%) e 20 (90%) no grupo FBM e controle respectivamente e sem significância estatística ($p=0,81$).

O estudo TRANSDERMIS, publicado por Robijns et al. (2018a) e Robijns et al. (2018b) contou com 120 mulheres com câncer de mama que realizaram radioterapia convencional fracionada em que a FBM foi testada como prevenção a radiodermite aguda. O aparelho utilizado foi com comprimento de onda entre 808-905nm (infravermelho), 4 J/cm², 2 vezes/semana, durante todo o transcurso da radioterapia. No grupo controle, aquele dos cuidados habituais da pele, orientados na clínica de radioterapia, 30% das mulheres desenvolveram radiodermite grau 2 e 3 enquanto que 7% do grupo FBM teve reação cutânea grau 2. Os autores então concluíram que o estudo TRANSDERMIS confirmou que a FBM foi mesmo capaz de reduzir a incidência de radiodermite aguda grave. Como já comentado, no presente estudo, 1 (3,7%) das participantes do grupo tratamento tiveram radiodermite grau 2 ou 3 e no grupo controle 10 (45,5%), com significância estatística ($p=0,005$) corroborando com os achados de Robijns et al. (2018a) e Robijns et al. (2018b), conforme tabela 8. Já na área não irradiada pela FBM, a radiodermite grau 2 ou 3 ocorreu em 15 (55,6%) e 13 (59,1%), $p=0,8$, nos grupos FBM e controle (tabela 11) demonstrando que ambas as peles das participantes poderiam ser agredidas pela radioterapia.

Extentendo o uso da FBM para prevenção da radiodermite aguda, Robijns et al. (2021) realizaram o estudo prospectivo randomizado, denominado DERMISHEAD, em que avaliou a eficácia da FBM nos cânceres de cabeça e pescoço. Este protocolo utilizou o LASER (808-905nm a 2cm da pele), 2x/semana, desde a primeira sessão de radioterapia. Assim como no DERMIS e no TRANSDERMIS, o DERMISHEAD também reduziu a taxa de radiodermite de

grau 2 ou maior e apoiou a implementação da FBM na rotina prática com a finalidade de reduzir a radiodermite aguda para os cânceres de cabeça e pescoço.

No estudo de Bensadoun et al. (2022) foi proposto o uso da FBM para prevenção e tratamento da mucosite oral e da radiodermite por serem as alterações mais frequentes da radioterapia para câncer de cabeça e pescoço e câncer de mama, respectivamente. O protocolo de tratamento idealizado por Bensadoun et al. (2022) separou os pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) em grupo A e câncer de mama em grupo B, em profilático (A1 e B1) e curativo (A2 e B2). A Fotobiomodulação era realizada com um aparelho de 650nm e as doses profiláticas eram de 3 J e curativas com 6 J. Se a mucosite oral ou a radiodermite ocorresse no grupo de dose profilática, imediatamente este paciente seria transferido para o grupo curativo, com 6 J/cm² e se alguém do grupo de dose curativa não mais apresentasse a lesão antes do final das radioterapias, a dose seria diminuída para 3 J/cm². Nos grupos A1 e B1, a FBM era aplicada nas áreas de risco para mucosite oral ou radiodermite e nos grupos B1 e B2 era aplicada em cada lesão. As orientações de cuidados gerais forma mantidas nos quatro grupos de pesquisa. Para esta pesquisa, o protocolo recomendado foi de pelo menos 3 sessões semanais, preferencialmente 5 e a adesão ao tratamento foi de 3,88 sessões/semana. Apenas um caso de radiodermite grau 3 ocorreu no grupo preventivo (B2) diagnosticada após o término da radioterapia e não durante o tratamento. Os autores finalizam o estudo evidenciando que tanto a mucosite oral com a radiodermite são efeitos adversos frequentes e incapacitantes e todo esforço deve ser proposto para diminuir a incidência e a gravidade dessas afecções, a fim de melhorar a qualidade de vida e otimizar os cuidados de suporte aos pacientes.

Na pesquisa aqui apresentada, *Photodermis*, foi indentificado que uma (4,5%) paciente do grupo controle apresentou reações graves de radiodermite grau 3 e em nenhuma das participantes do grupo FBM. Resultados semelhantes foram encontrados no trabalho de Fife et al. (2010), onde este grau de radiodermite foi observado em 6% das integrantes do grupo controle e em 21% das participantes do grupo controle de DeLand et al. (2007). Nenhum dos três trabalhos, Fife et al. (2010), DeLand et al. (2007) e neste, relataram radiodermite grau 3 ou superior nos grupos der FBM.

No estudo randomizado controlado por placebo com 120 mulheres, denominado TRANSDERMIS, Robijns et al. (2018a) demonstraram que a FBM reduziu a incidência de radiodermite grau 2 e 3 em mulheres que realizaram radioterapia por câncer de mama. Uma recente revisão narrativa de Robijns et al. (2020) resumiu os dados de 9 ensaios clínicos com o uso da FBM em radiodermite, sendo 6 estudos com pacientes de câncer de mama e 3 em câncer em cabeça e pescoço. Resumidamente, os autores afirmam que a FBM pode proteger as pessoas

dos graus mais graves de radiodermite, isto é, os graus 2 e 3 e este mesmo dado pode ser observado nesta pesquisa na tabela 6.

Strouthos et al. (2017) descrevem que após a análise de todos os dados da pesquisa eles perceberam que com o uso da FBM ocorreu um atraso significativo no aparecimento da radiodermite, bem como a redução na gravidade das reações de pele por ela induzidas, além da diminuição da dor associada a esta toxicidade, dado este que também pode ser observado nesta pesquisa quando se observa a redução na gravidade da toxicidade. O atraso no aparecimento da radiodermite não se pode constatar no estudo *Photodermis* pois tivemos uma variedade muito grande de sessões de radioterapia realizada pelas participantes, não possibilitando esta comparação.

Com relação a dor, no estudo *Photodermis*, quando questionadas sobre algum desconforto na pele, elas relatavam a sensação de aumento de temperatura, sensibilidade aumentada no complexo aréolo-papilar, mas sempre discorriam que nada se comparava as sensações percebidas pelo tratamento quimioterápico realizado anteriormente, já que os efeitos colaterais da quimioterapia foram muito superiores para elas.

Strouthos et al. (2017) também descrevem que outro fator importantíssimo da pesquisa foi que nenhuma paciente do grupo FBM necessitou interromper o plano de radioterapia proposto devido a toxicidade da pele, mesmo fato observado por De Land et al. (2007) e na presente pesquisa também. Enquanto que 4% do grupo controle, no trabalho de Strouthos et al. (2017), necessitaram interromper a sequência de tratamento por conta das graves reações cutâneas.

Logo, com o uso da FBM foi possível demonstrar que esta forma terapêutica reduziu significativamente a incidência e a gravidade da radiodermite, resultando tanto na diminuição da incidência e na interrupção das sessões de radioterapia. Estes mesmos dados podem ser verificados na presente pesquisa, sem nenhuma interrupção, desistência ou adiamento ao tratamento proposto.

Tanto no artigo publicado por Fife et al. (2010) como o estudo *Photodermis*, aqui apresentado, uma voluntária necessitou realizar a radioterapia em ambas as mamas e nos dois trabalhos uma das mamas recebeu a FBM e a outra mama foi incluída no grupo controle. Fife et al. (2010), relataram que a reação de pele não foi menos grave na mama tratada com FBM entretanto, no presente trabalho, a mama que não recebeu a FBM teve grau 2 de radiodermite, segundo a RTOG e a mama que recebeu a FBM teve grau 0. Ambas mamas receberam 50,40Gy, em 28 sessões de radioterapia. Estas reações de pele podem ser vistas nas imagens realizadas durante o tratamento e disponíveis já que as pacientes assinaram um termo de consentimento,

liberando as visualizações. Fife et al. (2010) citam que características das pacientes e diferenças entre os tratamentos podem gerar respostas diferentes pois, no trabalho deles, as doses de radiação no grupo controle foram maiores, o que justificariam os maiores graus de radiodermite. No trabalho aqui apresentado, não observados uma superioridade de dose, tamanho de mama ou quaisquer outros fatores que pudessem justificar um maior número de casos de radiodermite no grupo que não recebeu a FBM.

Na revisão narrativa de Robijns et al. (2020), 9 ensaios clínicos sobre o uso da FBM no manejo da radiodermite, foram analisados. No estudo de Schindl et al. (1999), 3 pacientes pós-mastectomia e que desenvolveram úlceras cutâneas induzidas pela radioterapia, foram tratadas com 3 sessões semanais de FBM-LED (632nm) e os resultados mostraram melhora na cicatrização da pele irradiada, assim como no presente trabalho.

Robijns et al. (2020) concluíram que os dados disponíveis nos trabalhos publicados mostram a tendência de redução de radiodermite aguda em graus mais graves, isto é, acima do grau 2, em pacientes tratados com radioterapia, tanto de câncer de mama como nos casos de câncer em cabeça e pescoço. Estes mesmos dados foram observados nesta pesquisa em que se pode concluir que a FBM-660nm foi efetiva para reduzir o agravamento da radiodermite no grupo tratado já que, de acordo com as tabelas 6 a 11, a FBM reduziu muito o risco de radiodermite de graus 2 ou mais na mama e sem influência fora da mama já que o aparelho foi somente colocado em cima do plastrão mamário.

As análises estatísticas utilizadas por Fife et al. (2010), não demonstraram nem menor incidência, nem graus menores de radiodermite ou a não interrupção do tratamento, quando a radioterapia foi realizada concomitante a FBM com LED. Os autores confirmam que estes achados são diferentes dos encontrados em uma séries de outras publicações como DeLand et al. (2007) e na pesquisa aqui apresentada. Fife et al. (2010) destacam que um dermatologista avaliou as reações de pele através de imagens, todas em um mesmo momento, e mesmo que padronizadas, poderiam apresentar vieses e tanto no estudo de DeLand et al. (2007) como no presente estudos, as avaliações foram realizadas semanalmente observando presencialmente as participantes.

Silva et al. (2021) citam que em virtude dos efeitos benéficos da FBM como a aceleração do reparo tecidual, modulação do processo álgico, promoção do bem-estar, esta modalidade terapêutica tem sido preconizada para tratar os efeitos adversos vindos da radioterapia por câncer de mama, como a radiodermite e o linfedema. Estes realizaram um estudo com camundongos para verificar a segurança da aplicação da FBM em câncer de mama triplo negativo. Eles concluíram que a FBM influenciou positivamente o sistema imunológico dos

camundongos já que recrutou neutrófilos anti-tumorais proporcionando a redução do volume tumoral, prevenindo a progressão tumoral, mitigando os efeitos adversos da radioterapia e diminuindo número de nódulos metastáticos pulmonares. Na pesquisa aqui apresentada, 3 participantes apresentavam câncer de mama triplo negativo e como a proposta do trabalho não será o seguimento delas, não podemos afirmar como elas se encontram atualmente. Vale ressaltar também que todas já haviam realizado a Mastectomia no momento da radioterapia também.

Robijns et al. (2021) publicaram um estudo com o intuito de verificar se a FBM poderia prevenir e tratar a radiodermite aguda gerada pela radioterapia hipofracionada em mulheres que realizaram quadrantectomia por câncer de mama. Os autores denominaram o protocolo de LABRA e este foi um ensaio clínico randomizado e multicêntrico, num total de 71 mulheres, divididas em grupo controle com 32 participantes e grupo FBM, com 39 mulheres. Todas mantiveram os cuidados habituais com a pele, orientadas pelo local onde a radioterapia foi realizada e o grupo FBM teve o aparelho de FBM ligado. O tratamento proposto teve a frequência de 2 x/semana e as reações cutâneas avaliadas semanalmente usando a Escala da RTOG, a “*Radiation Therapy Oncology Group*”. Na terceira semana de radioterapia, uma paciente apresentou grau 2 de radiodermite e outro grau 3 no grupo controle e no grupo FBM todos apresentaram grau 1. Ao final das sessões de radioterapia, 28% das participantes do grupo controle apresentaram radiodermite grau 2 ou 3 enquanto no grupo FBM 10% apresentaram grau 2 e nenhuma delas grau 3 de radiodermite. Os autores concluíram que embora a FBM tenha reduzido a radiodermite na forma mais grave em 18%, esta diferença não foi significativa e estes sugerem uma amostra maior para justificar o uso desta terapêutica em mulheres durante a radioterapia. Na pesquisa aqui demonstrada, utilizando o estudo *Photodermis*, 5 participantes realizaram a radioterapia hipofracionada, mas não foram realizadas análises em separado, justamente pelo pequeno número delas.

Assim com no estudo de Fife et al. (2010), o presente estudo foi realizado com mulheres que realizaram a radioterapia 3D. Já o trabalho de DeLand et al. (2007), foram realizados com FBM e radioterapia IMRT. A 3D continua sendo a forma mais comumente usada de radioterapia mais, a IMRT já vem sendo bastante difundida por gerar menor toxicidade de dose na pele bem como menor reação tecidual, quando comparada a 3D por causa de relatos de menor toxicidade de dose na pele e menos reação tecidual do que com conformacional tridimensional (HARSOLIA et al., 2007; DONOVAN, BLEAKLEY, 2007, PIGNOL et al., 2008 e HAFFTY, BUCHHOLZ, MCCORMICK, 2008).

A diferença entre os estudos de Fife et al. (2010) e DeLand et al. (2007), esta na forma de aplicação da radioterapia. Enquanto que no primeiro a radioterapia foi aplicada via 3D, o segundo foi com a IMRT (Radioterapia de Intensidade Modulada) reconhecida por produzir menos toxicidade a pele e que pode justificar o menor índice de radiodermite, mesmo no grupo controle, quando comparado aos índices do estudo de Fife et al. (2010). No estudo *Photodermis*, todas as participantes receberam a radioterapia com equipamento de radioterapia conformada tridimensional (RTC3D), com acelerador linear Synergy Full, da Elekta.

Tanto Harsolia et al. (2007), Donovan et al. (2007) e Pignol et al. (2008) como Haffty, Buchholz, McCormick (2008) e Fife et al. (2010) noticiam que o uso da radioterapia 3D ainda é a modalidade de radioterapia mais utilizada, mas que o uso da IMRT vem sendo muito difundida entre os radioterapeutas por conta dos relatos de menor toxicidade de dose na pele e menos reações teciduais que as observadas da 3D. Aqui nesta região de Santa Catarina, onde esta pesquisa foi realizada, o Vale do Itajaí, conta-se exclusivamente com aparelhos de radioterapia conformada tridimensional, já a capital do estado, Florianópolis, já tem clínicas em radioterapia IMRT (Radioterapia de Intensidade Modulada) e IGRT (Radioterapia Guiada por Imagens) que sabidamente geram menos toxicidade a pele.

Censabella et al. (2016) publicaram um estudo prospectivo, quase experimental, denominado DERMIS, em que dois grupos de pacientes, 79 ao todo, que estavam em tratamento de radioterapia adjuvante por câncer de mama. O protocolo estipulado foi realizado 2 vezes na semana a partir da dose de 40Gy. Neste estudo, o comprimento de onda foi infravermelho (808-905 nm) colocado a 5 cm de distância da pele irradiada no grupo tratamento e o grupo controle manteve os cuidados habituais da clínica de radioterapia. Ao final das sessões de radioterapia, a taxa de radiodermite em grau 2 ou graus maiores foi significativamente menor no grupo que recebeu a FBM, sugerindo a eficácia desta intervenção. Na pesquisa aqui relatada, o protocolo de tratamento no tocante aos cuidados habituais foram os mesmos da pesquisa de Censabella et al. (2016), porém o comprimento de onda foi diferente. Enquanto no trabalho deles o comprimento de onda foi na faixa do infravermelho, no estudo *Photodermis* foi usado o vermelho (660nm) além de que para este estudo, a placa de LED foi posicionada justaposta a mama e não com distanciamento. Mesmo com estas diferenças, os resultados foram bastante semelhantes, com redução na radiodermite grau 2 ou superior no grupo FBM.

Tanto Salvo et al. (2010), McQuestion (2011) e Hymes, Strom, Fife (2006), Brown, Rzucidlo (2011) como Strouthos et al. (2017) destacam que tanto fatores intrínsecos como fatores extrínsecos influenciam tanto na gravidade como no tempo de duração da radiodermite e incluem a dose total da radiação, o esquema de fracionamento da dose, o volume de tecido

bem como a área anatômica irradiada e a radiosensibilidade do tecido envolvido como influenciadores desta possível radiodermite mas também destacam que a quimioterapia, a imunoterapia e até a terapia hormonal podem influenciar na vigência desta toxicidade na pele. Na pesquisa aqui apresentada todos estes itens acima mencionados foram enumerados e participam das tabelas 1 a 5 e, como pode-se observar, ambos os grupos, controle e tratamento, não diferiram estatisticamente, o que mostra uma equiparidade entre eles.

Relf, Chow, Pirotta (2008) destacam que os estudos precisam cegar o operador, para não levá-lo ao risco de viés e que para se realizar estudos randomizados, controlados e duplo-cego e com menos vieses, a FBM precisa ser ajustada, ter o brilho luminoso disfarçado e um sistema de codificação da randomização, assegurando o cegamento do operador e do aplicador. Todos estes cuidados foram tomados quando a metodologia deste trabalho foi construída, justamente para evitar possíveis vieses que pudessem inviabilizar este estudo. O estudo *Photodermis* foi elaborado para que pudesse ser prontamente reproduzível.

Robijns et al. (2020) concluem a revisão narrativa sobre FBM confirmando que esta terapêutica poderia reduzir a gravidade e a duração das reações cutâneas em pessoas na radioterapia, mas, mesmo assim, a quantidade de ensaios clínicos avaliando a severidade da radiodermite com a FBM ainda é escassa. Finalizam afirmando que os próximos estudos devem se concentrar em análises randomizadas controladas e com parâmetros de FBM bem descritos e numa grande e diversa população pois isto possibilitaria a implantação definitiva da FBM na prevenção e tratamento da radiodermite, possibilitando a melhor gestão no cuidado das feridas de graus mais elevados aprimorando a qualidade de vida destes.

Para Robijns et al. (2020), existe uma grande variação nos parâmetros, até agora disponibilizados, nas publicações e este fato justifica a dificuldade em se propor recomendações robustas sobre o uso da FBM para o tratamento da radiodermite. Ainda segundo eles, com bases nas evidências já publicadas, as seguintes diretrizes gerais podem ser propostas, com base nos parâmetros já utilizados: comprimento de onda entre 630 e 905 nm, com energia entre 2 a 6J, potência do aparelho entre 20 a 150 mW e com protocolo aplicado durante o curso da radioterapia ou mesmo após esta. Na pesquisa aqui apresentada, estudo *Photodermis*, todos os itens importantes destacados estão de acordo com o proposto por Robijns et al. (2020), exceto pelo fato do equipamento utilizado ser de potência mais baixa, de 5mW. Entretanto, podemos aferir que os resultados obtidos nesta pesquisa são muito interessantes e estatisticamente relevantes, mesmo com um aparelho de potência menor.

Para Bensadoun et al. (2022), embora o uso da FBM já se tenha se mostrado seguro e eficaz tanto em ensaios clínicos randomizados como em meta-análises (CLARKSON et al.,

2010; BJORDAL et al., 2011; BENSADOUN, NAIR, 2012; MIGLIORATI et al., 2013; OBEROI et al., 2014), raramente esta terapêutica é usada rotineiramente na prática clínica. Os autores destacam que esta condição pode ocorrer visto que alguns equipamentos podem demorar demais para atingir a energia necessária, podem ser pesados para o deslocamento além de existir uma falta de padronização dos protocolos já que são muitos parâmetros que devem ser ajustados como comprimento de onda, irradiância, coerência, polarização e fluência da onda. Todos estes fatores levam a dificuldade de gerar a reprodutibilidade do protocolo e consequentemente a falha do procedimento já que a quantidade de energia fornecida a região irradiada pode não ser exatamente estipulada.

O equipamento utilizado aqui no estudo *Photodermis* é extremamente leve e pequeno; os 36 spots de luz vermelha (660 nm) são dispostos numa placa de neoprene de 10x12 cm a custo atual de \$90.00, levando em consideração o valor do dólar atual (R\$5,00) o que para um país em desenvolvimento e carente de recursos pode ser uma alternativa bastante encorajadora, tanto para o sistema público de saúde como para o sistema privado.

A ideia quando este trabalho foi proposto foi de também auxiliar na divulgação e disseminação desta forma de tratamento aos centros de radioterapia, mesmo em localidades menores, tendo em vista o custo operacional desta forma de Fotobiomodulação.

Strouthos et al. (2017) assim como os autores da presente pesquisa concluem que o uso da FBM como forma de terapia aplicada antes das sessões de radioterapia pode reduzir a incidência e as sequelas de toxicidade cutânea rádio-induzido em mulheres tratadas por câncer de mama.

Bolderston et al. (2006), Salvo et al. (2010), Wong et al. (2013) elencam que tanto a prevenção como o manejo da radiodermite ainda permanecem triviais, devido principalmente à escassez de evidências claras e conclusivas sobre os agentes sistêmicos e tópicos que possam gerir, de forma eficaz, a toxicidade cutânea radioinduzida. Para Strouthos et al. (2017), a FBM vem ganhando a atenção dos radioterapeutas como uma forma de abordagem profilática e terapêutica bastante promissora no manejo da radiodermite.

Paglioni et al. (2019b) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a segurança e os efeitos colaterais da FBM para prevenção e gerenciamento de toxicidades no tratamento oncológico. Dos 1350 estudos identificados nas bases de dados utilizadas, somente 27 artigos foram incluídos na revisão sistemática e a meta-análise e, por conta dos diferentes protocolos publicados, não foi possível de ser concluída. Os autores concluem que nenhum artigo registrou qualquer evidência em relação ao impacto negativo da FBM, desfechos de efeitos colaterais e,

com base nos resultados da revisão sistemática, sugere-se que o uso de FBM para prevenir e/ou tratar complicações associadas ao tratamento do câncer é seguro.

Na experiência dos pesquisadores que realizaram a pesquisa aqui apresentada, o estudo *Photodermis*, também não ocorreram quaisquer eventos adversos com relação a terapêutica proposta e as pacientes que não se sentiram confiantes com a FBM nem aceitaram iniciar os atendimentos. Aquelas participantes do grupo controle que necessitaram desistir da pesquisa foi por conta da mudança do horário das sessões de radioterapia. Por conta das agendas da clínica de radioterapia e principalmente da agenda da pesquisadora, a coleta de dados ocorreu sempre no período matutino, logo, aquelas que necessitam o horário vespertino para as radioterapias não eram incluídas na presente pesquisa.

Tanto no estudo de Strouthos et al. (2017) como no presente estudo é possível confirmar o impacto benéfico do uso da FBM da escala de toxicidade da pele menos agressiva, redução do quadro álgico e custos dos cuidados com a pele, fato este não identificado no estudo de Fife et al. (2010) em que os autores não conseguiram destacar o papel benéfico da FBM durante a radioterapia.

Strouthos et al. (2017) priorizam que a aplicação de FBM com LED, antes das sessões de radioterapia, parece ter um efeito benéfico duplo, isto é, reduz a gravidade da radiodermite e diminui a intensidade do quadro álgico que pode ocorrer pela toxicidade radioinduzida na pele. Infelizmente, no estudo *Photodermis* aqui apresentado, não foi possível manter a rotina do protocolo ocorrer sempre antes das sessões, já que estávamos sempre em consonância com a equipe técnica da CORB no sentido de não atrasar as sessões de radioterapia. Logo, as vezes as participantes eram atendidas antes, mais normalmente o protocolo era aplicado após a sessão de radioterapia.

Strouthos et al. (2017) destacam que o tratamento com FBM foi conveniente para os pacientes e fácil de ser utilizado, além de que a quantidade mínima adicional de tempo antes ou após a radioterapia não foi considerado uma desvantagem. Esta mesma opinião obtivemos no estudo *Photodermis*, onde nenhuma das participantes se indispos a participar por conta de necessidade de estar mais cedo ou permanecer um pouco mais na clínica de radioterapia para participar da pesquisa. Para a realização do protocolo aqui exposto, utilizávamos, no máximo, 15 minutos antes ou após a irradiação já que necessitávamos despistar a parte superior do corpo, posicionar a paciente deitada na maca, instalar o equipamento e seguir o bloco de randomização que ela se encontrava. Com o equipamento já no plastrão mamário, ele era ligado e ficava em funcionamento por 10 minutos, tempo necessário para que os 3J fossem entregues na pele para o grupo FBM. No grupo controle, todo o procedimento era realizado e um despertador era

programado para tocar em 10 minutos, simulando o bipe do aparelho de FBM. Uma vez na semana eram tomadas imagens fotográficas com as participantes sentadas na maca, com a região mamária despida e um *ringlight* era posicionado a um metro de distância e duas fotos eram realizadas: uma com membros superiores ao lado do corpo e outra com as mãos atrás da cabeça.

Persiste ainda a necessidade de mais estudos prospectivos comparando as possíveis combinações da FBM e formas de aplicação, principalmente porque ainda não existem outras formas de tratamento tópico que previnam os efeitos colaterais advindos da radioterapia, particularmente a radiodermite.

Wong et al. (2013) citam que os cuidados com a pele para prevenção e manejo da radiodermite, publicados pela “*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*” (MASCC) são considerados padrão-ouro ou “*golden starndart*” mas, Rosenthal, Israilevich, Moy (2019) contrapõe descrevendo que ainda não existem evidências científicas robustas para muitas das opções de tratamento sistêmicos e nem de agentes tópicos para tratamento da radiodermite. Estes mesmo autores citam que os locais onde da radioterapia está sendo realizada é que devem propor protocolos de cuidados com a pele, com base nas diretrizes disponíveis e na experiência clínica do local. Todas as participantes do estudo *Photodermis* foram incessantemente orientadas a manter os cuidados habituais preconizados pela clínica de radioterapia, justamente para que não ocorresse algum viés de informação com relação a estes cuidados.

Outro estudo de intervenção prospectivo, de Strouthos et al. (2017), com 70 mulheres que tiveram câncer de mama e realizaram radioterapia, também mostrou um resultado favorável ao uso da FBM, 2 vezes na semana, com FBM com 660 nm e 850 nm, entre os comprimentos de onda vermelho e infra-vermelho, e com aplicações desde o primeiro dia da radioterapia. No estudo *Photodermis* aqui apresentado, o protocolo utilizado utilizou somente um comprimento de onda, o vermelho (660nm) com a mesma frequência semanal do estudo acima. Entretanto, as pacientes poderiam entrar no estudo até a 5ª. sessão de radioterapia, diferente do estudo de Strouthos et al. (2017).

No estudo de De Land et al. (2007), 47 mulheres que realizaram radioterapia por câncer de mama foram tratadas com FBM (590 nm) até finalizarem as sessões. No grupo controle participaram 28 mulheres sendo que 14,3% tiveram radiodermite grau 1, 85,7% desenvolveram radiodermite grau 2 ou 3 enquanto que no grupo FBM com 19 mulheres, 94,7% apresentaram grau 0 ou 1 e 5,3% delas desenvolveram radiodermite grau 2. Além disso, no grupo controle 67,9% delas tiveram que interromper o tratamento, enquanto somente 1 paciente (5,3%) do

grupo FBM, precisou remanejar suas sessões. Na pesquisa aqui relatada, nenhuma das participantes necessitou adiar suas sessões de radioterapia por conta do agravamento do quadro de radiodermite, nem no grupo tratamento assim como no grupo controle.

Fife et al. (2010) revelam que não obtiveram nenhum relato de efeitos adversos com o uso da FBM-LED concomitante a radioterapia e destacam ainda que o uso desta proposta terapêutica em conjunto com a radioterapia não aumentou o desconforto ou a dor, também não diminuiu a satisfação com o tratamento de radioterapia mesmo não obtendo resultados diferentes entre o grupo controle e FBM. Na pesquisa aqui apresentada, nenhuma das participantes relataram também qualquer efeito adverso com uso da FBM, nem mesmo insegurança pelo uso de uma nova tecnologia.

No estudo de Fife et al. (2010), 33 mulheres em tratamento de radioterapia por câncer de mama foram tratadas com FBM sendo o grupo tratamento composto por 18 mulheres e o grupo controle com 15 delas. As sessões de FBM eram diárias e mantidas até 7 dias após o término da radioterapia. O grupo FBM teve 33,3% grau 1 de radiodermite e 66,7% grau 2. Já o grupo controle, 26,7% apresentaram radiodermite grau 1, 60% grau 2 e 6,7% radiodermite grau 3. Duas participantes (11,1%) do grupo FBM e uma (6,7%) do grupo controle tiveram que interromper o tratamento e os autores concluíram que a FBM não reduziu a incidência de radiodermite nem as chances de interrupção do tratamento, sendo as diferenças entre os grupos não significativas estatisticamente. Para Robijns et al. (2021), os dados conflitantes nesses dois estudos podem ter ocorrido por conta de diferenças entre as sessões de radioterapia e sobre as orientações dos cuidados com a pele recomendados. Por conta dessa possibilidade de viés de estudo, na pesquisa aqui demonstrada, optou-se por manter os grupos o mais homogêneo possível, aumentando a confiabilidade dos resultados.

Tanto no estudo de DeLand et al. (2007) como no de Fife et al. (2010), a aplicação da FBM foi realizada antes e após a radioterapia, 2x na semana. No estudo aqui apresentado, a frequência semanal foi a mesma, porém as pacientes realizavam a FBM ou antes ou após a radioterapia, este mesmo protocolo foi realizado por DeLand et al. (2007), Fife et al. (2010), Censabella et al. (2016), Robijns et al. (2021) e Bensadoun et al. (2022), por exemplo.

No trabalho de Fife et al. (2010) eles relatam que o uso da FBM antes ou após a radioterapia não aumentou o desconforto ou a dor, mas também não aumentou a satisfação com o tratamento. Na pesquisa aqui apresentada, a dor foi questionada via questionário EORTC QLQ-30 e não foram observadas diferenças entre os grupos, assim como no trabalho de Fife et al. (2010). Já a satisfação com relação a aplicação da FBM, a partir de escalas ou questionários, não foram utilizadas porém, podemos averiguar que nenhuma voluntária do grupo FBM deixou

a pesquisa e 4 delas do grupo controle solicitaram a saída como a necessidade da troca de turno da radioterapia e por influências familiares sobre a não aceitação do uso da luz como forma terapêutica, mesmo sem elas os familiares saberem em qual grupo de pesquisa elas se encontravam.

Quando as participantes do estudo de Strouthos et al. (2017) foram questionadas com relação ao quadro algico, tendo a escala EVA para quantificá-la, 60% das mulheres selecionadas para o grupo FBM não relataram dor, 20% EVA 2 e 20% EVA 3. No grupo controle, 29% não relataram dor, 4% EVA 1, 15% EVA 2, 20% EVA 3, 26% EVA 4 e 4% EVA 5. A intensidade da dor no grupo FBM foi significativamente menor em comparação com o grupo controle. Como mencionado anteriormente, no presente estudo não oportunizamos o registro constante da graduação de dor, visto que inicialmente está não foi mencionada pelas participantes da pesquisa nos questionários utilizados.

Alguns ensaios clínicos avaliaram a dor durante a radioterapia, nos grupos tratados com FBM e nos grupos controle como os trabalhos de Strouthos et al. (2017) e Fife et al. (2010) no câncer de mama e Zhang et al. (2018) para os cânceres de cabeça e pescoço. A justificativa citada por eles para este efeito analgésico refere-se a associação da absorção da luz por nociceptores que inibirão as fibras neurais e retardam a transmissão dolorosa, bloqueando o fluxo axonal ao suprimir a informação neurogênica.

Para Aguiar et al. (2021) a FBM mostrou ser uma boa alternativa, bastante promissora para reduzir o grau 3 de radiodermite, além de promover o alívio da dor durante as sessões de radioterapia por câncer de mama. Strouthos et al. (2017) observaram a redução a dor no grupo FBM e Zhang et al. (2018) descreveram também a redução do quadro algico, principalmente ao final da segunda, terceira e quarta semanas de tratamento com radioterapia. Já Fife et al. (2010) não encontraram redução da dor em seu estudo.

Fife et al. (2010) denotam que o uso da FBM-LED não foi prejudicial quando administrado junto com a radioterapia, mais a eficácia desta proposta de tratamento ainda requer mais estudos que idealizasse o uso dela para prevenção da radiodermite. Estes autores destacam que possivelmente um trabalho com um maior número de integrantes além das 33 participantes do estudo deles, possam detectar melhor as diferenças de reações de pele porém, no presente estudo, contamos com 48 mulheres e conseguimos verificar uma diferença estatisticamente significativa (95%) entre o grupo FBM e o grupo controle, conforme as tabelas 6 a 11.

Aguiar et al. (2021) destacam que embora as evidências científicas sejam limitadas para instituir o uso da FBM para a prevenção e o tratamento da radiodermite, os estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise publicadas por eles, indicam um potencial benefício

do uso da FBM no manejo das toxicidades causadas pela radioterapia em pessoas com câncer de mama.

Kauark-Fontes et al. (2021) descrevem que existem evidências limitadas para afirmar que a FBM é custo-efetiva tanto na prevenção como no tratamento das toxicidades que envolvem a radioterapia na pele tanto para mucosite como para o linfedema. Estes autores afirmam que os estudos publicados anteriormente podem ter subestimado os benefícios devido à falta de uma avaliação mais abrangente em relação aos custos o que sugere uma prescrição mais ampla do uso da FBM nos centros de tratamento oncológico e sugerem estudos que demonstrem custo-benefício a estes pacientes que utilizam a FBM para prevenção das toxicidades radioinduzidas.

Em nenhum artigo pesquisado para este trabalho foi encontrado uma comparação entre os efeitos colaterais percebidos durante a quimioterapia e a radioterapia. A ideia de quantificar estes sintomas poderia justificar o porquê da reduzida sensação álgica gerada pela radiodermite, já que muitas relataram que os efeitos colaterais do tratamento quimioterápico foram superiores aos desconfortos sentidos na pele durante a radioterapia.

O aparelho de Fotobiomodulação utilizado aqui no presente estudo foi de baixo custo, podendo ser autoaplicável e sem a necessidade de ajuste de dose. Não ocorreu qualquer conflito de interesse em relação ao aparelho utilizado, sem doação ou patrocínio por parte da empresa idealizadora do produto.

O estudo *Photodermis* tem muitas vantagens, incluindo um desenho randomizado, cegamento dos pacientes e avaliadores, um protocolo de Fotobiomodulação bem definido, além de ser um dispositivo de baixo custo que pode até ser autoaplicável.

Após o início da pandemia de COVID-19 e a impossibilidade, mesmo que momentânea, de retornar as coletas tenha imperado, após a análise interina dos dados e vendo os resultados positivos, mesmo que com uma amostra menor que a sugerida estatisticamente, pensamos que esta situação poderia ser um fator limitante do trabalho. Entretanto, conforme já apresentado, esta interrupção não limitou os resultados positivos desta pesquisa. Outra limitação que poderia ter ocorrido seria a não aceitação da clínica de radioterapia a entrada da fisioterapeuta responsável pela pesquisa para a coleta dos dados. Entretanto, já no primeiro contato via e-mail e posteriormente presencial, o diretor clínico mostrou-se colaborativo e logo levou a projeto para discussão na reunião do corpo clínico e a coleta de dados já foi autorizada. E finalmente, e não menos relevante, poderíamos ter tido dificuldade no recrutamento das participantes as pesquisa. Quando o tema era apresentado e a metodologia exposta, a grande maioria delas já aceitava prontamente e este fato impactou positivamente as coletas de dados

6. CONCLUSÃO

Podemos concluir pelo estudo *Photodermis* que:

- A Fotobiomodulação com LED 660nm reduziu em 95% o risco de qualquer radiodermite graus 2 ou 3 na mama, sem diferença fora da mama, quando comparado ao grupo controle;
- Não houve abandono de tratamento por desconforto durante a pesquisa;
- Não foi encontrada diferença em relação a funcionalidade de membro superior homolateral a cirurgia em ambos os grupos avaliados;
- Os resultados dos questionários de qualidade de vida não mostraram diferença entre os grupos tratamento e controle.

REFERÊNCIAS

- Aguiar, B.R.L.; Guerra, E.N.S.; Normando, A.G.C.; Martins, C.C.; Reis, P.E.D.; Ferreira, E.B. Effectiveness of photobiomodulation therapy in radiation dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021, 162(3):103349.
- Amber Kt, Shiman Mi, Badiavas Ev. The use of antioxidants in radiotherapy-induced skin toxicity. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(1):38–45.
- Arany PR, Nayak RS, Hallikerimath S, Limaye AM, Kale AD, Kondaiah P. Activation of latent TGF-beta1 by lowpower laser in vitro correlates with increased TGF-beta1 levels in laser-enhanced oral wound healing. *Wound Repair Regen* 2007, 15:866–874.
- Arany, PR. Craniofacial wound healing with photobiomodulation therapy: new insights and current challenges. *J Dent Res* 2016, 95:977–984.
- Arndt V, Merx H, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Persistence of restrictions in quality of life from the first to the third year after diagnosis in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005, 23(22):4945-53.
- Arora H, Pai Km, Maiya A et al. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008, 105(2):180.
- Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol*. 2012, 24(4):363–370.
- Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by Cancer therapy. *Photomed. Laser Surg*. 2015, 33(10): 487–491.
- Bensadoun RJ. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. *Curr. Opin. Oncol*. 2018, 30(4): 226–232.
- Bensadoun RJ, Nair RG, Robijns J. Photobiomodulation for side effects of cancer therapy. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020. 38(6), 323–325.
- Bensadoun RJ., Bollet MA, Liem X, Cao K, Magné N. New photobiomodulation device for prevention and cure of radiotherapy-induced oral mucositis and dermatitis: results of the prospective safe PBM study. *Support Care Cancer*. 2022, Feb;30(2):1569-1577.
- Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2011, 19(8):1069–1077
- Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS, Holden L, Robb-Blenderman L. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Câncer*. 2006, 14(8):802–817.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018, 68:394–424.
- Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow A. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 165(1):193-200.
- Brown KR, Rzucidlo E. Acute and chronic radiation injury. *J Vasc Surg*. 2011, 53(1 Suppl):15S–21S.
- Carati CJ; Anderson SN; Gannon BJ; Piller, NB. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy. *Cancer*. 2003, 98(6):1114–1122.

- Cavalcanti TM; Almeida-Barros RQ; Catão MHCV; Feitosa APA. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. *An Bras Dermatol.* 2011, 86(5):955-60.
- Casarotto RRA.; Park S.; Ribeiro MS. Transmissão do laser de baixa potência através de filmes plásticos de PVC. *Fisioter. pesqui* 2006, 13(3): 31-35.
- Catão MHCV, Nonaka CFW, Albuquerque RLC Jr, Bento PM, Oliveira RC. Effects of red laser, infrared, photodynamic therapy, and green LED on the healing process of third-degree burns: clinical and histological study in rats. *Lasers Med Sci.* 2015, 30:421–428.
- Censabella S, Claes S, Robijns J, Bulens P, Mebis J. Photobiomodulation for the management of radiation dermatitis: the DERMIS trial, a pilot study of MLS® laser therapy in breast cancer patients. *Support. Care Cancer.* 2016, 24, 3925–3933.
- Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantzotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2014; 14(53).
- Chaves ME, Araújo AR, Piancastelli AC, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER × LED. *An Bras Dermatol.* 2014, 89(4):616–623.
- Cheng HMS. Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand – DASH: Análise da Estrutura Fatorial da Versão Adaptada para o Português: Escola de Educação Física e Terapia Ocupacional. Belo Horizonte, 2006.
- Chung H, Dai T, Sharma Sk, Huang Y-Y, Carroll Jd, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng.* 2012, 40:516–533.
- Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Aug 4;2010(8):CD001973.
- Conde DM, Pinto-Neto AM, Freitas R, Aldrighi JM. Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006; 28(3): 195-204.
- Costa AM, Hashim D, Fregnani JHT, Weiderpass E. Overall survival and time trends in breast and cervical cancer incidence and mortality in the Regional Health District (RHD) of Barretos, São Paulo, Brazil. *BMC Câncer.* 2018, 18:1079.
- Costa LD, Rett MT, Mendonça ACR, Silva Junior WM, Santana JM. Comparação da qualidade de vida após a cirurgia de câncer de mama associada ou não à radioterapia adjuvante. *Revista Brasileira de Qualidade de Vida.* 2012, 4(1): 25-35.
- Costa MM, Silva SB, Quinto ALP, Pasquinelli PFS, Santos VQ, Santos GC, Veiga DF. Phototherapy 660 nm for the prevention of radiodermatitis in breast cancer patients receiving radiation therapy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014, 15:330.
- Cotler HB. A NASA discovery has current applications in orthopaedics. *Curr Orthop Pract.* 2015, 26:72–74.
- Courtois E, Bouleftour W, Guy JB, Louati S, Bensadoun R-J, Rodriguez-Lafrasse C, Magne N. Mechanisms of PhotoBioModulation (PBM) focused on oral mucositis prevention and treatment: a scoping review. *BMC Oral Health.* 2021, 21(1):220
- Dall Agnol MA, Nicolau RA, De Lima CJ, Munin E. Comparative analysis of coherent light action (laser) versus noncoherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats. *Lasers Med Sci.* 2009, 24(6):909–916.
- De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, Remouchamps V, Van Greveling A, Gilsoul M, et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer.* 2014, 14:711.
- De Land MM, Weiss RA, Mcdaniel DH, Geronemus RG. Treatment of radiation-induced dermatitis with light-emitting diode (LED) photomodulation. *Lasers Surg. Med.* 2007, 39, 164–168.

- Demidova-Rice TN, Salomatina EV, Yaroslavsky AN, Herman IM, Hamblin MR. Low-level light stimulates excisional wound healing in mice. *Lasers Surg Med.* 2007, 39:706–715.
- Dendaas N. Toward evidence and theory-based skin care in radiation oncology. *Clin J Oncol Nurs.* 2012, 16(5):520–5.
- Donovan E, Bleakley N. Breast Technology Group et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2007, 82:254–64.
- El Mobadder M, Farhat F, El Mobardder W, Nammour S. Photobiomodulation therapy in the treatment of oral mucosistis, dysphagia, oral dryness, taste alteration, and burning mouth sensation due to cancer therapy: a case series. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019, 16(22), 4505.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- Fernandes Neto JA, Nonaka CFW, Catão MHCV. Efect of blue LED on the healing process of third-degree skin burns: clinical and histological evaluation. *Lasers Med Sci.* 2019, 34(4):721– 728.
- Ferreira EB, Vasques CI, Gadia R, Chan RJ, Guerra ENS, Mezzomo LA et al. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Support. Care Cancer.* 2017, 25 (3), 1001–1011.
- Fife D, Rayhan DJ, Behnam S, Ortiz A, Elkeeb L, Aquino L et al. A randomized, controlled, double-blind study of light emitting diode photomodulation for the prevention of radiation dermatitis in patients with breast cancer. *Dermatol. Surg.* 2010, 36, 1921–1927.
- Fortunato LA; Santos CM; Morales AP; Ricardo EV. Pacientes portadores de câncer de mama, submetidas à radioterapia com acelerador linear e qualidade de vida. *Perspectivas online: Biol & Saúde.* 2015, 19(5), 53-62.
- Frangež I, Nizič-Kos T, Frangež HB. Phototherapy with LED shows promising results in healing chronic wounds in diabetes mellitus patients: a prospective randomized double-blind study. *Photomed Laser Surg.* 2018, 36(7):377–382.
- Freedman GM, Anderson PR, Li J, Eisenberg DF, Hanlon AL, Wang L et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) decreases acute skin toxicity for women receiving radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2006, 29(1):66–70.
- Freedman GM, Li T, Nicolaou N, Chen Y, Ma CCM, Anderson PR. Breast intensity-modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of all breast sizes during radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, 74(3):689–94.
- Friego L, Fávero GM, Lima HJC, Maria DA, Bjordal JM, Joensen J et al. Low-level laser irradiation (InGaAlP-660 nm) increases fibroblast cell proliferation and reduces cell death in a dose-dependent manner. *Photomed Laser Surg.* 2010, 28(1):S151- 156.
- Gabriel Af, Wagner Vp, Correa C, Webber LP. Pilar EFS, Curra M et al. Photobiomodulation therapy modulates epigenetic events and NF-κB expression in oral epithelial wound healing. *Lasers Med Sci.* 2019, 34(7):1465–1472.
- Ghaemi M, Sharif D, Mokmeli S, Kowsari g, mortazavi P, Golmai P. Comparison and evaluation of the low-level laser and the red and blue LED effects on wound healing in rabbit. *J Lasers Med Sci.* 2019, 10(3):189-193.
- Glover D, Harmer V. Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management. *Br J Nurs.* 2014;23(4):S28, S30–5.

Gosselin T, Ginex, PK, Backler C et al. ONS Guidelines™ for Cancer Treatment–Related Radiodermatitis. *Oncology Nursing Forum*. 2020, 47:6.

Gupta A, Dai T, Hamblin MR. Effect of red and near-infrared wavelengths on low-level laser (light) therapy-induced healing of partial-thickness dermal abrasion in mice. *Lasers Med Sci*. 2014, 29:257–265.

Gupta A, Keshri GK, Yadav A, Gola S, Chauhan S et al. Superpulsed (Ga-As, 904 nm) low-level laser therapy (LLLT) attenuates inflammatory response and enhances healing of burn wounds. *J Biophotonics*. 2015, 8:489–501.

Haffty Bg, Buchholz Ta, McCormick B. Should intensity-modulated radiation therapy be the standard of care in the conservatively managed breast cancer patient? *J Clin Oncol*. 2008, 26:2072–4.

Hamblin, M. R; Demidova, T. N. Mechanisms of Low Level Light Therapy. *Proc. SPIE 6140*. 2006, 614001.

Hamblin, M.R.; Liebert, A. Photobiomodulation Therapy Mechanisms Beyond Cytochrome c Oxidase. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. 2022, 40(2):75-77

Harsolia A, Kestin L, Grills I, Wallace M, Jolly S, Jones C et al. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007, 68(5):1375–80.

Hawkins D, Abrahamse H. Effect of multiple exposures of low-level laser therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts. *Photomed Laser Surg*. 2006a, 24: 705–714.

Hawkins D, Abrahamse H. The role of laser fluence in cell viability, proliferation, and membrane integrity of wounded human skin fibroblasts following helium-neon laser irradiation. *Lasers Surg Med*. 2006b, 38:74–83.

Hegedus F, Mathew Lm, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol* 2017, 56:909–914.

Heiskanen V, Hamblin MR. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? *Photochem Photobiol Sci*. 2018,17(8):1003–1017.

Hindley A, Zain Z, Wood L, Whitehead A, Sanneh A, Barber D et al. Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014, 90(4):748–55.

Hu SC-S, Hou M-F, Luo K-H, Chuang H-Y, Wei S-Y, Chen G-S. Changes in biophysical properties of the skin following radiotherapy for breast cancer. *J Dermatol*. 2014, 41(12):1087–94.

Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose Response*. 2011, 9(4):602–618

Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2006, 54(1):28–46.

Hwang WT; Chung SH; Kim H. Low-level laser therapy for the treatment of superficial thrombophlebitis after chemotherapy in breast cancer patients: a case study. *J. Phys. Ther. Sci*. 2015, 27: 3937–3938.

Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

Jang, D.; Song, D.; Chang, E.; Jeon, J.Y. Anti-inflammatory and lymphangiogenic effects of low-level laser therapy on lymphedema in an experimental mouse tail model. *Lasers Med Sci*. 2016, 31:289–296.

Jenkins PA, Carroll JD. How to report low-level laser therapy (LLLT)/photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. *Photomed Laser Surg*. 2011, 29:785–787.

Karu T. Laser biostimulation: a photobiological phenomenon, *J Photochem Photobiol*. 1989, 638-40.

- Kauark-Fontes E; Rodrigues-Oliveira L; Epstein JBE; Faria KMF; Araujo ALD, Gueiros, LAM et al. Cost-effectiveness of photobiomodulation therapy for the prevention and management of cancer treatment toxicities: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2021, 29:2875–2884.
- Khanna A, Shankar LR; Keelan MH; Kornowski R; Leon M; Moses J et al. Augmentation of the expression of proangiogenic genes in cardiomyocytes with low dose laser irradiation in vitro. *Cardiovasc Radiat Med*. 1999, 265-9.
- Kim JH, Kolozsvary AJJ, Jenrow KA, Brown SL. Mechanisms of radiation-induced skin injury and implications for future clinical trials. *Int J Radiat Biol*. 2013, 89(5):311–8.
- Kipshidze N, Nikolaychik V; Keelan MH; Shankar LR; Khanna A; Kornowski R et al. Low-power helium: neon laser irradiation enhances production of vascular endothelial growth factor and promotes growth of endothelial cells in vitro. *Lasers Surg Med*. 2001, 28, 355-64.
- Klausner, G.; Troussier, I.; Canova, C-H; Bensadoun, R-J. Clinical use of photobiomodulation as a supportive care during radiation therapy. *Support Care Cancer*. 2022, 30(1):13-19.
- Kole Aj, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017, 9:313–323.
- Kraus-Tiefenbacher U; Sfantizky A; Welzel G; Simeonova A; Sperk E; Siebenlist K et al. Factors of influence on acute skin toxicity of breast cancer patients treated with standard three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) after breast conserving surgery (BCS). *Radiation Oncology*. 2012, 7:217.
- Lanzafame Rj, Stadler I, Kurtz AF, Connely R, Peter TA, Brondon P et al. Reciprocity of exposure time and irradiance on energy density during photoradiation on wound healing in a murine pressure ulcer model. *Lasers Surg Med*. 2007, 39(6):534–542.
- Lau RW; Cheing GL. Managing postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg*. 2009. 27(5):763–769.
- Leite SN, Andrade TA, Masson-Meyers S, Leite MN, Enwemeka CS, Frade MA. Phototherapy promotes healing of cutaneous wounds in undernourished rats. *An Bras Dermatol*. 2014, 89(6):899– 904
- Leites GT; Knorst MR; Lima CHL; Zerwes FP; Frison VB. Fisioterapia em oncologia mamária: qualidade de vida e evolução clínico funcional. *Revista Ciência & Saúde*. 2010; 3(1): 14-21.
- Lima AG; Antequera R; Peres MPSM; Snitocosky IML; Federico MHH; Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz. Dent. J*. 21(3), 2010.
- Lima FJC, de Oliveira Neto OB, Barbosa FT, Galvão AMN, Ramos FWS, Lima CCF et al. Is there a protocol in experimental skin wounds in rats using low-level diode laser therapy (LLDLT) combining or not red and infrared wavelengths? Systematic review. *Lasers Med Sci*. 2016, 31(4):779–787.
- Lima MTBRM; Lima JGM; Andrade MFC; Bergmann A. Low-level laser therapy in secondary lymphedema after breast cancer: systematic review. *Lasers Med Sci*. 2014, 29:1289–1295.
- Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2010; 186:13-42.
- Luz ND; Lima ACG. Recursos fisioterapêuticos em linfedema pós-mastectomia: uma revisão de literatura. *Fisioterapia em Movimento*. 2011, 24(1): 191-200.
- Maiya AG, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium- neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res*. 2006, 124(4):399–402.
- Mcquestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Semin Oncol Nurs*. 2011, 27(2).

- Medrado AR, Pugliese LS, Reis SR, Andrade ZA. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2003 32(3):239-44.
- Mester A, Mester A. The history of photobiomodulation: Endre Mester (1903–1984). *Photomed Laser Surg.* 2017;35: 393–394.
- Mester E, Szende B., Gartner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice, *Radiobiol Radiother.* 1968, 621-6.
- Meyer F, Fortin A, Wang CS, Liu G, Bairati I. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012, 82(4):1454–62.
- Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013, 21(1):333–341.
- Moraes JM, de Oliveira E, Mendonça D, Moura VB, Oliveira MAP, Afonso CL, Vinaud MC et al. Anti-inflammatory effect of low-intensity laser on the healing of third-degree burn wounds in rats. *Lasers Med Sci.* 2013, 28(4):1169–1176.
- Morgan K. Radiotherapy-induced skin reactions: prevention and cure. *Br J Nurs.* 2014, 23(16):S24, S26–32.
- Mosca RC, Ong AA, Albasha O, Bass K, Arany P. Photobiomodulation therapy for wound care: a potent, noninvasive, photochemical approach. *Adv Skin Wound Care.* 2019, 32:157–167.
- Musstaf RA, Jenkins DFL, Jha AN. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review. *Int J Radiat Biol.* 2019, 95:120–143.
- Neiburger E.J., Rapid healing of gingival incisions by the helium-neon diode laser, *J Mass Dent Soc* 48. 1999, 8(13):40.
- Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister Ns, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014, 9(9):e107418.
- Ocon CA, Santos SA, Caires JR, Oliveira MFD, Serra AJ, Leal-Junior EC et al. Effects and parameters of the photobiomodulation in experimental models of third-degree burn: systematic review. *Lasers Med Sci.* 2019, 34(3):637-648.
- Omar MTA, Shaheen AAM, Zafar H. A systematic review of the effect of low-level laser therapy in the management of breast cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer.* 2012, 20(11):2977–2984.
- Orfale AG; Araújo PMP; Ferraz MB; Natour J. Translation into Brazilian Portuguese, cultural adaptation and evaluation of the reliability of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2005, 38: 293-302.
- Paglioni MP, Alves CGB, Fontes EK, Lopes MA, Ribeiro ACP, Brandão TB, et al. Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck cancer treatment? A systematic review. *Support. Care Cancer.* 2019a, 27(11): 4043–4054.
- Paglioni MP, Araujo ALD, Arboleda LPA, Palmier NR, Fonsêca JM, Goems-Silva W et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review. *Oral Oncol.* 2019b, 93(6):21–28.
- Peplow PV, Chung TY, Baxter GD. Laser photobiomodulation of wound healing: a review of experimental studies in mouse and rat animal models. *Photomed Laser Surg.* 2010, 28:291-325.
- Pereira AN, Eduardo CP, Matson E, Marques MM. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2002, 31:263–267.

- Picon-Ruiz M; Morata-Tarifa C; Valle-Goffin JJ; Friedman ER; Slingerland JM. Obesity and Adverse Breast Cancer Risk and Outcome: Mechanistic Insights and Strategies for Intervention. *CA Cancer J Clin.* 2017, 67:378–397.
- Pignol J-P, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W et al. A multicenter randomized trial of breast intensity modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol.* 2008, 26(13):2085–92.
- Relf I, Chow R, Pirota M. Blinding techniques in randomized controlled trials of laser therapy: an overview and possible solution. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008, 5:383–389.
- Rezende, L.F.; Costa, E.C.S.; Lenzi, L.; Carvalho, R.L.; Vilas Boas, V.F. Transcutaneous Electrical Stimulation, Interferential Current and Photobiomodulation may lead to the recurrence of Breast Cancer in Rats? *Revista Brasileira de Cancerologia* 2022; 68(3).
- Robijns J, Censabella S, Claees S, Pannekoeke L, Buss'É L, Colson D, et al. Prevention of acute radiodermatitis by photobiomodulation: a randomized, placebocontrolled trial in breast cancer patients (TRANSDERMIS trial). *Lasers Surg Med.* 2018a, 50(7):763–771.
- Robijns J, Censabella S, Claees S, Pannekoeke L, Buss'É L, Colson D et al. Biophysical skin measurements to evaluate the effectiveness of photobiomodulation therapy in the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer patients. *Support. Care Cancer.* 2018b. 27 (4), 1245–1254.
- Robijns J, Laubach H-J. Acute and chronic radiodermatitis: clinical signs, pathophysiology, risk factors and management options. *J Egypt Women Dermatol Soc.* 2018, 15:2–9.
- Robijns J, Lodewijckx J, Bensadoun R-J, Mebis J. A narrative review on the use of photobiomodulation therapy for the prevention and management of acute radiodermatitis: proposed mechanisms, current clinical outcomes, and preliminary guidance for clinical studies. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2020, 38:332–339.
- Robijns J, Lodewijckx J, Claes S, Van Bever L, Pannekoeke L, Censabella S et al. Photobiomodulation therapy for the prevention of acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients (DERMISHEAD trial). *Radiother Oncol.* 2021, 158:268–275.
- Robijns J, Lodewijckx J, Mebis J. Photobiomodulation therapy for acute radiodermatitis. *Curr Opin Oncol.* 2019, 31:291–298.
- Robijns J, Censabella S, Bulens P, Maes A, Mebis J. The use of low-level light therapy in supportive care for patients with breast cancer: review of the literature. *Lasers Med. Sci.* 2016, 32 (1), 220–242.
- Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J Am Acad Dermatol.* 2002, 46:926-30.
- Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: a review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2019, 81: 558–567.
- Ryan JL. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest Dermatol.* 2012, 132(3 Pt 2):985–93.
- Salvo N, Barnes E, Van Draanen J, Stacey E, Mitera G, Breen D et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol.* 2010, 17(4):94–112.
- Schindl M; Kerschhan K; Schindl A; Schön H; Heinzl H; Schindl L. Induction of complete wound healing in recalcitrant ulcers by low-intensity laser irradiation depends on ulcer cause and size. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* 1999a, 15(1):18–21.
- Schindl A, Schindl M, Schindl L, Jurecka W, Honigsmann H, Breier F. Increased dermal angiogenesis after lowintensity laser therapy for a chronic radiation ulcer determined by a video measuring system. *J Am Acad Dermatol.* 1999b, 40:481–484.

- Schindl A; Schindl M; Pernerstorfer-Schön H; Mossbacher U; Schindl L. Low intensity laser irradiation in the treatment of recalcitrant radiation ulcers in patients with breast cancer – long-term results of 3 cases. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2000, 16(1): 34–37.
- Seit'e S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer*. 2017, 9:551–557.
- Siegel R, Desantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012, 62(4):220-41.
- Silva MS, Alves LP, Fernandes AB, Carvalho HC, Lima CJ, Munin E et al. LED phototherapy in full-thickness burns induced by CO2 laser in rats skin. *Lasers Med Sci*. 2018, 33(7):1537–1547.
- Silva CR; Cabral FV; Camargo CFM; Núñez SC; Yoshimura TM; Luna ACL et al. Exploring the effects of low-level laser therapy on fibroblasts and tumor cells following gamma radiation exposure. *J. Biophotonics*. 2016, 1–10.
- Silva CR; Salvego CA; Rostelato ME; Zeituni CA; Ribeiro MS. Photobiomodulation therapy combined with radiotherapy in the treatment of triple-negative breast cancer-bearing mice. *Journal of Photochemistry & Photobiology*. 2021, 220:112215
- Silveira PCL, Ferreira KB, Rocha FR, Pieri BL, Pedroso GS, Souza CT et al. Effect of low-power laser (LPL) and light emitting diode (LED) on inflammatory response in burn wound healing. *Inflammation*. 2016, 39:1395–1404.
- Simões TMS, Fernandes Neto JA, de Oliveira TKB, Nonaka CFW, Catão MHCV. Photobiomodulation of red and green lights in the repair process of third-degree skin burns. *Lasers Med Sci*. 2020, 35(1):51–61.
- Simões TMS, Fernandes Neto JA, Nonaka CFW, Catão MHCV. Effects of photobiomodulation therapy with red LED on inflammatory cells during the healing of skin burns. *Lasers Med Sci*. 2022 Mar 2.
- Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am. J. Clin. Dermatol*. 2016, 17 (3), 277–292.
- Smoot B, Chiavola-Larson L, Lee J, Manibusan H, Allen DD. Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2015, 9(2):287–304.
- Sousa AP, de Aguiar Valença Neto AA, Marchionni AM, Ramos MA, Reis JA, Pereira MCMC et al. Effect of LED phototherapy ($\lambda 700 \pm 20$ nm) on TGF- β expression during wound healing: an immunohistochemical study in a rodent model. *Photomed Laser Surg*. 2011, 29(9):605–611.
- Spalek M. Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2016, 9, 473–482.
- Sperandio, FF; Giudice, FS; Corrêa, L; Décio, SP; Hamblin, MR; Sousa, SCOM. Low-level laser therapy can produce increased aggressiveness of dysplastic and oral cancer cell lines by modulation of Akt/ mTOR signaling pathway. *J Biophotonics*. 2013, 6(10): 839–847.
- Strouthos I, Chatzikonstantinou G, Tselis N, Bon D, Karagiannis E, Zoga E et al. Photobiomodulation therapy for the management of radiation-induced dermatitis: a single-institution experience of adjuvant radiotherapy in breast cancer patients after breast conserving surgery. *Strahlenther Onkol*. 2017, 193(6):491–498
- Sun Y-S; Zhao Z; Yang Z-N; Xu F; Lu H-J; Zhu Z-Y et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int. J. Biol. Sci*. 2017, 13.
- Sutherland, JC. Biological effects of polychromatic light. *Photochem Photobiol*. 2002, 76(2):164-170.
- Tabakoglu HO, Sani MM, Uba AI, Abdullahi UA. Assessment of circular wound healing in rats after exposure to 808-nm laser pulses during specific healing phases. *Lasers Surg Med*. 2016, 48:409–415

Trueman E, Taylor L. Using a soft-silicone dressing to treat moist desquamation. *Br J Nurs*. 2014; 23(10):S32, S34–7.

Tunér, J. Is Photobiomodulation Therapy Cost Effective? *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. 2020, 38(4).

Vano-Galvan S, Fernandez-Lizarbe E, Truchuelo M, Diaz-Ley B, Grillo E, Sanchez V et al. Dynamic skin changes of acute radiation dermatitis revealed by in vivo reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013, 27(9):1143–50.

Vieira RAC; Silva FCB; Biller G; Silva JJ; Paiva CE; Sarri AJ. Instrumentos de avaliação quantitativa e qualitativa das sequelas relacionadas ao tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Mastologia*. 2016, 26(3):126-32.

Wei J, Meng L, Hou X, Qu C, Wang B, Xin Y et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag. Res*. 2019, 11: 167–177.

Weiss Ra, Mcdaniel Dh, Geronemus RG, Weiss MA, Beasley KL, Munavalli GM et al. Clinical experience with light-emitting diode (LED) photomodulation. *Dermatol Surg*. 2005, 31(9 Pt 2):1199–205.

Weiss Ra, Weiss MA, Geronemus RG, McDaniel DH. A novel non-thermal non-ablative full panel LED photomodulation device for reversal of photoaging: digital microscopic and clinical results in various skin types. *J Drugs Dermatol*. 2004, 3(6):605–610.

Whelan HT, Smits RI, Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA et al. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin LaserMed Surg*. 2001, 19(6):305–314.

Wong RKS, Bensadoun R-J, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein J et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer*. 2013, 21(10):2933–2948.

Yu HS, Chang KL, Yu CL, Chen JW, Chen GS. Low-energy helium-neon laser irradiation stimulates interleukin-1 alpha and interleukin-8 release from cultured human keratinocytes, *J Invest Dermatol*. 1996, 10: 7593-6.

Yu Hs, Wu Cs, Yu Cl, Kao Yh, Chiou Mh. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2003, 120:56–64.

Zadik Y, Arany Pr, Fregnani Er, Bossi P, Antunes Hs, Bensadoun R-J et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019, 27:3969–3983.

Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer*. 2016a, 24:2793–2805.

Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer*. 2016b, 24:2781–2792.

Zhang X, Li H, Li Q, Li Y, Li C, Zhu M et al. Application of red-light phototherapy in the treatment of radioactive dermatitis in patients with head and neck cancer. *World J. Surg. Oncol*. 2018, 16 (1), 222.

ANEXO 1

Questionário adaptado de “*Behavioral Risk Factor Surveillance System*” (BRFSS)**ESTADO DE SAÚDE****1. Condição de saúde**

(1) excelente (2) muito boa (3) boa (4) razoável
 (5) ruim (7) Não sabe/ não tem certeza (9) Recusou

2. Dias Saudáveis – saúde relacionada à qualidade de vida**2.1. Pensando em sua saúde física, incluindo lesões e doenças físicas, quantos dias no último mês a sua saúde não foi boa?**

__ __ número de dias (88) nenhum (77) não sabe/ não tem certeza (99) recusou

2.2. Pensando na sua saúde mental, incluindo estresse, depressão e problemas emocionais, quantos dias no último mês a sua saúde mental não foi boa?

__ __ número de dias (88) nenhum (77) não sabe/ não tem certeza (99) recusou

2.3. Durante os últimos 30 dias, por cerca de quantos dias, problemas de saúde física ou mental a impediram de realizar as suas atividades habituais, tais como auto-cuidado, trabalho ou lazer?

__ __ número de dias (88) nenhum (77) não sabe/ não tem certeza (99) recusou

CONSUMO DE ALCOOL**1. Durante os últimos 30 dias, quantos dias por semana ou mês você ingeriu ao menos 1 gole de alguma bebida alcoólica como cerveja, vinho, whisky e destilados?**

1 __ __ dias por semana
 2 __ __ dias nos últimos 30 dias
 8 8 8 nenhum drink nos últimos 30 dias
 7 7 7 não sabe/ não tem certeza
 9 9 9 recusou

2. Considerando uma dose como 360 ml de cerveja, 150 ml de vinho, 45 ml de destilados, lata ou garrafa pequena de bebida “ice”. Nos últimos 30 dias, considerando os dias que você bebeu, quantos drinks em média você ingeriu?

__ __ número de drinks (77) não sabe/ não tem certeza (99) recusou

3. Considerando todos os tipos de bebida alcoólica, em média quantas vezes nos últimos 30 dias você ingeriu (5 para homens e 4 para mulheres) ou mais drinks em uma única ocasião?

___ número de drinks (88) nenhuma (77) não sabe/ não tem certeza (99) recusou

4. Durante os últimos 30 dias qual o maior número de bebidas que você ingeriu em qualquer ocasião?

___ número de drinks (77) não sabe/ não tem certeza (99) recusou

CONSUMO DE TABACO

1. Você já fumou pelo menos 100 cigarros em toda a sua vida?

(1) sim (2) não (7) Não sabe/ não tem certeza (9) Recusou

2. Atualmente você fuma todos os dias, alguns dias ou não fuma mais?

(1) todos os dias (2) alguns dias (3) Não fuma

(7) Não sabe/ não tem certeza (9) Recusou

3. Em média, cerca de quantos cigarros por dia você fuma agora?

___ número de cigarros (7) Não sabe/ não tem certeza (9) Recusou

4. Durante os últimos 12 meses você ficou sem fumar 1 dia ou mais porque estava tentando parar de fumar?

(1) sim (2) não (7) Não sabe/ não tem certeza (9) Recusou

5. Quanto tempo se passou desde a última vez que você fumou, incluindo até mesmo um ou dois tragos?

(01) Mês passado (menos de 1 mês atrás)

(02) Nos últimos 3 meses (1 mês, mas menos que 3 meses atrás)

(03) Nos últimos 6 meses (3 meses mas menos que 6 meses atrás)

(04) No último ano (6 meses mas menos de 1 ano atrás)

(05) Nos últimos 5 anos (1 ano mas menos que 10 anos atrás)

(06) Nos últimos 10 anos (5 anos mas menos que 10 anos atrás)

(07) 0 anos ou mais

(08) Nunca fumei regularmente

(77) Não sabe/ não lembra

(99) Recusou

<p>5 maços = 100 cigarros 1 maço = 20 cigarros</p>
--

ATIVIDADE FÍSICA

As perguntas seguintes são sobre exercícios, recreação ou outras atividades físicas realizadas na sua rotina de afazeres no trabalho.

Instrução para o investigador: se o entrevistado não possuir tarefas regulares de trabalho ou foi retirado deste, eles podem contar como a atividade física ou exercício regular em que passam a maior parte do tempo fazendo.

- 1. Durante o mês passado, além do trabalho regular, você participa de alguma atividade física ou exercícios como corrida, ginástica, jardinagem ou caminhada?**

(1) sim

(2) não (ir para 8)

(7) Não sabe/ não tem certeza (ir para 8)

(9) Recusou (ir para 8)

- 2. Que tipo de exercício ou atividade física você passou a maior parte do mês passado fazendo?**

__ __ Especificar (ver lista de atividades)

(77) não sabe/ não tem certeza (ir para 8)

(99) recusou (ir para 8)

Instrução para o investigador: se a atividade do entrevistado não estiver incluída na lista de codificação de atividade física, escolha a opção listada como “outros”.

- 3. Quantas vezes por semana ou por mês você realizou essa atividade física nos últimos 30 dias?**

1__ __ Vezes por semana

2__ __ Vezes por mês

(777) não sabe/ não tem certeza

(999) recusou

- 4. Nas vezes que você realizou essa atividade, por quantas horas ou minutos conseguiu mantê-la?**

__ : __ Horas e minutos

(777) não sabe/ não tem certeza

(99) recusou

5. Qual outro tipo de atividade física você praticou a maior parte do tempo no mês passado?

___ __ Especificar (ver lista de atividades)

(88) nenhum outro tipo de atividade (ir para 8)

(77) não sabe/ não tem certeza (ir para 8)

(99) recusou (ir para 8)

Instrução para o investigador: se a atividade do entrevistado não estiver incluída na lista de codificação de atividade física, escolha a opção listada como “outros”.

6. Quantas vezes por semana ou por mês você realizou essa atividade física nos últimos 30 dias?

1 ___ __ Vezes por semana

2 ___ __ Vezes por mês

(777) não sabe/ não tem certeza

(999) recusou

ANEXO 2

“Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire” (DASH)

Meça a sua habilidade de fazer as seguintes atividades na semana passada circulando a resposta apropriada abaixo:

	Não houve dificuldade	Houve pouca dificuldade	Houve dificuldade média	Houve muita dificuldade	Não conseguiu fazer
1. Abrir um vidro novo ou com a tampa muito apertada	1	2	3	4	5
2. Escrever	1	2	3	4	5
3. Virar uma chave	1	2	3	4	5
4. Preparar uma refeição	1	2	3	4	5
5. Abrir uma porta pesada	1	2	3	4	5
6. Colocar algo em uma prateleira acima de sua cabeça.	1	2	3	4	5
7. Fazer tarefas domésticas pesadas (por exemplo: lavar paredes, lavar o chão).	1	2	3	4	5
8. Fazer trabalho de jardinagem.	1	2	3	4	5
9. Arrumar a cama.	1	2	3	4	5
10. Carregar uma sacola ou uma maleta	1	2	3	4	5
11. Carregar um objeto pesado (mais de 5 kg).	1	2	3	4	5
12. Trocar uma lâmpada acima da cabeça.	1	2	3	4	5

13. Lavar ou secar o cabelo	1	2	3	4	5
14. Lavar suas costas.	1	2	3	4	5
15. Vestir uma blusa fechada.	1	2	3	4	5
16. Usar uma faca para cortar alimentos.	1	2	3	4	5
17. Atividades recreativas que exigem pouco esforço (por exemplo: jogar cartas, tricotar).	1	2	3	4	5
18. Atividades recreativas que exigem força ou impacto nos braços, ombros ou mãos (por exemplo: jogar vôlei, martelar).	1	2	3	4	5
19. Atividades recreativas nas quais você move seu braço livremente 1 2 3 4 5 (como pescar, jogar peteca).	1	2	3	4	5
20. Transportar-se de um lugar a outro (ir de um lugar a outro).	1	2	3	4	5
21. Atividades sexuais	1	2	3	4	5

	Não afetou	Afetou pouco	Afetou Medianamente	Afetou muito	Afetou Extremamente
22. Na semana passada, em que ponto o seu problema com braço, ombro ou mão afetaram suas atividades normais com família, amigos, vizinhos ou colegas?	1	2	3	4	5

	Não limitou	Limitou pouco	Limitou medianamente	Limitou muito	Não conseguiu fazer
23. Durante a semana passada, o seu trabalho ou atividades diárias normais foram limitadas devido ao seu problema com braço, ombro ou mão?	1	2	3	4	5

Meça a gravidade dos seguintes sintomas na semana passada.

	Nenhuma	Pouca	Mediana	Muita	Extrema
24. Dor no braço, ombro ou mão.	1	2	3	4	5
25. Dor no braço, ombro ou mão quando você fazia atividades específicas.	1	2	3	4	5
26. Desconforto na pele (alfinetada no braço, ombro ou mão)	1	2	3	4	5

27. Fraqueza no braço, ombro ou mão	1	2	3	4	5
28. Dificuldade em mover braço, ombro ou mão.	1	2	3	4	5

	Não houve dificuldade	Pouca dificuldade	Média dificuldade	Muita dificuldade	Tão difícil que você não pode dormir
29. Durante a semana passada, qual a dificuldade você teve para dormir por causa da dor no seu braço, ombro ou mão?	1	2	3	4	5

	Discordo totalmente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
30. Eu me sinto menos capaz, menos confiante e menos útil por causa do meu problema com braço, ombro ou mão.	1	2	3	4	5

As questões que seguem são a respeito do impacto causado no braço, ombro ou mão quando você toca um instrumento musical, pratica esporte ou ambos. Se você toca mais de um

instrumento, pratica mais de um esporte ou ambos, por favor, responda com relação ao que é mais importante para você.

Por favor, indique o esporte ou instrumento que é mais importante para você:

_____.

() Eu não toco instrumentos ou pratico esportes (você pode pular essa parte)

Por favor, circule o número que melhor descreve sua habilidade física na semana passada. Você teve alguma dificuldade para:

	Fácil	Pouco difícil	Dificuldade média	Muito difícil	Não conseguiu fazer
1. Uso de sua técnica habitual para tocar instrumento ou praticar esporte?	1	2	3	4	5
2. Tocar o instrumento ou praticar o esporte por causa de dor no braço, ombro ou mão?	1	2	3	4	5
3. Tocar seu instrumento ou praticar o esporte tão bem quanto você gostaria?	1	2	3	4	5
4. Usar a mesma quantidade de tempo tocando seu instrumento ou praticando o esporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre o impacto do seu problema no braço, ombro ou mão em sua habilidade de trabalhar (incluindo tarefas domésticas se este é seu principal trabalho)

Por favor, indique qual é o seu trabalho: _____.

() Eu não trabalho (você pode pular essa parte)

Por favor, circule o número que melhor descreve sua habilidade física na semana passada. Você teve alguma dificuldade para:

	Fácil	Pouco difícil	Dificuldade média	Muito difícil	Não conseguiu fazer
1. Uso de sua técnica habitual para seu trabalho?	1	2	3	4	5
2. Fazer seu trabalho usual por causa de dor em seu braço, ombro ou mão?	1	2	3	4	5
3. Fazer seu trabalho tão bem quanto você gostaria?	1	2	3	4	5
4. Usar a mesma quantidade de tempo fazendo seu trabalho?	1	2	3	4	5

DASH Brasil Orfale, A.G.; Araújo, P.M.P.; Ferraz, M.B. and Natour, J. Â© IWH 2003. All rights reserved.

ANEXO 3

“European Organization for Research and Treatment of Câncer” (EORTC QLQ-30)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais: ____/____/____

Sua data de nascimento (dia, mês, ano): ____/____/____

Data de hoje (dia, mês, ano): ____/____/____

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma longa caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4

7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida familiar?	1	2	3	4

ANEXO 4

**“European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific
Quality of Life Questionnaire” (EORTC QLQ-BR23)**

Nome: _____

Idade: _____ DN: ____/____/____

Às vezes os doentes relatam que tem os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique em que medida sentiu estes sintomas ou problemas durante a semana passada.

	DURANTE A SEMANA PASSADA:	Não	Um pouco	Bastante	Muito
31.	Sentiu secura na boca?	1	2	3	4
32.	A comida e a bebida souberam-lhe de forma diferente do habitual?	1	2	3	4
33.	Os olhos doeram-lhe, picaram ou choraram?	1	2	3	4
34.	Caiu-lhe algum cabelo?	1	2	3	4
35.	Só responda a esta pergunta se teve quedas de cabelo: Ficou preocupada com as quedas de cabelo?	1	2	3	4
36.	Sentiu-se doente ou indisposta?	1	2	3	4
37.	Teve afrontamentos?	1	2	3	4
38.	Teve dores de cabeça?	1	2	3	4
39.	Sentiu-se menos atraente fisicamente devido à doença e ao tratamento?	1	2	3	4
40.	Sentiu-se menos feminina por causa da doença e do tratamento?	1	2	3	4
41.	Teve dificuldade em olhar para o seu corpo, nua?	1	2	3	4
42.	Sentiu-se pouco satisfeita com o seu corpo?	1	2	3	4

43.	Preocupou-se com o seu estado de saúde no futuro?	1	2	3	4
-----	---	---	---	---	---

	DURANTE AS ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS:	Não	Um pouco	Bastante	Muito
44.	Até que ponto sentiu desejo sexual?	1	2	3	4
45.	Até que ponto esteve sexualmente ativa? (com ou sem relações sexuais)	1	2	3	4
46.	Só responda a esta pergunta se esteve sexualmente ativa: Até que ponto as relações sexuais lhe deram prazer?	1	2	3	4

	DURANTE A ÚLTIMA SEMANA:	Não	Um pouco	Bastante	Muito
47.	Teve dores no braço ou no ombro?	1	2	3	4
48.	Teve o braço ou a mão inchados?	1	2	3	4
49.	Teve dificuldade em levantar o braço ou fazer movimentos laterais com ele?	1	2	3	4
50.	Sentiu dores na área da mama afetada?	1	2	3	4
51.	A área da mama afetada inchou?	1	2	3	4
52.	Sentiu a área da mama afetada muito sensível?	1	2	3	4
53.	Teve problemas de pele na área ou à volta da área da mama afetada? (por exemplo, comichão, pele seca, pele a escamar)	1	2	3	4

© Direitos autorais 1994 Grupo de Estudo EORTC sobre a Qualidade de Vida. Todos os direitos reservados. Versão 1.0

ANEXO 5
AUTORIZAÇÃO PARA USO DOS QUESTIONÁRIOS EORTC

Your request for an EORTC-questionnaire Request **ID: 82607**

no-reply@eortc.be

qua., 27 de
abr. 17:18

Dear Francine Fischer-Sgrott,

Thank you for registering on the EORTC Quality of Life Group website.

Your registration to obtain permission to use our tools has been approved. During the registration process you agreed to our terms and conditions regarding the academic use of our questionnaires. You can review the terms and conditions [here](#).

Please find below the links to the requested tools:

[Breast Module \(BR23\) - Portuguese \(Brazil\)](#)

[QLQ-C30 Core Questionnaire - Portuguese \(Brazil\)](#)

Scoring Manuals:

[BR23 Scoring Manual](#)

[C30 Scoring Manual](#)

EORTC

<http://www.eortc.org>

<http://qol.eortc.org>

ANEXO 7

Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

UNIVERSIDADE DO VALE DO
ITAJAÍ-UNIVALI / SANTA
CATARINA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FOTOBIMODULAÇÃO NA RADIODERMITE NO CÂNCER DE MAMA.

Pesquisador: Glaucio Baiocchi Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 92418218.1.0000.0120

Instituição Proponente: Universidade do Vale do Itajaí

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.789.509

Apresentação do Projeto:

A fotobiomodulação é um tipo de tratamento não invasivo, a-térmica, baseada no efeito da luz em sistemas biológicos conduzindo à ativação da cicatrização epitelial através da modulação de vários processos metabólicos através de reações fotoquímicas, apresentando possibilidades para o uso no atendimento de pacientes com câncer de mama, na regeneração de tecidos. O presente estudo pretende avaliar a fotobiomodulação utilizando a terapia com LED na ocorrência da radiodermite no câncer de mama, em um estudo duplo-cego, com mulheres em tratamento radioterápico, comparando dois grupos; um grupo utilizará os cuidados locais usuais, e outro além dos cuidados usuais será associada a fotobiomodulação, analisando características sócio-demográficas e clínicas da população estudada.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a superioridade do uso da fotobiomodulação utilizando a terapia com LED em relação ao desenvolvimento da radiodermite no câncer de mama em comparação aos cuidados locais usuais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores identificaram os riscos associados à pesquisa e diferenciando-os daqueles nos quais os participantes estariam expostos no seu dia a dia ou nos procedimentos assistenciais. Apresentaram as medidas necessárias para minimiza-los riscos, conforme item II.8, da res. CNS 466/12. Os riscos do Projeto estão numa proporção razoável em relação aos benefícios para os participantes da pesquisa. Os pesquisadores identificaram os prováveis benefícios que podem

Endereço: URUGUAI 40200000

Bairro: CENTRO

CEP: 88.302-202

UF: SC

Município: ITAJAÍ

Telefone: (47)3241-7738

Fax: (47)3241-7744

E-mail: etica@univali.br

UNIVERSIDADE DO VALE DO
ITAJAÍ-UNIVALI / SANTA
CATARINA



Contribuição do Pesquisador: 2.788,000

advir da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores reapresentaram o protocolo em virtude de pendências geradas em 19/7/2018.

Todos os métodos e procedimentos foram mantidos, tendo havido alterações somente naqueles tópicos apontamentos pelo relator na versão anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados, com as devidas assinaturas, conforme o caso, estando todos eles em conformidade com os princípios éticos de observância obrigatória, estabelecidos pela resolução CNS 0466/12 e suas complementares.

Recomendações:

não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os autores atenderam as pendências emitidas em 19/7/2018, portanto, o protocolo está APROVADO, por estar em acordo com as prerrogativas éticas exigidas nas resoluções CNS 466/12 e suas complementares.

Considerações Finais a critério do CEP:

Recomenda-se manter o CEP informado, sempre que houver mudanças no protocolo, por meio de submissão para análise da Emenda de protocolo, bem como solicita-se apresentar Relatórios parciais a cada seis meses e o relatório final após a conclusão do trabalho.

Conforme Resolução CNS 466/12 VIII. 13 cabe ao CEP: d) acompanhar o desenvolvimento dos projetos através de relatórios anuais dos pesquisadores.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1142994.pdf	25/07/2018 10:08:40		Aceito
Outros	carta_resposta_cep.pdf	25/07/2018 10:02:05	Glauco Balocchi Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.docx	25/07/2018 10:00:39	Glauco Balocchi Neto	Aceito

Endereço: URUGUAÍ 46200000

Bairro: CENTRO

CEP: 88.302-202

UF: SC

Município: ITAJAÍ

Telefone: (47)3341-7738

Fax: (47)3341-7144

E-mail: etica@univali.br

**UNIVERSIDADE DO VALE DO
ITAJAÍ-UNIVALI / SANTA
CATARINA**



Contribuição do Parecer: 2.176.669

Cronograma	cronograma_revisao.docx	25/07/2018 10:00:08	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_revisao.docx	25/07/2018 09:59:37	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso_equipe_pesquisa.pdf	27/06/2018 21:59:18	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_paginado.docx	27/06/2018 21:58:51	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_paginado.pdf	27/06/2018 21:56:53	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Cronograma	cronograma_ajustado.pdf	27/06/2018 21:56:23	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento_V2.pdf	27/06/2018 21:45:46	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada_fotobiomodulacao.pdf	28/06/2018 12:00:48	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_fotobiomodulacao.docx	25/06/2018 09:35:20	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Laser_Radiodermite.docx	25/06/2018 09:34:56	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Orçamento	Orçamento_fotobiomodulacao.docx	25/06/2018 09:32:42	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaração_pesquisador.docx	25/06/2018 09:32:24	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.docx	25/06/2018 09:31:46	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_fotobiomodulacao.docx	25/06/2018 09:31:23	Glauco Baiocchi Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: URUGUAI 402-00008

Bairro: CENTRO

CEP: 88.303-200

UF: SC

Município: ITAJAÍ

Telefone: (47)3341-7738

Fax: (47)3341-3744

E-mail: etica@univali.br

UNIVERSIDADE DO VALE DO
ITAJAÍ-UNIVALI / SANTA
CATARINA



Contribuição ao Ponor: 2.188.600

ITAJAÍ, 30 de Julho de 2018

Assinado por:
Mark Anderson Caldeira
(Coordenador)

Endereço: - URUGUAI 46200000

Bairro: CENTRO

CEP: 88.302-200

UF: SC

Município: ITAJAÍ

Telefone: (47)3241-7738

Fax: (47)3241-7744

E-mail: etica@univali.br

ANEXO 8

Clinical Trials

ClinicalTrials.gov Search Results 05/19/2022

Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
1 Photobiomodulation for Breast Cancer Radiodermatitis	Completed	No Results Available	<ul style="list-style-type: none">•Breast Cancer•Radiodermatitis•Radiotherapy Side Effect•Radiation Dermatitis•Radiation Toxicity•Radiation Injuries•Quality of Life•Breast Neoplasms	<ul style="list-style-type: none">•Device: Photobiomodulation	<ul style="list-style-type: none">•Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI, Itajaí, Santa Catarina, Brazil

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, rubrique todas as folhas e assine ao final deste documento, com as folhas rubricadas pelo pesquisador, e assinadas pelo mesmo, na última página. Este documento está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizada de forma alguma.

Esta pesquisa tem por título a “**Fotobiomodulação na radiodermite no câncer de mama**”, e está sendo desenvolvida por Francine de Oliveira Fischer Sgrott, fisioterapeuta e docente do curso de Fisioterapia, da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Itajaí-SC, sob a orientação do professor Dr. Glauco Baiocchi Neto, do departamento de Ginecologia Oncológica do AC Camargo Câncer Center em São Paulo-SP.

O objetivo principal deste estudo será avaliar a superioridade do uso da fotobiomodulação utilizando a terapia com LED em relação ao desenvolvimento da radiodermite no câncer de mama em comparação aos cuidados locais usuais. Para isto, os objetivos secundários serão: 1) Descrever as características sócio-demográficas e clínicas da população estudada; 2) Avaliar a incidência da radiodermite em pessoas com câncer de mama, imediatamente após e 90 dias pós-radioterapia de acordo com grupo de intervenção do estudo; 3) Avaliar a aderência e satisfação ao tratamento com fotobiomodulação utilizando a terapia com LED em pessoas com câncer de mama; 4) Comparar a ocorrência de dor e sua graduação de acordo com o grupo de intervenção, imediatamente após a radioterapia e no seguimento de 90 dias em pessoas com câncer de mama; 5) Avaliar a qualidade de vida das pessoas submetidas à radioterapia por câncer de mama de acordo com o grupo de intervenção e as alterações do tratamento radioterápico.

Caso você se interesse em participar da pesquisa assinando este termo, seu nome será colocado em um envelope, e você poderá participar do grupo A ou do grupo B da pesquisa. É importante salientar que esta escolha será aleatória, nem os pesquisadores nem você poderão escolher em qual grupo você estará. O grupo A (GA), será o grupo controle, de cuidados habituais conforme orientação da clínica de radioterapia responsável pelo tratamento radioterápico e com a utilização do aparelho de Fotobiomodulação desligado. O grupo B (GB),

será o grupo intervenção, que além dos cuidados habituais orientados na clínica de radioterapia responsável pelo tratamento radioterápico utilizarão a Fotobiomodulação ligada. Ambos os grupos usarão um óculos que vedará a visualização da luz emitida pelo aparelho de Fotobiomodulação, justamente para não saberem em qual grupo de pesquisa ela se encontra alocada. O tratamento será realizado duas vezes na semana, terça e quinta-feira, na própria CORSB Radioterapia e para isto você deverá estar 20 minutos antes do horário da sua radioterapia neste local.

É importante ressaltar que a qualquer momento as participantes poderão deixar a pesquisa ou caso ocorra algum desconforto pela aplicação do protocolo, esta também poderá deixar a pesquisa. Caso a pesquisadora observe durante a coleta de dados uma diferença muito grande com relação aos benefícios do protocolo proposto, as participantes do GA (grupo controle) serão convidadas a participar do grupo de intervenção (GB).

Na avaliação inicial, no último dia da pesquisa e 15 dias após o final da sua radioterapia, você responderá a um questionário clínico e sociodemográfico e outros questionários já traduzidos para a Língua Portuguesa, que serão lidos pelo pesquisador, caso seja do seu interesse, ou respondido por você. Os questionários são: “*Behavioral Risk Factor Surveillance System*” (BRFSS), “*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire*” (DASH), avaliação da radiodermite através da Classificação do “*Radiation Therapy Oncology Group*” (RTOG), “*European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire*” (EORTC QLQ-BR23) e o “*European Organization for Research and Treatment of Cancer*” (EORTC QLQ-30).

Caso você permita, gostaríamos de fotografar a área que será tratada e para isso solicitamos sua assinatura num outro termo que também será disponibilizado. É importante destacar que você não será indentificadas pelo nome nas fotos e nem nas publicações que por ventura ocorrerem e nem sua face será fotografada. Sua identificação ocorrerá via anotação do número da foto na câmera fotográfica no seu prontuário. As imagens serão tomadas via Iphone 8 (Apple®), com uso de pedestal que será colocado a 1 metro de distância de você. As imagens serão armazenadas numa pasta própria para a pesquisa e depois transferidos para um pen-drive específico para esta pesquisa. Mas você pode optar por participar da pesquisa sem ser fotografada.

O tratamento será então realizado com o aparelho de LED Cicatrillux (Cosmedical®) que contém 36 emissores de luz vermelha em uma placa de neoprene com 10x12cm com comprimento da onda de LED 660 nm (+/- 20nm) cujo diâmetro do spot óptico é de 5 mm (+/- 2mm) e com extensão média da onda 2~5 mw por 10 minutos. A placa será colocada em cima

da área a ser irradiada por 10 minutos, sendo o aparelho ligado ou não, dependendo a qual grupo que você está alocada. Esta placa será envolta num filme plástico já que o mesmo ficará em contato direto com a pele a ser fotobioestimulada, desta forma, não haverá contato entre a pele e o aparelho de LED. Entre cada paciente este filme plástico será trocado.

Sempre antes e após a aplicação da Fotobiomodulação, a pele será observada e caso esteja ocorrendo algum desconforto advindo da aplicação do LED, a terapia será suspensa.

Se algum dos avaliadores perceber qualquer evento adverso que possa ser atribuído à intervenção, ou se você retirar o consentimento a qualquer momento, você será imediatamente retirada do estudo, não sendo, em hipótese nenhuma, prejudicada em seu tratamento oncológico. A participação neste estudo é considerada completa 90 dias após o início da radioterapia. No entanto, os pontos de saída incluem um atraso na radioterapia superior a 10 dias (se a ruptura não for causada por radiodermite) ou a ausência do paciente em sessões semanais.

Os possíveis riscos que você estará sujeita consistem na perda das informações descritas nas anotações e no questionário do pesquisador advindas da perda destes documentos; o constrangimento por ter sua identidade divulgada, constrangimento por ter sua vida e intimidade exposta, todavia a pesquisadora tomará todo o cuidado para que isso não ocorra, manuseando com cuidado todos estes documentos, os mesmos não serão identificados, nem a participante e nem a instituição. Frente a isso, serão utilizados codinomes ou códigos para preservar a identidade.

O pesquisador firma o compromisso ético de cumprir o que está estabelecido na Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 respeitando as atitudes e habilidades do observado e, quando necessário oportunizará momentos de diálogos privados a fim de permitir que você exponha todos os seus sentimentos, também, se colocará à disposição para questionamentos sobre qualquer situação apresentada. Tomará cuidado para não interferir nas atividades cotidianas e havendo qualquer problema relacional será oportunizado o diálogo junto aos envolvidos. Sendo assim, o desenvolvimento desta pesquisa irá ocorrer dentro dos padrões éticos, cumprindo às exigências éticas e científicas fundamentais.

Ainda é desconhecido qualquer risco em relação à aplicação da Fotobiomodulação, entretanto, se houver qualquer queixa com relação ao protocolo, a pesquisadora garantirá atendimento caso ocorra alguns eventos adversos advindos do protocolo utilizado.

Após a aceitação em participar do estudo, você deverá ter ciência da necessidade de executar as orientações fornecidas, assim como de prestar informações precisas e reais com relação aos sintomas e efeitos causados pelas técnicas utilizadas, via telefone ou pessoalmente.

Esta pesquisa tem a possibilidade de propor uma nova forma terapêutica ou preventiva a radiodermite com o uso da Fotobiomodulação para as pessoas que necessitam da radioterapia como forma de tratamento. Isso por si só já caracteriza um ganho para a comunidade científica, uma vez que pode gerar protocolos que minimizarão os efeitos deletérios da radioterapia, o que individualmente apresenta para o participante menor dor, evolução da lesão em menor tempo e menor número de interrupção da terapêutica.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, a senhora não é obrigada a fornecer as informações. Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação em seu tratamento de Radioterapia.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do vale do Itajaí – UNIVALI, caso persistam dúvidas, sugestões e/ou denúncias após os esclarecimentos do pesquisador o Comitê de Ética está disponível para atender.

CEP/UNIVALI - Rua Uruguaí, n. 458 Centro Itajaí. Bloco F6, andar térreo.

Horário de atendimento: Das 8:00 às 12:00 e das 13:30 às 17:30

Telefone: 47- 33417738.

E-mail: etica@univali.br

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

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do presente estudo como participante. Fui devidamente informada e esclarecida sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

Local e data: _____

Nome: _____

Assinatura do Participante ou Responsável: _____

Telefone para contato: _____

Pesquisador Responsável: Francine de Oliveira Fischer Sgrott

Telefone para contato: (47) 3341-7655 (Clínica de Fisioterapia da UNIVALI), 47-99905-3080 (celular particular), 47-3044-1020 (consultório particular).

CEP/UNIVALI - Rua Uruguai, n. 458 Centro Itajaí. Bloco F6, andar térreo.

Horário de atendimento: Das 8:00 às 12:00 e das 13:30 às 17:30

Telefone: 47- 33417738.

E-mail: etica@univali.br

APÊNDICE 2
TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM

Neste ato, _____,
nacionalidade _____, estado civil _____, portador da
Cédula de identidade RG nº. _____, inscrito no CPF/MF sob
nº _____, residente à Avenida/Rua
_____, nº.
_____, município de _____/Santa Catarina.

AUTORIZO o uso de minha imagem em todo e qualquer material entre fotos e documentos, para ser utilizada na tese de doutorado intitulada **FOTOBIMODULAÇÃO NA RADIODERMITE NO CÂNCER DE MAMA**, da acadêmica Francine de Oliveira Fischer Sgrott sob a orientação do dr. Glauco Baiocchi Neto, no programa de Doutorado em Oncologia do AC Camargo Câncer Center. A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso da imagem acima mencionada em todo território nacional e no exterior, das seguintes formas: (I) na própria tese de doutorado; (II) banner ou cartazes em congressos; (III) folder de apresentação; (IV) sala de aula; (V) home page; (VI) apresentações da tese em qualquer gênero, sempre sem identificar-me ou mostrar meu rosto. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer outro, e assino a presente autorização em 02 vias de igual teor e forma.

Itajaí, dia ____ de _____ de _____.

(assinatura)

Nome: _____

Telefone p/ contato: _____

APÊNDICE 3
QUESTIONÁRIO CLÍNICO E SOCIODEMOGRÁFICO

Data: ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Idade: _____ DN: ____/____/____

Endereço completo: _____

Raça/Cor/Etnia:

- | | | |
|--------------|----------------|----------------------|
| (1) branca | (2) preta | (3) amarela |
| (4) parda | (5) indígena | (9) sem informação |

Estado civil (ESTCIVIL)

- | | | |
|--------------|-------------------|---------------------------|
| (1) casado | (2) companheiro | (3) divorciado/separado |
| (4) viúvo | (5) solteiro | (9) sem informação |

Naturalidade

- | | | |
|------------|---------------------------|----------------------|
| (1) Itajaí | (2) Outro município de SC | (3) Outra localidade |
|------------|---------------------------|----------------------|

Escolaridade (NIVELESCOL)

- | | | | |
|-------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------|
| (1) analfabeto | (2) 1º incompleto | (3) 1º completo | (4) 2º incompleto |
| (5) 2º completo | (6) superior
incompleto | (7) superior
completo | (9) sem informação |

Ocupação anterior (PROFANT) _____

Ocupação atual (PROFATU)

- (1) aposentado () outra _____ (no momento do diagnóstico do câncer)

História familiar de câncer de mama

Mãe (< 50 anos com câncer de mama) (1) não (2) sim

(HISTFAMAE)

Irmãs (< 50 anos com câncer de mama) (1) não (2) sim; Quantas? _____

(HISTFAIRMA)

Religião: _____

Sua moradia é: (1) própria (2) alugada (3) familiares (4) amigos (5) outros

(1) N0 (ausência MTX) (2) N1 (meta axilar movel) (3) N2 (meta axilar fixo)
 (4) N3 (meta cadeia mamária) (5) NX (9) sem informação

Classificação M (HPTMETA)

(1) M0 (ausência MTX) (2) M1 (presença MTX) (9) sem informação

Estadiamento (HPTEST)

(1) 0 (2) I (3) II A (4) II B
 (5) III A (6) III B (7) IV (9) sem informação

Estrogênio (HLPRHE)

(1) Negativo (2) Positivo _____ (9) Sem informação

Progesterona (HLPRHP)

(1) Negativo (2) Positivo _____ (9) Sem informação

HER2 (HER2)

(1) Negativo (2) Positivo _____ (3) Indeterminado (9) Sem informação

Presença de Comorbidades NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO

Hipertensão (HAS) (1) não (2) sim, _____

Doença benigna de mama (DCBENIG) (1) não (2) sim, _____

Outras patologias prévias (OUTRAPAT) (1) não (2) sim, _____

TRATAMENTO

Quimioterapia Neo (NEOQT) (1) Sim (2) Não (DTNEOQT) ___/___

Radioterapia Neo (NEORXT) (1) Sim (2) Não (DTNEORXT) ___/___

Hormônioterapia Neo (NEOHMT) (1) Sim (2) Não (DTNEOHMT) ___/___

Quimioterapia Adj (ADJQT) (1) Sim (2) Não (DTADJQT) ___/___

Radioterapia Adj (ADJRXT) (1) Sim (2) Não (DTADJRXT) ___/___

Hormônioterapia Adj (ADJHMT) (1) Sim (2) Não (DTADJHMT) ___/___

DADOS CIRÚRGICOS

Altura (ALTURA) _____ **Peso (PESO)** _____

IMC (IMC) _____

(1) baixo

(2) normal

(3) acima

(4) obeso

Cirurgia realizada (TIPOCIRURG)

(1) Halsted

(2) Simples

(3) Higiênica

(4) Madden

(5) Patey

(6) Ressecção segmentar

(9) Sem informação

Linfoadenectomia Axilar (LA)

(1) Não

(2) Sim

Linfonodos retirados LA (LFNRETIRLA) _____ **Positivos** _____

(88- n se aplica) (S/I- 99)

Biópsia de linfonodo sentinela (BLS)

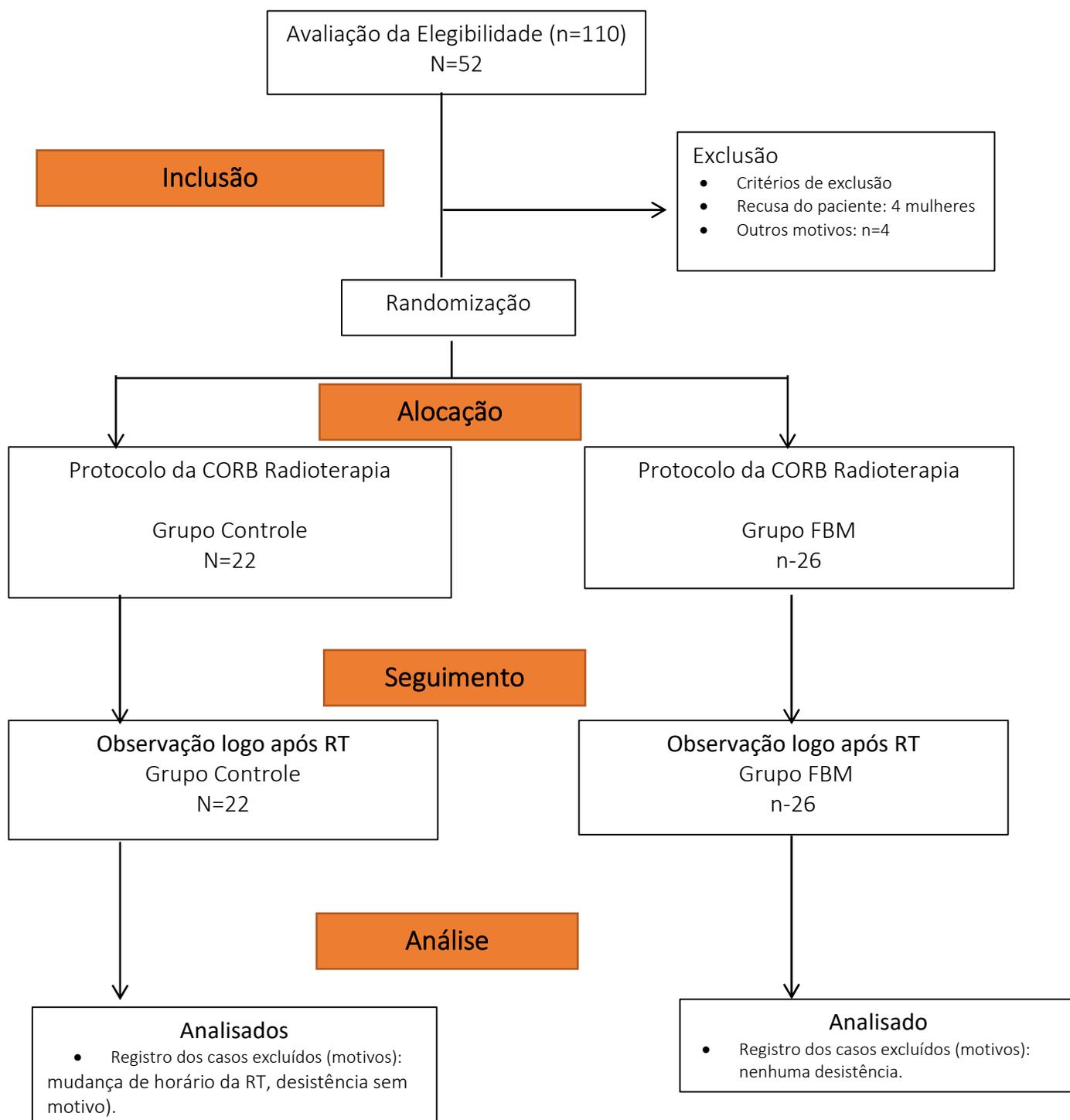
(1) Não

(2) Sim

Linfonodos retirados BLS (LFNRETIRBLS) _____ **Positivos** _____

(88- n se aplica) (S/I- 99)

APENDICE 4 FLUXOGRAMA DO ESTUDO (CONSORT*)



*CONSORT – Consolidated Standards of Reporting Trials Fluxograma do estudo segundo do CONSORT 2010, www.consort-statement.org