

MARINA MOREIRA COSTA

**LASER InGaAIP (660nm) NA
PREVENÇÃO DE
RADIODERMATITE EM PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA
SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA
ADJUVANTE**

Trabalho Final do Mestrado Profissional,
apresentado à Universidade do Vale do Sapucaí,
para obtenção do título de Mestre em Ciências
aplicadas à Saúde.

POUSO ALEGRE

2015

MARINA MOREIRA COSTA

**LASER InGaAIP (660nm) NA
PREVENÇÃO DE
RADIODERMATITE EM PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA
SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA
ADJUVANTE**

Trabalho Final do Mestrado Profissional,
apresentado à Universidade do Vale do Sapucaí,
para obtenção do título de Mestre em Ciências
aplicadas à Saúde.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Daniela Francescato Veiga

COORIENTADOR: Prof. Sidney Benedito Silva

POUSO ALEGRE

2015

Costa, Marina Moreira.
Laser InGaAIP (660nm) na prevenção de radiodermatite em pacientes com câncer de mama submetidas a radioterapia adjuvante./Marina Moreira Costa. –
Pouso Alegre, 2015.
xii,64f.

(Trabalho Final do Mestrado Profissional) - Universidade do Vale do
Sapucaí. Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde.

Título em inglês: Laser InGaAIP (660nm) for the prevention of
radiodermatitis in breast cancer patients receiving radiation therapy.

1. Terapia a Laser de Baixa Intensidade. 2. Radiodermatite. 3. Prevenção de
Doenças. 4. Neoplasias da Mama.

UNIVERSIDADE DO VALE DO SAPUCAÍ

**MESTRADO PROFISSIONAL EM
CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE**

COORDENADOR: Prof. Dr. Taylor Brandão Schnaider

Linha de atuação científico-tecnológica:

Padronização de procedimentos e inovações em ferida

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho, primeiramente, à Deus
que sempre guiou meus passos.*

*Aos meus queridos pais, Dorotéia e Claudio, por todo o amor, ensinamentos e
estímulo dado desde a tenra infância. Sem eles, nos momentos difíceis, seria
impossível a persistência neste caminho.*

*Ao meu querido marido, Luis, que soube ser
paciente e companheiro, por todo amor e suporte dado
durante toda a caminhada.*

*Aos meus queridos irmãos, Silvia e Eduardo, e ao meu cunhado Luiz, que me
apoiaram e incentivaram durante todo o tempo e fizeram desta dissertação uma
realidade.*

*A minha família,
pelo carinho e apoio, pela credibilidade e, simplesmente, por serem minha
família, um pedaço fundamental de mim.*

*E à minha amiga e orientadora Prof^a Daniela Francescato Veiga, por todos
seus ensinamentos. Dani, sem você nada disto seria uma realidade.*

*Aos meus amigos, por acreditarem em mim, principalmente pelo apoio
incondicional da Fabíola.*

Sem vocês nada disso seria possível!

AGRADECIMENTOS

PROF^a. DR^a. DANIELA FRANCESCATO VEIGA, PROFESSORA ORIENTADORA DO MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DA UNIVERSIDADE DO VALE DO SAPUCAÍ, minha orientadora, que me guiou durante todo o momento por este caminho da pesquisa, por sua paciência, disponibilidade sempre que necessário. Pela confiança e dedicação a mim atribuídas. Sem sua orientação, professora, nada disto seria possível.

PROF^o. SIDNEY BENEDITO SILVA, PROFESSOR E COORDENADOR DO CURSO DE FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE DO VALE DO SAPUCAÍ, meu coorientador, por sua atenção e disponibilidade, e por participar na minha formação como pesquisadora.

Aos **PROFESSORES DO PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS A SAÚDE DA UNIVERSIDADE DO VALE DO SAPUCAÍ**, por seus conselhos, ensinamentos e correções.

Aos **COLEGAS DE PÓS GRADUAÇÃO**, em especial **DIEGO GUIMARÃES OPENHEIMER**, por suas críticas, comentários e sugestões.

À **FUNDAÇÃO PIO XII – HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS**, pelo apoio dado em todas as esferas abaixo.

Aos **RADIOTERAPEUTAS DO HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS – FUNDAÇÃO PIO XII**, **ANA LUIZA PEREIRA QUINTO**, **ALISSON BRUNO BARCELO BORGES**, **MARCOS DUARTE DE MATTOS**, que me ensinaram e me apoiaram no desenvolvimento deste projeto, bem como à **ENFERMEIRA RESPONSÁVEL PELA RADIOTERAPIA**, **TALITA LOZANO VANZELLI CARMO**, que foi responsável pelos procedimentos do estudo, e a todos os funcionários do setor que auxiliaram no desenvolvimento do projeto.

Aos **FISIOTERAPEUTAS JONATHAS JOSÉ DA SILVA E AO DR. ALMIR JOSÉ SARRI, DO HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS**, e a todos os profissionais do departamento de fisioterapia da Fundação Pio XII, em especial a técnica de enfermagem do departamento **BRUNA VILELA**, sem eles nada seria possível. Também meus sinceros agradecimentos aos estagiários de fisioterapia **VANESSA DE QUEIROZ DOS SANTOS, GABRIELA DE CÁSSIA SANTOS, DIEGO SANTANA E GIANE GONÇALVES**, por me ajudarem no desenvolvimento deste projeto de maneira exemplar, tanto ética quanto tecnicamente.

Ao **NÚCLEO DE APOIO AO PESQUISADOR DO HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS**, aqui representado pela enfermeira **LARISSA KUIL E FERNANDA LOCATELLI**, por todo seu empenho neste projeto, bem como toda a equipe de estatística, representada por **CLEYTON ZANARDO DE OLIVEIRA**.

Aos meus colegas de trabalho **CARLOS EDUARDO PAIVA E DANIELLA RAMONE MASSARO** por suas sugestões e apoio no desenvolvimento do projeto.

Às **PACIENTES DO AMBULATÓRIO DA MULHER E DE RADIOTERAPIA DO HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS**, por confiarem na equipe e por participarem deste estudo.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BOOST: Reforço de dose no leito tumoral

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

cGy: Centigray (dose administrada de radioterapia)

CTC: Common toxicity criteria

DNA: Ácido desoxirribonucleico

FSC: Fossa supraclavicular

Gy: Gray (dose administrada de radioterapia) é a unidade no Sistema Internacional de Unidades de dose absorvida. Ela representa a quantidade de energia de radiação ionizante absorvida (ou dose) por unidade de massa, ou seja, um joule de radiação absorvida por um quilograma de matéria (J/kg)

He-Ne: Laser helium-neon

HER 2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano. É um oncogene localizado no cromossomo 17

HCB: Hospital do Câncer de Barretos

ICRU: International commission on radiation units and measurements

ILV: Invasão linfovascular

IMC: Índice de Massa Corpórea

INCA: Instituto Nacional do Câncer

IMRT: Intensity-modulated radiation therapy

InGaAlP: Indium gallium aluminum phosphorus

J: Joule – unidade usada para medir energia mecânica – trabalho

LED: Light emitting diode

LN: Linfonodo

MRM: Mastectomia radical modificada

NCI: National cancer institute

Nm: Nanômetro – unidade de medida

PS: Performance status

RE: Receptor de estrógeno

RP: Receptor de progesterona

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

RTX: Radioterapia

SUS: Sistema Único de Saúde

T: Tamanho da lesão tumoral

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVAS: Universidade do Vale do Sapucaí

WHO: World Health Organization Criteria

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iv
AGRADECIMENTOS.....	v
LISTAS DE ABREVIATURAS.....	viii
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
I. CONTEXTO.....	1
II. OBJETIVO.....	6
III. MÉTODOS.....	7
IV. RESULTADOS.....	16
V. APLICABILIDADE.....	29
VI. CONCLUSÃO.....	34
VII. IMPACTO SOCIAL.....	35
VIII. REFERÊNCIAS.....	37
NORMAS ADOTADAS.....	44
APÊNDICES.....	45
ANEXOS.....	54
FONTES CONSULTADAS.....	64

RESUMO

Contexto: Radiodermatite é o evento adverso mais comum da radioterapia, e vários estudos foram realizados para profilaxia, sem sucesso. O laser de baixa potência, se em onda e dose adequadas, promove reparação tecidual. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da fototerapia na prevenção da radiodermatite em mulheres portadoras de câncer de mama. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico, randomizado e controlado, que incluiu 52 pacientes portadoras de câncer de mama estágio 0 a III com proposta de radioterapia adjuvante. As pacientes foram randomicamente alocadas ao grupos intervenção (26 pacientes: receberam fototerapia) e controle (26 pacientes: aplicada a caneta do *laser*, mas sem a ativação deste), cinco dias por semana antes do tratamento radioterápico. Para avaliação de radiodermatite foram utilizadas duas escalas, *CTC (Common Toxicity Criteria)* e *RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)*, semanalmente por um radioterapeuta, um oncologista e um enfermeiro. As pacientes responderam à escala visual de dor. Os desfechos primário e secundário foram a avaliação do efeito do laser InGaAIP 660Nm na prevenção de radiodermatite e no controle de dor, respectivamente. **Resultados:** Os grupos foram semelhantes em todas as variáveis estudadas. Houve 24 eventos de radiodermatite igual ou superior a dois (apenas três casos de radiodermatite grau três). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a sobrevivência livre de radiodermatite ($p=0,729$), nem em relação à redução de dor ($p=0,257$). **Conclusão:** A fototerapia (laser InGaAIP 660nm) não promoveu redução na ocorrência de radiodermatite maior ou igual a dois bem como não reduziu a dor secundária a esta dermite.

Descritores: Terapia a Laser de Baixa Intensidade; Radiodermatite; Prevenção de Doenças; Neoplasias da Mama

ABSTRACT

Background: Acute skin reactions are one of the most common side effects of radiation therapy, and prevention of this adverse event remains unavailable. The low-power laser, in appropriate dose and wave, can promote tissue repair. **Objective:** The aim of this trial is to evaluate the effectiveness of Phototherapy in preventing radiodermatitis in women undergoing adjuvant radiotherapy for breast cancer. **Methods:** This is a randomized controlled trial. A total of 52 patients undergoing radiotherapy for breast cancer (stages 0 to III) were enrolled. Patients were randomly assigned to an intervention group to receive laser therapy (n = 26) or a control group to receive a placebo (n = 26). The laser or placebo was applied five days a week, before each radiotherapy session. A nurse, a radiotherapist, and an oncologist, using the CTC and Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria, graded skin reactions weekly. Patients also answered a modified visual analogue scale for pain (a self-evaluation questionnaire). Primary and secondary outcomes were the prevention of radiodermatitis and pain secondary to radiodermatitis, respectively. **Results:** The groups were similar in all the variables studied. There were 24 events radiodermatitis equal or superior to two (only three cases of radiodermatitis degree three). There was no significant difference between the groups regarding free survival radiodermatitis (p = 0.729) and pain reduction (p = 0.257). **Conclusion:** The phototherapy (laser InGaAlP 660nm) did not lead to reduction in the occurrence of radiodermatitis equal or superior to two and did not reduce pain secondary to this dermatitis.

Keywords: Laser Therapy, Low-level; Radiodermatitis; Disease Prevention; Breast Neoplasms

I. CONTEXTO

As neoplasias de mama representam 22% dos casos novos de câncer no Brasil, com 57.120 novos casos previstos para o biênio 2014 - 2015, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA)(INCA, 2014).

A radioterapia é uma modalidade de tratamento local do câncer de mama, e cerca de 45% das pacientes irão submeter-se a ela. Os efeitos colaterais mais comuns durante o tratamento são linfedema, fibrose da mama, mastite dolorosa ou miosite, pneumonite, fratura de arcos costais e a radiodermatite (HALPERIN *et al.*, 2013). Durante o tratamento, a maioria das pacientes (74 a 100%) irá desenvolver radiodermatite (SCHNUR *et al.*, 2011).

A radiodermite ou radiodermatite aguda é classificada como aquela que ocorre em até 90 dias do início da radioterapia, segundo o Grupo de Radioterapia e Oncologia - *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG, 2014), e é definida como a reação causada na pele pela exposição à radiação ionizante. Inicialmente se manifesta como eritema (normalmente entre a primeira e a quarta semana de tratamento radioterápico), podendo progredir até ulceração (HALPERIN *et al.*, 2013).

Em 1982, o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) desenvolveu Critérios de Classificação para Morbidade Aguda por Radiação - *Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria* para classificar os efeitos da radioterapia na pele, que identifica graus 0 (sem reação), 1 (eritema leve, descamação seca, epilação, sudorese diminuída), 2 (eritema moderado, brilhante, dermatite exsudativa em placas e edema moderado), 3 (dermatite exsudativa além das pregas cutâneas, edema intenso) e 4 (ulceração, hemorragia, necrose) (RTOG, 2014). Outro método de avaliação, criado em 1982 pelo *National Cancer Institute* (NCI), é o *Common Toxicity Criteria* (CTC), que classifica a radiodermatite em graus: 1 (eritema leve ou descamação seca), 2 (eritema moderado; descamação úmida irregular confinada a dobras e rugas da pele; edema moderado), 3 (descamação úmida em outras áreas que não dobras e rugas; sangramento por trauma menor ou abrasão), 4 (consequências fatais; necrose de pele ou ulceração da derme em toda sua espessura; sangramento espontâneo a partir da área envolvida; indicação de enxerto de pele) e 5 (morte) (CTCAE, 2010).

A severidade das reações de pele é atribuída a fatores relacionados à radiação, como dose total, esquema de fracionamento, tipo do equipamento, área de tecido irradiado e

radiossensibilidade do tecido envolvido. Existem ainda fatores relacionados às pacientes que podem interferir na regeneração tecidual, como idade, volume da mama, doenças concomitantes, tais como colagenoses e diabetes; estado nutricional, tabagismo e tratamento antineoplásico concomitante (MARTA *et al.*, 2011; POROK *et al.*, 1998).

Apesar do avanço tecnológico dos aparelhos de radioterapia, permitindo que o tecido saudável seja poupado, no câncer de mama, a pele é obrigatoriamente irradiada (MARTA *et al.*, 2011; HYMES *et al.*, 2006), sendo as reações cutâneas ainda inevitáveis.

A radiodermatite é causada por um complexo processo envolvendo lesão de DNA e alterações de proteínas, lipídios e carboidratos, o que leva à injúria da pele e destruição e depleção de células basais da pele (ZHANG *et al.*, 2013). Após a radiação, as células basais são destruídas, resultando em uma ruptura no equilíbrio entre a produção normal de células na camada basal da pele e a destruição de células na superfície da pele. Além disso, ocorre uma resposta inflamatória, com a secreção de histamina e serotonina, bem como uma resposta vascular à lesão celular extra capilar e dilatação capilar. O eritema começa como um resultado da dilatação capilar na derme, acompanhada por edema devido ao aumento da vascularidade. Alterações na pigmentação são causadas pela migração de melanina para as camadas mais superficiais da epiderme. O crescimento de pêlos é interrompido devido a uma fase de repouso dos folículos pilosos. Perda completa de pêlos pode ocorrer em doses superiores a 55 Gy. Glândulas sudoríparas e sebáceas podem ser destruídas permanentemente após cerca de 30 Gy em 15 sessões de tratamento (isto é, 2 Gy por dia). Isto pode levar à redução da lubrificação da pele, causando secura e prurido (MCQUESTION, 2011; MCQUESTION, 2006).

Estas reações adversas tem impacto na aderência da paciente ao tratamento e limitam a qualidade de vida (OMIDVARI *et al.*, 2007; MARTA *et al.*, 2011; AISTARS, 2006), podendo levar à interrupção do tratamento para cicatrização da lesão, postergando um tratamento potencialmente curativo (POMIER *et al.*, 2004).

Por este motivo, a prevenção destas reações é muito importante. Estudos foram conduzidos para avaliar o papel da profilaxia na radiodermatite, a maioria com número pequeno de pacientes. No entanto, a eficácia de agentes tópicos (loções, cremes, óleos e curativos) é ainda controversa e não há um consenso sobre o assunto (MCQUESTION, 2011). Uma metanálise, realizada em 2010, demonstrou possível benefício relacionado a agentes tópicos, entretanto; a limitada evidência para agentes na prevenção, promoveu variabilidade nos cuidados oferecidos às pacientes (KUMAR *et al.*, 2010).

O agente que demonstrou maior benefício na redução de radiodermatite foi o corticóide. Um estudo conduzido em 2001 com 49 pacientes portadoras de neoplasia de mama

demonstrou que o uso de creme de furoato mometasona foi eficaz na redução de radiodermatite em relação ao controle, com significância estatística (BÖSTROM *et al.*, 2001). Apesar destes resultados positivos, outro estudo, realizado em 2007 com 58 pacientes portadoras de câncer de mama, não demonstrou o mesmo benefício. Pacientes com estádios de neoplasia de mama II a III submetidas a mastectomia radical modificada foram randomicamente alocadas para três grupos: betametasona 0,1% (19 pacientes), petrolato (17 pacientes) ou controle (15 pacientes). O uso de betametasona só demonstrou diminuição significativa do grau de radiodermatite no fim da terceira semana de tratamento (OMIDVARI *et al.*, 2007). Segundo Zhang e colaboradores, os corticoides são utilizados na radiodermatite pela sua ação antiinflamatória; entretanto, eles inibem a migração de neutrófilos e macrófagos, o que atrasa a síntese de colágeno e reparação tecidual (ZHANG *et al.*, 2013).

Uma revisão sistemática reforçou que não existe evidência suficiente para indicar um tratamento profilático para radiodermatite (BOLDERSTON *et al.*, 2006). Existe um fator limitante à avaliação de benefício da profilaxia, que consiste na diversidade de drogas utilizadas para diferentes tipos de neoplasia. Portanto, este tópico é um desafio, visto que não há consenso para a prática clínica.

O candidato ideal para prevenção de radiodermatite seria um agente capaz de reparar os danos de macromoléculas, especialmente o DNA e proteínas, ou agentes que promovessem a proliferação celular (ZHANG *et al.*, 2013). Estudos realizados com laser de baixa potência demonstraram que, quando usado em onda e dose adequadas (HAWKINS e ABRAHAMSE, 2006) pode promover a reparação tecidual, provavelmente reduzindo a fase inflamatória e induzindo a síntese de colágeno (SILVEIRA *et al.*, 2011).

O laser atua diretamente na mitocôndria da célula da pele lesada (que são mais sensíveis do que as do tecido intacto) levando a uma cascata de eventos bioquímicos. Após a estimulação dos fotorreceptores, ocorre uma cascata de reações bioquímicas na célula, que não precisa de posterior ativação da luz, sendo observadas a transdução do sinal e cadeias de amplificação, estimulando o crescimento de fibroblastos diretamente através da regulação de genes relacionados com a migração e remodelação celular, além de síntese e reparo de DNA. Estes eventos contribuem para cicatrização de úlceras, por meio do aumento da síntese de colágeno, da microcirculação e supressão da apoptose (RAMPINI *et al.*, 2009).

O uso do laser de baixa potência no tratamento da mucosite oral já está bem estabelecido na literatura (ARORA *et al.*, 2008; ARUN MAIYA *et al.*, 2006; BJORDAL *et al.*, 2011; BENSADOUN e NAIR, 2012; BENSADOUN *et al.*, 1999). Segundo metanálise recente (BENSADOUN e NAIR, 2012), não existem relatos de eventos adversos com o uso

de laser de baixa potência, sendo recomendada dose de 2 a 3 J/cm² para profilaxia, em aplicações repetidas diariamente ou em dias alternados, no mínimo três vezes na semana. Existe moderada a forte evidência em favor do uso do laser, além de ser bem tolerado e de baixo custo para intervenção na mucosite oral.

Segundo BENSADOUN *et al.* (1999), o uso do laser de baixa potência He-Ne (632Nm, 60mW, 2J/cm²), aplicado diariamente, antes de cada sessão de radioterapia, durante sete semanas, é uma técnica simples e não traumática para prevenção e tratamento da mucosite de várias origens, sendo capaz de reduzir a gravidade e duração da mucosite oral associada à radioterapia. Seus resultados mostraram uma redução da dor e uma melhora na habilidade de ingestão. Autores brasileiros reproduziram este estudo prospectivo com resultados semelhantes (LIMA *et al.*, 2010).

Seu uso em pacientes portadoras de câncer de mama se dá atualmente no tratamento do linfedema, um efeito colateral do tratamento cirúrgico. Uma recente revisão sistemática da literatura demonstrou existência de moderada a forte evidência da efetividade do uso deste tipo de laser para tratamento de linfedema. Nesta revisão foram incluídos oito estudos com 230 pacientes, e observou-se que a dose de 1-2 J/cm² por ponto aplicado em área de fibrose reduz o volume do edema (OMAR *et al.*, 2012).

Os benefícios do laser de baixa potência no linfedema incluem diminuição da circunferência do membro e da dor, e aumento da amplitude de movimento e mobilidade da cicatriz (DIRICAN *et al.*, 2011). Estes benefícios se mantiveram após quatro semanas de seguimento (LAU e CHEING, 2009).

CARATI *et al.* (2003) conduziram um estudo prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado, com pacientes submetidas à mastectomia que evoluíram com linfedema. Foram incluídas 28 pacientes no grupo placebo e 33 no grupo de tratamento. No grupo tratamento utilizou-se o laser RianCorp LTU 904H, com 904Nm, aplicados em 17 pontos distados por dois centímetros cada, em região de axila, durante um minuto de aplicação pontual. O grupo placebo recebeu o contato com a caneta, com o aparelho desligado. O total de energia aplicado foi de 300mJ em dezessete pontos (5,1J no total), entregando dose de 1,5 J/cm². Os autores observaram que este tipo de tratamento foi eficaz para reduzir o volume do braço com linfedema em 31% dos pacientes após três meses de tratamento. DIRICAN *et al.* (2011) utilizaram a mesma dosagem e técnica de demarcação dos pontos.

Na oncologia o uso do laser de baixa potência já está bem consolidado. O FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o uso do laser de baixa potência para tratamento de linfedema em 2007 (DIRICAN *et al.*, 2011). Em 2009 o Grupo de Cooperação Nacional Francês passou a indicar o laser para prevenção de mucosite em pacientes portadores de

neoplasia de cabeça e pescoço em quimioterapia concomitante à radioterapia (BENSADOUN e NAIR, 2012). Vários protocolos, dentre eles o da Fundação Pio XII, em Barretos, o *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* e o *International Society of Oral Oncology*, já utilizam o laser como método de prevenção e tratamento de mucosite em pacientes portadores de neoplasia de cabeça e pescoço.

Em relação à radiodermatite, o laser ainda não foi utilizado. Devido à efetividade do laser na prevenção da mucosite oral secundária ao tratamento radio e quimioterápico, seu uso na profilaxia da radiodermatite poderia ser benéfico para as pacientes, visto que ainda não existe tratamento eficaz deste efeito colateral da radioterapia.

A proposta deste estudo consiste em utilizar o laser de baixa potência em pacientes com câncer de mama em tratamento radioterápico, tendo em vista a importância da profilaxia da radiodermatite para evitar uma possível interrupção de um tratamento potencialmente curativo.

II OBJETIVOS

2.1. Objetivo Primário:

Avaliar se o Laser InGaAlP 660Nm pode minimizar a ocorrência de radiodermatite em mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de mama que estejam em radioterapia adjuvante.

2.2. Objetivos Secundários:

Avaliar a capacidade do laser em diminuir a dor causada pela radiodermatite.

III MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo:

Ensaio clínico com randomização, com dois grupos paralelos, duplo cego, controlado, intervencional, analítico.

3.2 Aspectos Éticos:

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS) e do Hospital do Câncer de Barretos (HCB), sob os números de CAAE 17093013.5.1001.5102 e 17093013.5.2001.5437, respectivamente (anexos 1 e 2). Foram observados e seguidos os princípios da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e da Declaração de Helsinki (2013). Somente pacientes que assinaram o TCLE (apêndice 1) foram incluídas.

3.3 Casuística:

3.3.1. Cálculo Amostral:

O estudo foi desenhado com um poder de 80%, com nível de significância de 5% para detectar redução de radiodermatite grau 3 (teste unicaudal), resultando em um calculo amostral total de 52 pacientes (26 pacientes em cada braço). Por ausência de estudos na literatura, não foi possível utilizar estudo com laser e câncer de mama como parâmetro; portanto, para o cálculo do tamanho da amostra, foi utilizado estudo de prevenção de mucosite com laserterapia em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço (BENSADOUN *et al.*, 1999). Os autores deste estudo identificaram uma redução de mucosite grau 3 com laserterapia (35,2% no grupo controle *versus* 7,6% no grupo laser), bem como redução da dor causada pela mucosite com a utilização do laser (BENSADOUN *et al.*, 1999).

3.3.2. Seleção:

Foram selecionadas, consecutivamente, 52 pacientes portadoras de câncer de mama em estádios clínicos de 0 a III (EDGE *et al.*, 2010), já submetidas ao tratamento cirúrgico e agendadas para radioterapia adjuvante no Departamento de Radioterapia do Hospital do Câncer de Barretos (HCB), localizado na cidade de Barretos - SP. Anualmente, o HCB trata aproximadamente 600 pacientes em radioterapia adjuvante.

Para a seleção das pacientes foram considerados os critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

- Pacientes do gênero feminino, maiores de 18 anos, sem restrição quanto à etnia, escolaridade ou classe social;
- Pacientes com diagnóstico histológico de câncer de mama (carcinoma invasivo ou *in situ*, incluindo todos os subtipos histológicos), com indicação de radioterapia (RTX), estádios 0 a III (independente do tratamento realizado, como quimioterapia e hormonioterapia);
- Pacientes que realizaram cirurgia conservadora ou mastectomia sem reconstrução mamária, com indicação para radioterapia adjuvante com fracionamento convencional segundo o protocolo do serviço e já agendadas para radioterapia adjuvante;
- Pacientes que, no planejamento da radioterapia, apresentavam: indicação de radioterapia segundo o médico assistente, variando de 25 a 30 sessões de RTX, levando em consideração a indicação de *Boost* (reforço de dose no leito tumoral), segundo o protocolo do HCB. Em todo o volume da mama, o “Ponto quente” (ponto que recebe maior radiação) deveria ter ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) menor ou igual a 110%, sendo aceitável uma variação até 115%. A dose máxima por ponto não deveria exceder 115% da prescrição de toda a dose da mama (por exemplo, a dose máxima por ponto não excederia 57,5Gy da prescrição de 50Gy).

Critérios de não inclusão:

- Pacientes submetidas a mastectomia com reconstrução mamária imediata;
- Pacientes sem diagnóstico histológico de neoplasia de mama;
- Pacientes com indicação de hipofracionamento de radioterapia;
- Pacientes portadoras de colagenoses;

- Pacientes que não cumpriam os critérios de planejamento da radioterapia.

Critérios para exclusão:

- Pacientes que não retornassem a alguma das visitas semanais para avaliação e graduação da radiodermatite;
- Pacientes que não retornassem à visita final de três meses após o início da radioterapia;
- Pacientes que retirassem seu consentimento informado em qualquer etapa do estudo;
- Pacientes com atraso na radioterapia maior que dez dias, desde que esta pausa não fosse ocasionada pela radiodermatite (se a pausa fosse causada pela radiodermatite, a paciente estaria apta para continuar no estudo independente do tempo da pausa).

As pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade para o estudo, após o planejamento da dose de radioterapia e avaliação para elegibilidade, foram convidadas a participar. As pacientes elegíveis só foram incluídas após o esclarecimento sobre a pesquisa e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice 1). No decorrer do estudo, os dados coletados foram registrados em uma ficha padronizada (apêndice 2).

3.4. Randomização e sigilo de alocação:

Para alocação das pacientes nos grupos foi gerada sequência aleatória pelo software RTM (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria).

Cada paciente, ao ser incluída no estudo, recebeu um número consecutivo e, após a randomização, foi alocada para os seguintes grupos:

- Controle (n=26): receberam aplicações com a caneta do aparelho sem ativação do laser, a aparência e os ruídos eram idênticos (BENSADOUN *et al.*, 1999). As aplicações foram realizadas por equipe treinada, em até 12 horas antes da radioterapia, cinco dias por semana (de segunda a sexta-feira) (BENSADOUN *et al.*, 1999). O tempo entre a aplicação do laser e a radioterapia foi calculado baseado no estudos de MENEZEZ *et al* (1998), onde o tempo de até 12 horas foi utilizado entre a irradiação com o laser e a exposição das culturas celulares aos raios UVA, demonstrando que o laser protegia as culturas celulares do efeito da radiação.
- Intervenção (n=26): receberam aplicações de laser InGaAlP com 660Nm, com doses de 3J/cm², 80mV. As aplicações foram realizadas em até 12 horas antes da radioterapia, cinco

dias na semana (de segunda a sexta-feira), pela mesma equipe treinada, constituída por fisioterapeutas e acadêmicos de fisioterapia (BENSADOUN *et al.*, 1999).

O sigilo de alocação foi garantido por envelopes opacos selados e numerados, abertos pelo fisioterapeuta responsável pela aplicação do laser imediatamente antes da primeira aplicação.

3.5. Equipamento:

Para o estudo foi utilizado um Laser da marca DMCTM (São Carlos - SP, Brasil), modelo Photon Lase III, equipamento validado e autorizado pela ANVISA (registro 80030810014) para uso medicinal (Figura 1). Foi utilizado o comprimento de onda de 660 Nm (caracterizado por um laser Alumínio Gálio Índio Fósforo -InGaAlP), a potência de 80 mW e intensidade de 3J, com uma emissão de dose de 108J/cm .O laser foi cedido e calibrado para o estudo (anexo 3).



Figura 1: *Photon Lase III*

3.6. Radioterapia:

As pacientes incluídas receberam fracionamento convencional conformacional, cinco dias na semana, conforme protocolo do serviço do HCB (Tabela 1 e anexo 4).

Tabela 1: Protocolo de Radioterapia do Hospital do Câncer de Barretos

Estadiamento	Cirurgia	Volume de tratamento	“Boost” (reforço de dose) no leito tumoral se:
Tis N0	1-Cirurgia conservadora 2- MRM: se margem +	-Mama/plastrão: 25 x 200cGy	1-Margem < 2mm: 5x200cGy 2-Margem +: 8x200cGy
pT1 e pT2	1-Cirurgia conservadora 2- MRM se margem +	-Mama/plastrão: 25 x 200cGy	1-Idade ≤ 50: 5x200cGy 2- Margem <1cm, pN+, IAL+: 5x200cGy 3-Margem +: 8x200cGy
pT1 e pT2, pN1	1-Cirurgia conservadora 2-MRM (se <50 anos; LN acometidos /LN dissecados: >20%; margem +; dois ou mais fatores de risco para recidiva local)*	-Mama/plastrão: 25 x 200cGy -Incluir FSC se dois ou mais fatores de risco pra recidiva local* e/ou se LN acometidos /LN dissecados: >20% - Axila se LNs <8	1- Fator de risco para recidiva local*: 5x 200cGy 2- Margem < 1cm: 5x 200cGy 3- Margem +: 8x 200cGy
pT3, pT4, pN0-3	1-Cirurgia conservadora 2- MRM	-Mama/plastrão: 25 x 200cGy -Incluir FSC se dois ou mais fatores de risco pra recidiva local* e/ou se LN acometidos /LN dissecados: >20% - Axila se LNs <8	1- Idade ≤ 70 anos (cirurgia conservadora): 5x 200cGy 2- Margem < 2mm: 5x 200cGy 2- Margem +: 8x 200cGy

* Fatores de risco para recidiva local: Idade < 50 anos; Grau 3; T> 4cm; ILV +; RE/RP -; 3 LNs +; HER 2 +

3.7. Procedimentos:

O planejamento da radioterapia foi realizado pelo radioterapeuta, para cada paciente, segundo o protocolo do HCB. O protocolo varia de 25 a 30 sessões de radioterapia, conforme a necessidade de reforço (*Boost*) no leito da mama (tabela1).

Para ambos os grupos, foi demarcado um ponto central que serviu de guia para o diagrama de aplicação do laser. Este ponto central foi assim determinado (Figura 2):

1. Encontro dos campos da radioterapia;
2. Em pacientes em que isto não era possível, em que o encontro dos campos acontecia fora da mama (pacientes com necessidade de radioterapia em fossa supraclavicular, por exemplo), a papila mamária foi utilizada como ponto de referencia para o centro;
3. Em pacientes mastectomizadas, foi utilizado o ponto médio entre as tatuagens (como rotina do serviço, a paciente é tatuada em dois pontos, linha axilar média e esternal, seu ponto médio equivale aproximadamente à localização da papila mamária).

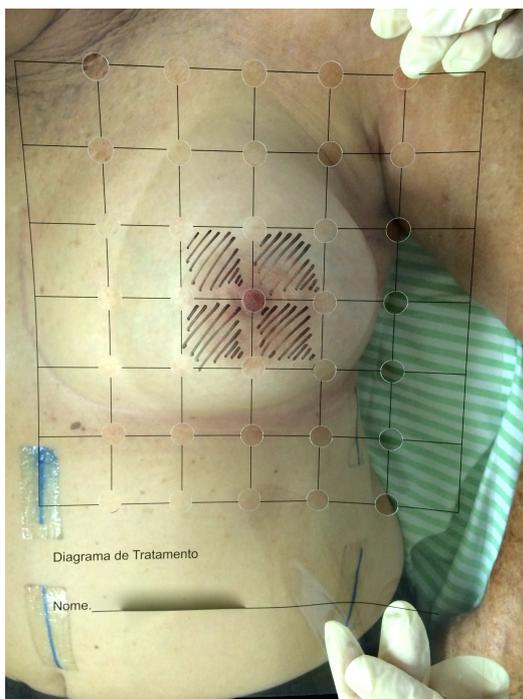


Figura 2: Diagrama de tratamento

O diagrama (apêndice 3) foi impresso em transparência (individual para cada paciente, com sua identificação), e os pontos foram furados para aplicação do laser. Sua dimensão era de 18x18cm, com pontos distados entre si por 2cm (CARATI *et al.*, 2003; DIRICAN *et al.*, 2011). Foram demarcados 35 pontos para aplicação do laser, e este foi aplicado em 22 minutos (38 segundos por ponto) por uma equipe treinada, que incluía um fisioterapeuta do HCB e acadêmicos de fisioterapia.

Antes da aplicação do laser, era obrigatório o uso de máscara ocular pelas pacientes (para não identificar a cor do laser) e sobre esta óculos de proteção.

A partir da segunda semana de tratamento, as pacientes eram avaliadas quanto à classificação da radiodermatite e à dor. Esta avaliação era realizada uma vez na semana, até o final do tratamento, por três avaliadores independentes, sendo um radioterapeuta, uma enfermeira da radioterapia e um oncologista clínico. A graduação de radiodermatite era feita segundo CTC *adverse events*, versão 4.0, e RTOG (anexos 5 e 6). A avaliação da dor era

realizada através da escala numérica de dor validada por FERRAZ *et al.*(1990) que apresenta graduação de 0 a 10 (zero sem dor e dez dor máxima) (anexo 7).

Tanto a avaliação da dor quanto da radiodermatite eram repetidas semanalmente e após três meses do início do tratamento. Se qualquer dos observadores percebesse algum evento adverso que poderia ser secundário à intervenção, ou se a paciente retirasse seu TCLE, esta paciente era excluída do estudo.

Conforme rotina do Serviço de Radioterapia do HCB, todas as pacientes eram orientadas a aplicar um creme manipulado com a seguinte composição: Camomila 10% e creme siliconado PH 5,5% em quantidade suficiente para 50g. As pacientes eram orientadas a utilizar esse creme três vezes ao dia, durante a vigência da radioterapia. Caso a paciente evoluísse para radiodermatite grau maior ou igual a dois, esta seguiria o protocolo de radiodermatite da instituição (anexo 8).

O protocolo do estudo foi publicado em 2014 (COSTA *et al.*, 2014).

3.8. Resumo das visitas:

Semanas de tratamento	TCLE	Dados demográficos	Escala de dor	CTC	RTOG
S1	X	X			
S2			X	X	X
S3			X	X	X
S4			X	X	X
S5			X	X	X
S6			X	X	X
D90			X	X	X

3.9. Análise estatística:

O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 5% ($\alpha = 0,05$). Dada a natureza das variáveis, foram utilizados testes não paramétricos.

Para as análises foram utilizados os programas SPSS versão 21 (*Statistical Package for Social Sciences*, Inc., Chicago, IL, USA) e *software R*TM (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria).

A estatística descritiva para os grupos de tratamento foi efetuada por meio de cálculo da mediana, média, desvio padrão e quartis para as variáveis numéricas (idade, altura e comprimento da mama, dor máxima referida e tempo para desenvolvimento de radiodermatite ≥ 2), e da frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas.

Devido à graduação da radiodermatite ser observador dependente, as avaliações foram realizadas de forma independente por três avaliadores (radioterapeuta, enfermeira da radioterapia e oncologista clínico) e, para a análise dos dados, foi utilizada a concordância de pelo menos dois observadores. Caso isto não ocorresse (se não houvesse concordância de pelo menos dois dos três avaliadores), a nota prevalente foi sempre a do radioterapeuta. Esta análise unificada foi realizada para as escalas de CTC e RTOG.

Para avaliação da homogeneidade estatística dos grupos Intervenção e Controle em relação às variáveis demográficas, clínicas, oncológicas e de tratamento foi utilizado o Teste Exato de Fisher e, para avaliação de concordância entre as escalas de CTC e RTOG foi utilizado o coeficiente de concordância Kappa.

3.9.1. Desfecho primário (sobrevivência livre de radiodermatite):

A análise de ocorrência de radiodermatite, segundo as escalas de CTC e RTOG, no decorrer das semanas, foi descrita em tabelas de frequência.

Para análise de ocorrência de radiodermatite segundo os grupos de tratamento, foi utilizada a análise de sobrevivência, que verifica o tempo até a ocorrência do evento radiodermatite igual ou superior a dois. A curva de sobrevivência foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. Para isto foi considerado tempo inicial a data de início da radioterapia, e o tempo final a data do diagnóstico de radiodermatite de grau igual ou superior a dois (para os participantes que sofreram o evento) ou a data da última informação para os casos que não sofreram evento (censurados).

O tempo máximo de seguimento foi de 90 dias.

A diferença da sobrevivência entre os grupos de tratamento, bem como para as demais variáveis analisadas foram comparadas utilizando o teste de Log- Rank.

Os dados com significância estatística pelo método de Log- Rank foram avaliados pelo método Regressão de Cox.

3.9.2. Desfecho secundário (dor):

A dor foi graduada pela escala numérica de dor validada para o uso no Brasil por FERRAZ *et al.* (1990) (anexo 7) e a análise de dor no decorrer das semanas foi descrita em tabelas de frequência absoluta e relativa.

Para análise da dor, como a nota referida pela paciente para cada um dos três avaliadores diferiu, foi necessário agrupá-las, portanto a nota final era baseada em duas notas concordantes ou na nota dada ao radioterapeuta se não houvesse concordância entre pelo menos duas das três notas.

A dor máxima referida (análise unificada) foi o momento em que a paciente referiu a maior dor durante a radioterapia, e foram calculadas a média, o desvio padrão, mediana e os quartis. A diferença entre os grupos de tratamento em relação à dor máxima referida foi analisada por meio do teste de Mann–Whitney.

A dor também foi descrita em tabelas de frequência, segundo a classificação de MCCAFFERY *et al.* (1989), em: zero (ausência de dor), dor de fraca intensidade (escores 1,2 e 3), dor de intensidade moderada (escores 4,5 e 6), dor severa (7, 8, 9 e 10).

IV RESULTADOS

Foram avaliadas quanto aos critérios de elegibilidade 62 pacientes durante os meses de abril a setembro de 2014, no setor de Radioterapia do Hospital do Câncer de Barretos. Destas, sete não preenchiam os critérios de elegibilidade para o estudo, duas declinaram o convite e uma paciente apresentava déficit cognitivo, não sendo possível sua inclusão. Foram randomizadas 52 pacientes, 26 para cada braço, sendo realizada análise de 22 pacientes do grupo Intervenção e 24 do grupo Controle (Figura 3). Os resultados parciais do estudo foram publicados (COSTA *et al.*, 2015).

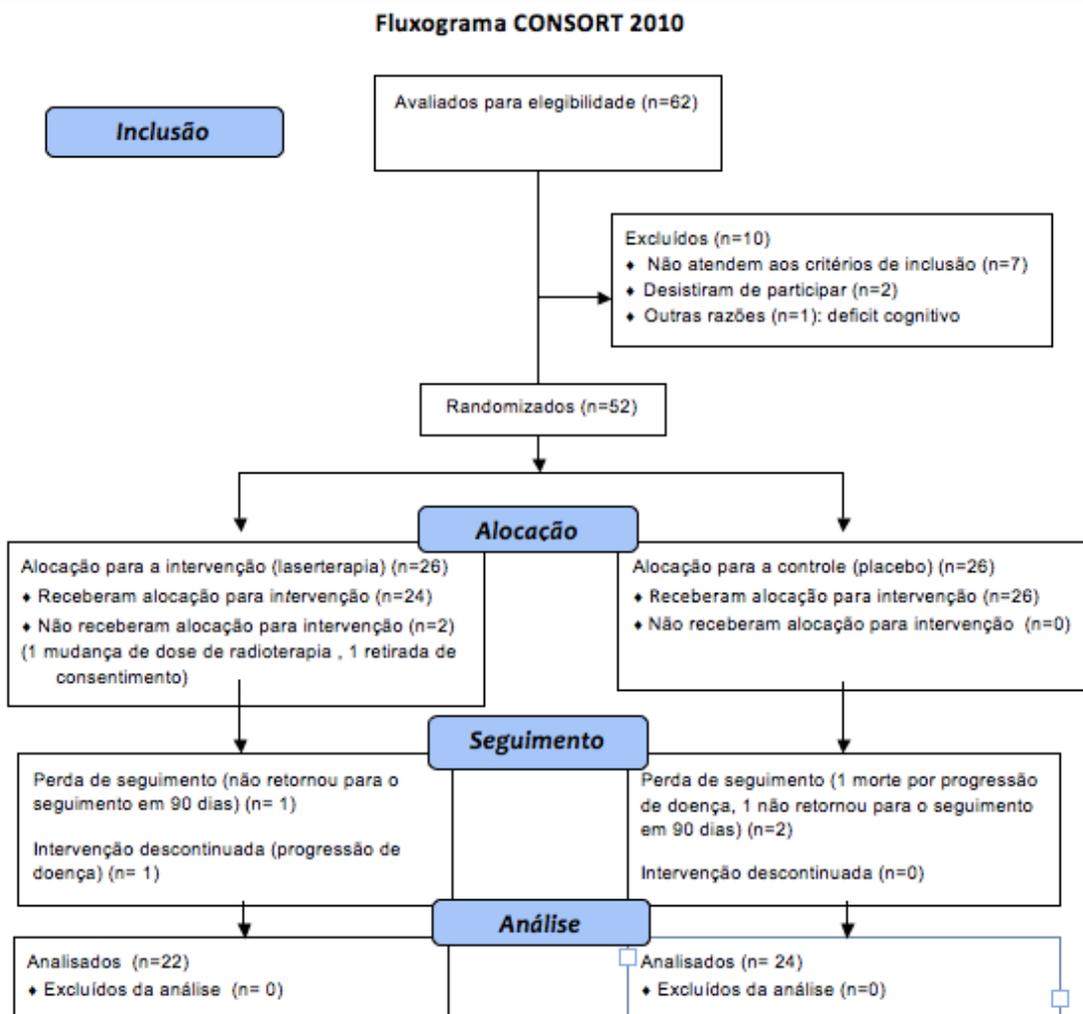


Figura 3. Fluxo de pacientes no estudo

O estudo foi finalizado em dezembro de 2014, após a avaliação de três meses da última paciente incluída. Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento ocorreu. Dentre

as pacientes estudadas, ocorreram 24 eventos de radiodermatite igual ou superior a dois. Destes, apenas três eventos foram de radiodermatite grau três, dois no grupo laser (um tratamento suspenso temporariamente) e um evento no controle.

4.1. Caracterização da casuística:

Os grupos foram homogêneos em relação as variáveis demográficas (tabela 2), clínicas (tabela 3) e de tratamento (tabela 4). Os dados quantitativos estão listados na tabela 5.

Tabela 2: Distribuição das pacientes nos grupos de tratamento segundo variáveis demográficas

	Intervenção n (%)	Controle n (%)	Intervenção vs. Controle Teste Exato de Fisher
Comorbidades			
Sim	16 (66,7%)	11 (42,3%)	$\rho = 0,084$
Não	8 (33,3%)	15 (57,7%)	
Performance status (anexo 9) OKEN, 1982; INCA, 2002)			
0	17 (70,8%)	23 (88,5%)	$\rho = 0,203$
1	6 (25,0%)	3 (11,5%)	
2	0	0	
3	1 (4,2%)	0	
4	0	0	
5	0	0	
Tabagismo			
Sim	1 (4,2%)	3 (11,5%)	$\rho = 0,611$
Não	23 (95,8%)	23 (88,5%)	
História Familiar de Câncer			
Sim	13 (54,2%)	16 (61,5%)	$\rho = 0,598$
Não	11 (45,8%)	10 (38,5%)	
Cor da Pele (anexo 10) FITZPATRIK, 1988			
I e II (branca)	11 (45,8%)	13 (50%)	$\rho = 0,471$
III (morena clara)	9 (37,5%)	6 (23,1%)	
IV, V e VI (morena moderada e Escura, negra)	4 (16,7%)	7 (26,9%)	
Estado Nutricional (anexo 11)			
IMC <18,5 ou normal (18,5-24,9 Kg/m ²)	4 (16,7%)	4 (15,4%)	$\rho = 0,650$
Sobrepeso (25-29,9 Kg/m ²)	10 (41,7%)	8 (30,8%)	
Obesidade (>30 Kg/m ²)	10 (41,7%)	14 (53,8%)	

A foi constituída principalmente de tumores invasivos (70%), sendo a maioria do estadiamento III (tabela 3).

Tabela 3: Distribuição das pacientes nos grupos de tratamento segundo variáveis clínicas

	Intervenção n (%)	Controle n (%)	Intervenção vs. Controle Teste Exato de Fisher
Local do tumor			
Mama Direita	12 (50,0%)	11 (42,3%)	$\rho = 0,586$
Mama Esquerda	12 (50,0%)	15 (57,7%)	
Estadiamento			
0	7 (29,2%)	6 (23,1%)	$\rho = 0,541$
1	2 (8,3%)	3 (11,5%)	
2	7 (29,2%)	4 (15,4%)	
3	8 (33,3%)	13 (50,0%)	
Tipo Histológico			
In Situ	7 (29,2%)	6 (23,1%)	$\rho = 0,624$
Invasivo	17 (70,8%)	20 (76,9%)	

Tabela 4: Distribuição dos pacientes nos grupos de alocação, segundo variáveis de tratamento

	Intervenção n (%)	Controle n (%)	Intervenção vs. Controle Teste Exato de Fisher
Tipo de cirurgia			
Conservadora	19 (79,2%)	15 (57,7%)	$\rho = 0,104$
Mastectomia	5 (20,8%)	11 (42,3%)	
Quimioterapia neoadjuvante			
Não	18 (75,0%)	14 (53,8%)	$\rho = 0,119$
Sim	6 (25,0%)	12 (46,2%)	
Quimioterapia adjuvante			
Não	15 (62,5%)	19 (73,1%)	$\rho = 0,423$
Sim	9 (37,5%)	7 (26,9%)	
Quimioterapia concomitante			
Não	23 (95,8%)	25 (96,2%)	$\rho = 0,999$
Sim	1 (4,2%)	1 (3,8%)	
Hormonioterapia adjuvante			
Não	12 (50,0%)	12 (46,2%)	$\rho = 0,786$
Sim	12 (50,0%)	14 (53,8)	

Tabela 5: Distribuição dos dados quantitativos segundo os grupos de alocação

Grupo Intervenção					
	Idade	Altura da mama	Comprimento da mama	Dor Referida	Máxima
	(anos)	(cm)	(cm)	(0-10)	
Mínimo	32	1,3	17,0		0
Máximo	71	10,0	27,1		8,0
Mediana	53,5	5	22,4		0,5
1o. Quartil	46,5	3,41	20,0		0
3o. Quartil	62,75	6,18	24,0		4,5
Média	53,2	3,5	22,1		2,2
Desvio Padrão	11,19	2,13	2,3		2,8
Grupo Controle					
Mínimo	34	1,5	18,0		0
Máximo	73	7,3	25,4		7
Mediana	50,0	4,7	21,9		3
1o. Quartil	41	1,8	20,0		0
3o. Quartil	55,5	6,0	23,1		6,0
Média	49,7	4,3	21,9		3,0
Desvio Padrão	10,1	2,0	1,8		2,7
Grupo Intervenção vs. Grupo Controle (Mann-Whitney)					
	$\rho = 0,193$	$\rho = 0,409$	$\rho = 0,697$		$\rho = 0,257$

4.2. Análise de concordância entre as escalas CTC (CTC, 2010) e RTOG (RTOG, 2014):

Foi realizado o coeficiente de concordância Kappa, com resultado igual a 1,00 e $p < 0,001$, indicando concordância excelente entre as escalas de RTOG e CTC.

4.3. Análise de CTC e RTOG no decorrer das semanas:

A distribuição de radioderm no decorrer das semanas de tratamento é apresentada nas tabelas 6 e 7. A tabela 6 apresenta a classificação CTC (que inclui apenas as pacientes com radioderm), e a tabela 7 apresenta a classificação por RTOG (contempla ausência de lesão).

Como a programação de radioterapia é variável entre as pacientes (realizada segundo o protocolo - anexo 4), o momento de término de radioterapia foi diferente para cada paciente (término nas semanas 4, 5 6, 7 e 8), e, por esta razão, utilizou-se o termo N/A (não se aplica) para representar as pacientes que já haviam terminado o tratamento.

A radioderm grau igual ou superior a dois só ocorreu a partir da quarta semana de tratamento, em ambos os grupos. A radiodermatite grau três foi mais frequente no grupo Intervenção em relação ao Controle (dois casos e um caso, respectivamente); entretanto, estes

eventos ocorreram mais tardiamente do que no grupo controle (sétima semana no grupo Intervenção e sexta semana no grupo Controle).

Tabela 6: Distribuição da radiodermatite (classificação unificada dos três observadores) no decorrer das semanas, segundo CTC (CTC, 2010)

Grupo Intervenção = 24						
	1	2	3	4	5	N/A
Semana 1	1 (100,0%)	0	0	0	0	0
Semana 2	5 (100,0%)	0	0	0	0	0
Semana 3	13(100,0%)	0	0	0	0	0
Semana 4	21 (91,3%)	2 (8,7%)	0	0	0	0
Semana 5	18 (81,8%)	4 (18,2%)	0	0	0	2
Semana 6	11 (61,1%)	7 (38,9%)	0	0	0	6
Semana 7	2 (33,3%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0	0	18
Semana 8	0	1(100,0%)	0	0	0	23
D90*(n=22)	13 (92,9%)	1 (7,1%)	0	0	0	2
Grupo Controle =26						
	1	2	3	4	5	N/A
Semana 1	1 (100,0%)	0	0	0	0	0
Semana 2	7 (100,0%)	0	0	0	0	0
Semana 3	17(100,0%)	0	0	0	0	0
Semana 4	22 (95,7%)	1 (4,3%)	0	0	0	0
Semana 5	19 (76,0%)	6 (24,0%)	0	0	0	0
Semana 6	13 (72,2%)	4 (22,2%)	1 (5,6%)	0	0	8
Semana 7	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0	0	0	20
Semana 8	0	1(100,0%)	0	0	0	25
D90**(n=24)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	0	0	0	2

N/A= não se aplica (pacientes que neste momento já haviam terminado a radioterapia)

* Ignorado: ocorreram duas perdas (uma não retornou para o seguimento e uma teve progressão de doença, tendo a Radioterapia descontinuada)

** Ignorado: ocorreram duas perdas (uma não retornou para o seguimento e um óbito por progressão de doença)

Tabela 7: Distribuição da radiodermatite (classificação unificada dos três observadores) no decorrer das semanas segundo RTOG

Grupo Intervenção = 24						
	0	1	2	3	4	N/A
Semana 1	23(95,8%)	1(4,2%)	0	0	0	0
Semana 2	19(79,2%)	5(20,8%)	0	0	0	0
Semana 3	10(41,7%)	14(58,3%)	0	0	0	0
Semana 4	1(4,2%)	21(87,5%)	2(8,3%)	0	0	0
Semana 5	0	18(81,8%)	4(18,2%)	0	0	2
Semana 6	0	11(61,1%)	7(38,9%)	0	0	6
Semana 7	0	2(33,3%)	2(33,3%)	2(33,3%)	0	18
Semana 8	0	0	1(100,0%)	0	0	23
D90*(n=22)	8(36,4%)	13(59,1%)	1(4,5%)	0	0	2

Grupo Controle =26						
	0	1	2	3	4	N/A
Semana 1	25(96,2%)	1(3,8%)	0	0	0	0
Semana 2	19(73,1%)	7 (26,9%)	0	0	0	0
Semana 3	9 (34,6%)	17(65,4%)	0	0	0	0
Semana 4	3(11,5%)	22(84,6%)	1(3,8%)	0	0	0
Semana 5	1 (3,8%)	19(73,1%)	6 (23,1%)	0	0	0
Semana 6	0	13(72,2%)	4 (22,2%)	1(5,6%)	0	8
Semana 7	0	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0	0	20
Semana 8	0	0	1(100,0%)	0	0	25
D90**(n=24)	9 (37,5%)	10(41,7%)	5 (20,8%)	0	0	2

N/A= não se aplica (pacientes que neste momento já haviam terminado a radioterapia)

* Ignorado: ocorreram duas perdas (uma não retornou para o seguimento e uma teve progressão de doença, tendo a Radioterapia descontinuada)** Ignorado: ocorreram duas perdas (uma não retornou para o seguimento e um óbito por progressão de doença)

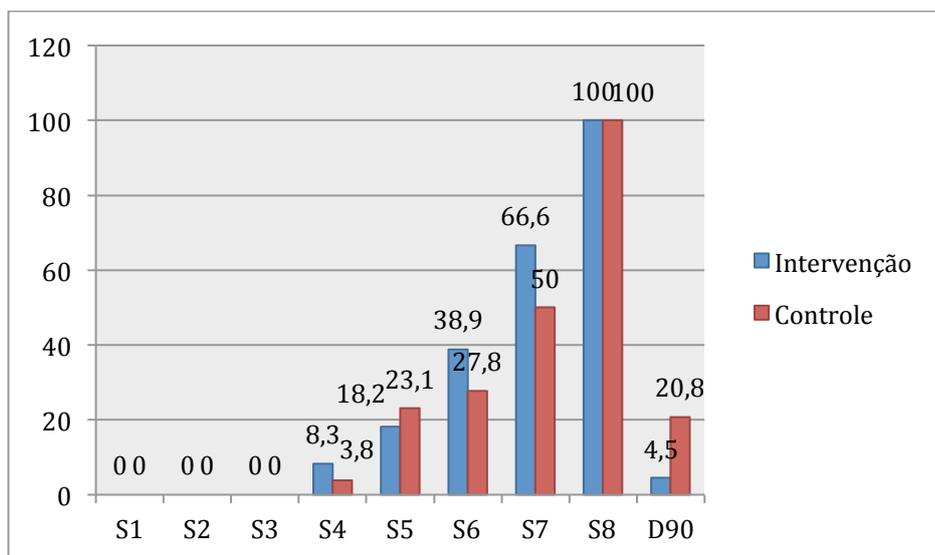


Figura 4: Distribuição da radiodermatite igual ou superior a dois por RTOG no decorrer das semanas entre os grupos de tratamento

4.4. Análise de sobrevivência de radiodermatite

A tabela 8 e a figura 5 representam a probabilidade de sobrevivência livre de radiodermatite igual ou superior a dois, segundo os grupos de alocação.

Tabela 8: Análise de sobrevivência em relação aos grupos de alocação

Probabilidade de Sobrevivência	Geral	Intervenção	Controle	Intervenção vs. Controle Log- Rank
30 dias	94,0%	91,5%	96,2%	$\rho = 0,729$
45 dias	58,7%	56,6%	60,6%	
90 dias	54,4%	56,6%	52,5%	

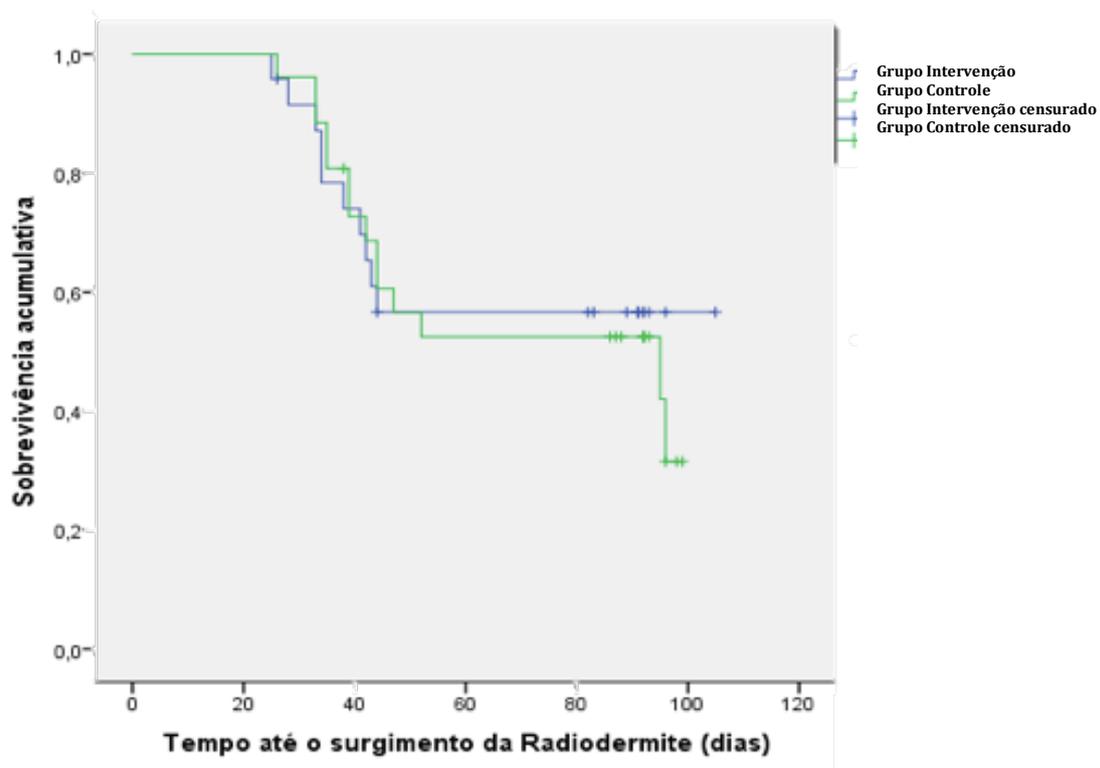


Figura 5: Sobrevivência livre de radiodermatite igual ou superior a dois entre os grupos no decorrer do tempo de tratamento

A seguir são apresentadas as variáveis demográficas por grupo de tratamento (tabelas 9 a 11).

Tabela 9: Análise da sobrevivência do grupo Intervenção em relação as variáveis demográficas e clínicas

Probabilidade de Sobrevivência Livre de Radiodermatite ≥ 2 (10)				
	30	45	90	Log- Rank
	(dias)	(dias)	(dias)	
IMC (Kg/m²)				
<25 (n=3)	75,0%	25,0%	25,0%	$\rho = 0,069$
≥ 25 (n=7)	94,7%	63,2%	63,2%	
Diabetes Mellitus				
Sim (n=1)	100,0%	66,7%	66,7%	$\rho = 0,695$
Não (n=9)	90,0%	55,0%	55,0%	
Cor da pele(anexo 10) FITZPATRICK,1988				
Branca I e II (n=4)	100,0%	63,6%	63,6%	$\rho =0,693$
Morena clara III (n=4)	87,5%	50,0%	50,0%	
Morena moderada, morena escura e negra IV, V e VI (n=2)	75,0%	50,0%	50,0%	
Idade (anos)				
≤ 54 (n=8)	83,9%	33,6%	33,6%	$\rho =0,021^{***}$
> 54 (n=2)	100,0%	81,8%	81,8%	
Tabagismo				
Sim (n=0)	100,0%	100,0%	100,0%	$\rho =0,443$
Não(n=10)	91,1%	54,7%	54,7%	
Comprimento da mama (cm)				
$\leq 22,4$ (n=3)	91,7%	75,0%	75,0%	$\rho =0,098$
>22,4 (n=7)	90,0%	36,4%	36,4%	
Altura da mama				
$\leq 5,00$ cm (n=4)	85,1%	69,6%	69,6%	$\rho =0,257$
> 5,00cm (n=6)	100,0%	40,0%	40,0%	

*** Significância estatística

Tabela 10: Análise da sobrevivência do grupo Controle em relação as variáveis demográficas e clínicas

Probabilidade de Sobrevivência Livre de Radiodermatite ≥ 2 (14)				
	30	45	90	Log- Rank
	(dias)	(dias)	(dias)	
IMC (Kg/m²)				
<25 (n=2)	100,0%	50,0%	50,0%	$\rho = 0,796$
≥ 25 (n=12)	95,5%	62,8%	53,1%	
Diabetes Mellitus				
Sim (n=0)	100,0%	100,0%	100,0%	$\rho = 0,157$
Não (n=14)	95,8%	57,2%	48,4%	
Cor da pele(anexo 10) FITZPATRICK,1988				
Branca I e II (n=8)	92,3%	46,2%	38,5%	$\rho = 0,235$
Morena clara III (n=2)	100,0%	60,0%	60,0%	
Morena moderada, morena escura e negra IV, V e VI (n=4)	100,0%	85,7%	71,4%	
Idade (anos)				
≤ 54 anos(n=11)	94,4%	55,6%	44,4%	$\rho = 0,350$
> 54 anos (n=3)	100,0%	71,4%	71,4%	
Tabagismo				
Sim (n=2)	100,0%	66,7%	66,7%	$\rho = 0,818$
Não(n=12)	95,7%	59,7%	50,5%	
Comprimento da mama (cm)				
$\leq 22,4$ cm (n=8)	100,0%	65,0%	57,8%	$\rho = 0,884$
>22,4 cm (n=6)	90,9%	54,5%	45,5%	
Altura da mama				
$\leq 5,00$ cm (n=4)	100,0%	76,2%	76,2%	$\rho = 0,034^{***}$
>5,00 cm (n=10)	92,3%	46,2%	30,8%	

*** Significância estatística

Tabela 11: Análise da sobrevivência do grupo Intervenção *versus* o grupo Controle em relação as variáveis demográficas e clínicas

Probabilidade de Sobrevivência Livre de Radiodermatite ≥ 2 Intervenção vs. Controle	
	Log- Rank
IMC (Kg/m²)	$\rho = 0,263$
Diabetes Mellitus	$\rho = 0,536$
Cor da pele(anexo 10) FITZPATRICK,1988	$\rho = 0,678$
Idade (anos)	$\rho = 0,063$
Tabagismo	$\rho = 0,879$
Comprimento da mama (cm)	$\rho = 0,312$
Altura da mama	$\rho = 0,097$

As tabelas 12 a 15 apresentam a probabilidade de sobrevivência livre de radiodermatite segundo as variáveis clínicas e de tratamento.

Tabela 12: Análise de sobrevivência livre de radiodermatite ≥ 2 em relação as variáveis oncológicas, segundo os grupos de alocação

Probabilidade de Sobrevivência Livre de Radiodermatite ≥ 2 (24)				
Intervenção(10)	30dias	45dias	90dias	Log- Rank
Estadiamento				
0 (n=2)	85,7%	71,4%	71,4 %	$\rho = 0,515$
1 (n=0)	100,0%	100,0%	100,0%	
2 (n=4)	100,0%	42,9%	42,9%	
3 (n=4)	85,7%	42,9%	42,9%	
Tipo Histológico				
In Situ (n=2)	85,7%	71,4%	71,4%	$\rho = 0,477$
Invasivo (n=8)	93,8%	50,0%	50,0%	
Controle (14)	30dias	45dias	90dias	Log- Rank
Estadiamento				
0 (n=3)	83,3%	66,7%	66,7%	$\rho = 0,884$
1 (n=2)	100,0%	33,3%	33,3%	
2 (n=3)	100,0%	50,0%	25,0%	
3 (n=6)	100,0%	68,4%	59,8%	
Tipo Histológico				
In Situ (n=3)	83,3%	66,7%	66,7%	$\rho = 0,767$
Invasivo (n=11)	100,0%	58,7%	48,0%	
Probabilidade de Sobrevivência Livre de Radiodermatite ≥ 2 Intervenção vs. Controle				
				Log- Rank
Estadiamento				$\rho = 0,914$
Tipo Histológico				$\rho = 0,859$

Tabela 13: Análise da sobrevivência do grupo Intervenção em relação ao tratamento

Probabilidade de Sobrevivência Livre de Radiodermatite ≥ 2(10)				
	30 dias	45 dias	90 dias	Log-Rank
Quimioterapia neoadjuvante				
Sim (n=2)	100,0%	60,0%	60,0%	$\rho = 0,698$
Não (n=8)	88,9%	55,6%	55,6%	
Quimioterapia adjuvante				
Sim (n=6)	88,9%	33,3%	33,3%	$\rho = 0,072$
Não (n=4)	93,3%	71,8%	71,8%	
Quimioterapia concomitante				
Sim (n=0)	100,0%	100,0%	100,0%	$\rho = 0,443$
Não (n=10)	91,1	54,7%	54,7%	
Hormonioterapia adjuvante				
Sim (n=5)	100,0%	58,3%	58,3%	$\rho = 0,831$
Não (n=5)	82,5%	55,0%	55,0%	
Tipo de cirurgia				
Conservadora(n=8)	94,7%	57,9%	57,9%	$\rho = 0,669$
Mastectomia(n=2)	75,0%	50,0%	50,0%	

Tabela 14: Análise da sobrevivência do grupo Controle em relação as variáveis de tratamento

Probabilidade de Sobrevivência Livre de Radiodermatite				
(n Radiodermatite $\geq 2= 14$)				
	30 dias	45 dias	90 dias	Log-Rank
Quimioterapia neoadjuvante				
Sim (n=6)	100,0%	65,6%	56,3%	$\rho = 0,893$
Não (n= 8)	92,9%	57,1%	50,0%	
Quimioterapia adjuvante				
Sim (n=5)	100,0%	42,9%	28,6%	$\rho =0,235$
Não (n=9)	94,7%	67,7%	62,0%	
Quimioterapia concomitante				
Sim (n=1)	100,0%	0%	0%	$\rho = 0,031^{***}$
Não (n=13)	96,0%	63,0%	54,6%	
Hormonioterapia adjuvante				
Sim (n=6)	100,0%	77,9%	62,3%	$\rho =0,210$
Não (n=8)	91,7%	41,7%	41,7%	
Tipo de cirurgia				
Conservadora(n=10)	93,3%	50,6%	36,1%	$\rho =0,210$
Mastectomia(n=4)	100,0%	72,7%	72,7%	

*** Significância estatística

Tabela 15: Análise da sobrevivência do grupo Intervenção vs. Controle em relação as variáveis de tratamento

Probabilidade de Sobrevivência Livre de Radiodermatite ≥ 2 Intervenção vs. Controle	
	Log- Rank
Quimioterapia neoadjuvante	$\rho = 0,975$
Quimioterapia adjuvante	$\rho = 0,249$
Quimioterapia concomitante	$\rho =0,132$
Hormonioterapia adjuvante	$\rho = 0,643$
Tipo de cirurgia	$\rho =0,594$

A tabela 16 apresenta os dados estatisticamente significantes avaliados em relação à regressão de Cox. Pacientes do grupo Intervenção com idade menor ou igual a 54 anos apresentaram três vezes mais chance de ter radiodermatite do que pacientes com mais de 54 anos. Pacientes do grupo Controle com altura da mama maior ou igual a 5cm tiveram um risco três vezes maior de ter radiodermatite do que pacientes com altura de mama menor que 5cm (mamas volumosas representaram maior risco).

Tabela 16: Fatores relacionados à presença de radiodermatite por Regressão de Cox em relação à amostra global

Geral	Razão de Risco	Intervalo de Confiança	ρ
Idade			
≤54 anos			
>54 anos	0,251	0,091 - 0,690	$\rho = 0,007$
Altura da mama			
≤5,00cm			
>5,00 cm	3,587	1,463 – 8,797	$\rho = 0,005$

Tabela 17: Fatores relacionados à presença de radiodermatite por Regressão de Cox segundo os grupos de alocação

Intervenção	Razão de Risco	Intervalo de Confiança	ρ
Idade			
≤54 anos			
>54 anos	0,194	0,041 - 0,923	$\rho = 0,039$
Controle			
Razão de Risco			
Intervalo de Confiança			
Altura da mama			
≤5,00cm			
>5,00 cm	3,272	1,014 - 10,553	$\rho = 0,047$

4.5. Análise da dor no decorrer das semanas

A tabela 18 apresenta a distribuição da dor por categorias, no decorrer das semanas (MCCAFFERY *et al.*, 1989), e a figura 5 apresenta a comparação entre os grupos estudados quanto à maior dor referida, por meio do teste de Mann-Whitney.

Tabela 18: Distribuição da dor por categorias no decorrer das semanas de tratamento

Intervenção (n= 24)	Ausência de dor (0)	Leve (1,2,3)	Moderada (4,5,6)	Severa (7,8,9,10)	N/A
Semana 1	23 (95,8%)	0	1	0	0
Semana 2	19 (79,2%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0
Semana 3	20 (83,3%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0	0
Semana 4	19 (79,2%)	1 (4,2%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	0
Semana 5	19 (86,4%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0	2
Semana 6	12 (66,7%)	5 (27,8%)	0	1 (5,6%)	6
Semana 7	5 (83,3%)	0	0	1(16,7%)	18
Semana 8	0	1 (100,0%)	0	0	23
D90 (n=22)*	16 (72,7%)	3 (13,6%)	3 (13,6%)	0	2
Controle (n = 26)	Ausência de dor (0)	Leve (1,2,3)	Moderada (4,5,6)	Severa (7,8,9,10)	N/A
Semana 1	23 (88,5%)	2 (7,7%)	1 (3,8%)	0	0
Semana 2	19 (73,1%)	4 (15,4%)	1 (3,8%)	2 (7,7%)	0
Semana 3	18 (69,2%)	3 (11,5%)	4 (15,4%)	1 (3,8%)	0
Semana 4	17 (65,4%)	4 (15,4%)	3 (11,5%)	2 (7,7%)	0
Semana 5	16 (61,5%)	7 (26,9%)	3 (11,5%)	0	0
Semana 6	10 (55,6%)	5 (27,8%)	3 (16,7%)	0	8
Semana 7	5 (83,3%)	0	1 (16,7%)	0	20
Semana 8	0	0	1 (100,0%)	0	25
D90*(n=24)	19 (79,2%)	0	3 (12,5%)	2 (8,3%)	2

N/A= não se aplica (pacientes que neste momento já haviam terminado a radioterapia)

* Ignorado: ocorreram duas perdas (uma não retornou para o seguimento e uma teve progressão de doença, tendo a Radioterapia descontinuada)

** Ignorado: ocorreram duas perdas (uma não retornou para o seguimento e um óbito por progressão de doença)

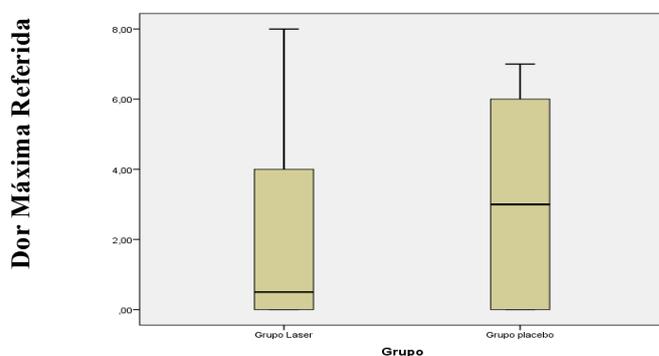


Figura 6: Gráfico demonstrativo da distribuição da dor máxima referida secundária à radiodermatite segundo os grupos de alocação (teste de Mann-Whitney, $p=0,257$)

V APLICABILIDADE

O objetivo principal da radioterapia é o controle local da doença, que é atingido oferecendo a dose total de tratamento sem interrupção (BESE *et al.*, 2005). Entretanto, apesar da radiodermatite ter sido identificada em 1902, por Friebe, esta ainda continua sendo o evento adverso mais comum relacionado à radioterapia, e pode levar à interrupção do tratamento em 55% dos casos (BESE *et al.*, 2005). Neste estudo, a radiodermatite, igual ou superior a dois, esteve presente em 48% das pacientes estudadas, o que condiz com o estudo de FISHER *et al.* (2000), em que a toxicidade maior ou igual a dois foi de 32-41%. No presente estudo, apenas uma paciente teve necessidade de interrupção do tratamento para recuperação da dermite.

PIGNOL *et al.* (2015), em seu estudo que também utilizaram a técnica conformacional, relataram 32,7% de radiodermatite maior ou igual a três; entretanto, no presente estudo só ocorreram três eventos grau três (6%), tanto pela escala de CTC quanto por RTOG. Este número de eventos grau três foi compatível com os dados de HUANG *et al.* (2015), que relata 6,9% de radiodermatite grau três por RTOG e 11,9% por CTC, com utilização de radioterapia conformacional. A maior limitação deste estudo é que foi desenhado baseado no evento mucosite grau três, por ser um estudo primário e inovador com laser e radiodermatite. O desenho inicial era para detectar redução de radiodermatite grau três; entretanto, devido ao baixo número de eventos grau três, o desfecho teve que ser modificado para radiodermatite grau maior ou igual a dois.

O fato da radioterapia no presente estudo ter sido conformacional, que é guiada por tomografia computadorizada, pode ter reduzido o número de eventos de radiodermatite. No Brasil, a técnica de planejamento de radioterapia de mama autorizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é a de planejamento bidimensional, em que a aplicação da radiação é guiada por radiografias (CASTILHO, 2012)

Tradicionalmente, a severidade de radiodermatite aguda sempre foi graduada subjetivamente utilizando escalas. As escalas mais utilizadas são a de RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), CTC (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) e a de WHO (*World Health Organization Criteria*); sendo a de RTOG a mais utilizada (HUANG *et al.*, 2015), principalmente no Reino Unido (GLOVER e HARMER, 2014). Segundo Huang *et al.* (2015), CTC e RTOG se correlacionam fortemente entre si e menos com a escala de

WHO; dado que foi comprovado no presente estudo, com coeficiente de concordância de Kappa igual a 1,00, com $p < 0,001$, o que revela uma concordância excelente entre CTC e RTOG. Entretanto a graduação por escalas, por serem observador dependente, se torna subjetiva e permite variação entre os observadores (FREEDMAN, 2014), sendo outra limitação do estudo. Vários instrumentos, para análise objetiva, têm sido testados, tais como espectrofotômetro, colorimetria e avaliação por doppler do fluxo sanguíneo cutâneo (HUANG *et al.* 2015). Alguns estudos, como o de YAMAZAKI *et al.* (2012), demonstraram que para pacientes obesos, a escala de CTC talvez não seja tão fidedigna quanto a análise objetiva por Color Reader CR-13. Da mesma maneira, FALKOWSKI *et al.* (2011) observaram que um espectrofotômetro é mais sensível que a escala de RTOG. Segundo HUANG *et al.* (2015), apesar das escalas de CTC e RTOG terem correlação com fluxo cutâneo sanguíneo por doppler, elas não avaliam modificação da pigmentação, hidratação, pH e sintomas referidos pelos pacientes, sugerindo a combinação deste método subjetivo por escalas à um método objetivo por parâmetros biofísicos e avaliação de sintomatologia pelos pacientes

Este estudo confirma os dados de ALI *et al.* (2014), que demonstraram que a radiodermatite inicia-se na segunda semana de radioterapia (neste estudo 95,8% dos pacientes do grupo intervenção e 96,2%, dos pacientes do grupo controle não apresentaram radiodermatite na primeira semana de tratamento segundo a escala de RTOG) e que continua após três a quatro semanas do término do tratamento (neste estudo, 90 dias após o início da radioterapia, apenas 36,4% das pacientes do grupo intervenção e 37,5% do grupo placebo não apresentavam mais radiodermatite segundo a escala de RTOG).

Um estudo não randomizado, realizado por DELAND *et al.* (2007), demonstrou que o LED, somente após a radioterapia, reduz a incidência de radiodermatite graus um, dois e três. Em contrapartida, FIFE *et al.* (2010) realizaram um estudo randomizado, duplo cego, com LED imediatamente antes e após a radioterapia em 33 pacientes, não demonstrando ganho para o grupo que usou LED; considerações a serem realizadas são a randomização e o horário da aplicação do LED, que foram diferentes entre os estudos. HODE (2005) sugeriu que o LED era inferior ao laser em relação à cicatrização, aumento de fluxo sanguíneo e alívio de dor, por esta razão a fototerapia poderia ser impactante na redução de radiodermatite.

Quando se fala de pacientes oncológicos, uma questão muito discutida é o impacto da proliferação celular em portadores de neoplasia quando se utiliza a fototerapia. Um estudo realizado em 17 pacientes (randomizado para 7 pacientes no grupo controle e 10 pacientes no grupo estudo) portadoras de câncer de mama já submetidas ao tratamento cirúrgico estádios I e II demonstrou que o laser com baixa intensidade (480- 3400Nm) é

seguro. As pacientes foram submetidas a coleta de sangue antes, um e oito dias após a cirurgia, para os dois grupos. O diferencial foi a aplicação da fototerapia no grupo estudo por sete dias no pós operatório. Após sete dias de fototerapia, os fibroblastos aumentaram significativamente, o que justifica o uso da fototerapia para cicatrização e diminuição de complicação após quimioterapia e radioterapia. Após avaliação de culturas celulares tumorais conjuntamente os autores concluíram que houve inibição de proliferação de células neoplásicas no câncer de mama, o que serve como substrato para o uso seguro do laser (de baixa intensidade e infravermelho) para o tratamento de mulheres portadoras de câncer de mama (ZIMIN *et al.*, 2010).

Apesar dos grupos terem sido homogêneos em relação a todas as variáveis avaliadas, foi evidenciado que a intervenção com a fototerapia não foi eficaz em reduzir a probabilidade de sobrevivência livre de radiodermatite igual ou superior a dois no grupo intervenção, quando comparado com o grupo controle. Entretanto, quando se analisa a última visita (D90), observou-se um dado interessante, apesar de não significativo à curva de sobrevivência por Kaplan Meier; apenas 4,5% das pacientes do grupo intervenção apresentava-se com radiodermatite igual ou superior a dois, contra 20,8% das pacientes do grupo controle. A fototerapia, como já sabido, apresenta um efeito positivo nos fibroblastos lesados, possuindo um efeito estimulatório em baixas doses (2,5 ou 5 J/cm²) (HAWKINS e ABRAHAMSE, 2006); talvez sua maior aplicabilidade seja realmente na cicatrização. Como demonstrado por ZIMIN *et al.* (2010), o aumento dos fibroblastos poderia justificar o uso da fototerapia para cicatrização e diminuição de complicação após quimio e radioterapia, e não na prevenção deste evento adverso. Um estudo belga (MEBIS, 2014) está sendo conduzido neste momento com o uso de laser no tratamento de radiodermatite. Resultados são aguardados.

O número da casuística também limitou os resultados obtidos em relação à probabilidade de sobrevivência livre de radiodermatite maior ou igual a dois. Alguns fatores conhecidos como de risco para desenvolvimento para radiodermatite, como tabagismo (PIGNOL *et al.*, 2015), desnutrição (ALI *et al.*, 2014) e quimioterapia, não resultaram em piora deste desfecho, entretanto apenas poucas pacientes da casuística apresentavam estes fatores (desnutrição em 16% das pacientes e quimioterapia neoadjuvante, adjuvante e concomitante em 36% , 32% e 4% das pacientes, respectivamente). Tabagismo foi relatado por apenas 8% das pacientes, dados semelhantes aos de PIGNOL *et al.* (2015), que apresentaram 9% de pacientes tabagistas em seu estudo.

Os fatores idade menor ou igual a 54 anos (no grupo intervenção), altura da mama maior que 5cm (no grupo controle) e tratamento com radio e quimioterapia concomitantes (no

grupo controle) foram estatisticamente associados a presença de radiodermatite pelo teste de Log- Rank; entretanto, apenas poucas pacientes apresentaram radiodermatite e esses fatores (por exemplo, na quimioterapia concomitante, uma paciente). Estes dados são corroborados por outros estudos. Uma revisão de ALI *et al.* (2014) revela que quimioterapia concomitante à radioterapia é um fator de pior prognóstico para o desenvolvimento de radiodermatite. Estudo de FISHER *et al.* (2000) e FERNANDO *et al.* (1996) demonstraram que volume da mama é fator de risco para desenvolvimento de dermite. Em relação a idade, entretanto, os resultados deste estudo são contrários ao estudo de POROK *et al.* (1998) que observaram que a idade mais avançada é fator de risco para desenvolvimento de dermite, provavelmente pela redução das células basais secundária a atrofia da pele, o que leva a um maior tempo para cicatrização (GLOVER e HARMER, 2014).

Quando realizou-se a análise por regressão de Cox, apenas quimioterapia concomitante não foi estatisticamente significativa. Independente do grupo de alocação, idade maior que 54 anos foi fator de proteção para desenvolvimento de radiodermatite maior ou igual a dois e altura da mama maior que 5 cm foi fator de risco.

A fototerapia não impactou em redução de dor relacionada à radiodermatite, provavelmente devido ao número da casuística. O laser tem em seu mecanismo de ação razão para controle de dor, por diminuir reação inflamatória (BENSADOUN e NAIR, 2012; HAWKINS e ABRAHAMSE, 2006). Na mucosite, ele é eficaz para redução de dor (BENSADOUN e NAIR, 2012; BENSADOUN *et al.*, 1999). Entretanto, apesar do impacto causado por ela, a dor não é avaliada através das escalas de graduação da radiodermatite (FREEDMAN, 2014), não sendo levada em consideração durante a avaliação, dado que foi um diferencial neste estudo.

Ainda não existe uma prevenção eficaz para a radiodermatite (MCQUESTION, 2011; BOLDERSTOM *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 2013; BENOMAR *et al.*, 2010), e, para a maioria das intervenções e recomendações, não há embasamento suficiente na literatura. Estas são baseadas em experiência clínica e opinião de *experts*, desde que não causem malefício (MCQUESTION, 2011).

Segundo ZHANG *et al.* (2013) o candidato ideal para prevenção de radiodermatite seria um agente capaz de reparar os danos do DNA ou agentes que promovessem a proliferação celular e, segundo, MCQUESTION (2011), o agente ideal deveria ser de baixo custo e de fácil acesso. Este foi o diferencial deste estudo; o laser tem o racional para utilização neste contexto (favorece a cicatrização, reduz a dor, prolifera fibroblastos) é de baixo custo, fácil acesso e sem eventos adversos (BENSADOUN e NAIR, 2012; ZIMIN *et al.*, 2010; HAWKINS e ABRAHAMSE, 2006). Um método de prevenção

inovador neste contexto, que promova a proliferação de fibroblastos sem impactar na proliferação tumoral, já sendo bem estabelecido na oncologia para mucosite (ARUN MAIYA *et al.*, 2006; ARORA *et al.*, 2008; BENSADOUN e NAIR, 2012; BJORDAL *et al.*, 2011) e linfedema (OMAR *et al.*, 2012; DIRICAN *et al.*, 2011; LAU e CHEING, 2009; CARATI *et al.*, 2003).

De acordo com uma metanálise (BENSADOUN e NAIR, 2012) sobre o uso de laser em mucosite, o laser na dose de 2 a 3 J/cm² e comprimento de onda de 633 a 685 Nm e potência de 10 -150mW, é eficaz para prevenção e tratamento de mucosite e, baseado nestes resultados, o estudo foi desenhado utilizando comprimento de onda do equipamento de 660 Nm, potência de 80 mW e intensidade de 3 J/cm².

O estudo foi desenhado para eventualmente implementar a Fototerapia ao protocolo de radiodermatite do HCB, baseado nos resultados deste estudo. Entretanto, estudos prospectivos maiores, baseados no presente estudo, são necessários (foi realizada uma análise interina com 16 pacientes no grupo laser e 17 no grupo placebo, resultando em uma cálculo amostral de 289 pacientes em cada grupo) para se provar esta hipótese.

Finalmente, este estudo possui aplicabilidade em um terreno órfão de abordagem padrão, e se trata de uma intervenção sem evento adverso e de baixo custo. Portanto, estudos prospectivos maiores, com avaliação de diferentes tipos de *lasers* e diferentes comprimento de ondas se tornam necessários para avaliar este método de prevenção.

VI CONCLUSÃO

O laser InGaAIP (660nm) não levou a redução na ocorrência de radiodermatite maior ou igual a dois nem a redução de dor relacionada à radiodermatite.

VII IMPACTO SOCIAL

Segundo o manual “*The timely delivery of radical radiotherapy: standards and guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions*” (2005), 63% dos pacientes de 57 centros de tratamento tiveram uma ou mais interrupções durante a radioterapia, devido à radiodermatite (RADIOLOGISTS, 2008). BESE *et al.* (2005, 2007) realizaram um estudo sobre interrupção da radioterapia em pacientes com câncer de mama e observaram 87% de interrupção em 853 pacientes avaliadas, sendo que, pelo menos uma interrupção em 55% dos pacientes era por radiodermatite

No Brasil, um estudo realizado no Serviço de Radioterapia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, com 560 pacientes oncológicos durante o ano de 2005, identificou interrupção em 62,5% dos pacientes (n=350); sendo que 36% dos pacientes (n=201) apresentavam câncer de mama (DIEGUES *et al.*, 2008). A interrupção secundária a reações decorrentes do tratamento ou da associação com quimioterapia aconteceu em 6% dos pacientes estudados no Brasil. Neste caso, 42,1% dos pacientes permaneciam com o tratamento suspenso por mais de seis dias (DIEGUES *et al.*, 2008).

Duncan e colaboradores demonstraram, em 1996, que interrupções da radioterapia maiores que dois dias para câncer de laringe aumentava a mortalidade câncer-específica (DUNCAN *et al.*, 1996)

BESE *et al.* (2005) observaram, entre pacientes em tratamento do câncer de mama, que interrupções na radioterapia superiores a sete dias levaram a redução de 5% em cinco anos no controle local da doença, o que em oncologia é um número muito elevado.

Apesar de estudos terem sido realizados para prevenção da radiodermatite, ainda não existe um tratamento padrão comprovadamente efetivo, e o manejo da radiodermatite continua sendo um desafio na prática clínica; daí a importância de novos estudos para prevenção deste evento, que têm impacto no desfecho oncológico da paciente portadora de câncer de mama.

Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de implementar um novo protocolo de prevenção baseado em evidência no Serviço de Radioterapia do Hospital do Câncer de

Barretos – Fundação Pio XXII, que hoje utiliza creme de camomila em sua prática diária (em relação aos métodos de prevenção de radiodermatite não existe um consenso). Entretanto, devido ao número amostral, este estudo não teve poder para detectar benefício da fototerapia na diminuição da ocorrência de radiodermatite maior ou igual a dois.

Na busca por novos tratamentos preventivos, de fácil manejo, sem eventos adversos, de custo acessível a uma maior porcentagem da população, a laserterapia surge como um potencial tratamento eficaz, tendo uma justificativa para seu uso e sendo efetivo para mucosite secundária à radioterapia e linfedema. Estudos com um maior número amostral são necessários para se comprovar seu benefício e estabelecer um potencial novo tratamento padrão.

VIII REFERÊNCIAS

Aistars, J. The validity of skin care protocols followed by women with breast cancer receiving external radiation. *Clin J Oncol Nurs*. 2006 Aug; 10 (4): 487-92.

AJCC Cancer Staging Manual. Edge SB, Byrd DR, Comptom CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. 17th Ed. Springer; 2010.

Ali SY, Reddy H, Hussain SF. Cutaneous effects of radiotherapy - a review article. *Innovative Journal Of Medical And Health Science*. 2014 Jan- Fev; 4: 341-9.

Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. 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 Feb; 105 (2): 180-6.

Arun Maiya G, 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 Oct;124 (4): 399-402.

Benomar S, Boutayeb S, Lalya I, Errihani H, Hassam B, El Gueddari BK. [Treatment and prevention of acute radiation dermatitis]. *Cancer Radiother*. 2010 Jun; 14 (3): 213-6.

Bensadoun RJ, Franquin JC, Cias G, *et al*. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis- a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 1999 Jul; 7 (4): 244-52

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 Jul; 24 (4): 363-70.

Bese N, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol.Phys.* 2007 Jul; 68 (3): 654-61.

Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology.* 2005; 69 (3):214-23.

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 (llt) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2011;19(8): 1069-77.

Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS, *et al.* The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer.* 2006 Aug; 14(8): 802-17.

Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol.* 2001; 59 (3): 257-65.

Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy. *Cancer.* 2003 Sep; 98(6): 1114-22.

Castilho, MS. Avaliação de um esquema alternativo de aplicação da dose de reforço de radioterapia (*Boost*) em pacientes com câncer de mama visando diminuir o tempo total de tratamento. Dissertacao (Mestrado). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.

Costa MM, Silva SB, Quinto ALP, Pasquinelli PFS, Santos VQ, Santos GC, *et al.* Phototherapy 660 nm for the prevention of radiodermatitis in breast cancer patients receiving radiation therapy: study protocol for a randomized trial. [Internet] *Trials* 2014. Disponível em : < <http://www.trialsjournal.com/content/15/1/330>>

Costa MM, Veiga DF, Ferreira LM, Silva SB, Borges ABB, Silva JJ, *et al.* Phototherapy 660 nm for the prevention of radiodermatitis in breast cancer patients

receiving radiation therapy: Preliminary results of a randomized controlled trial. *Journal of women's health*. April 2015, 24 (4): 1-51.

Deland MM, Weiss RA, McDaniel DH, Geronemus RG. Treatment of radiation-induced dermatitis with light-emitting diode (LED) photomodulation. *Lasers Surg Med*. 2007 Feb; 39(2):164-8.

Diegues SS.; Ciconelli RM, Segreto RA. Causas de interrupção não programadas da radioterapia. *Radiol Bras*. 2008; 41(2):103-8.

Dirican A, Andacoglu O, Jonhson R, McGuire K, Mager L, Soran A. The short term effects of low level laser therapy in the management of breast-cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011 May; 19 (5):685-90.

Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR, Downing D. Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol*. 1996 Dec; 41 (3): 203-7.

Falkowski S, Trouillas P, Duroux JL, Bonnetblanc JM, Clavère P. Radiodermatitis prevention with sucralfate in breast cancer: fundamental and clinical studies. *Support Care Cancer*. 2011 Jan; 19(1):57-65.

Fernando IN, Ford HT, Powles TJ, Ashley S, Glees JP, Torr M, *et al*. Factors affecting acute skin toxicity in patients having breast irradiation after conservative surgery: a prospective study of treatment practice at the Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol*. 1996; 8 (4): 226-33.

Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990 Aug; 17 (8): 1022-4.

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 Dec; 36(12): 1921-7.

Fisher J, Scott C, Stevens R, Marconi B, Champion L, Freedman GM, *et al.*. Randomized phase III study comparing best supportive care to biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Dec; 48 (5): 1307-10.

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988 Jun; 124 (6): 869-71.

Freedman GM. Topical agents for radiation dermatitis in breast cancer: 50 shades of red or same old, same old? *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2014; 90 (4): 736-8.

Glover D, Harmer V. Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management. *British Journal of Nursing.* 2014; 23 (4): 29-35.

Halperin EC, Brady LW, Perez CA, Wazer DE. Principles and practice of radiation oncology. 5th Edn. Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 2013.

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.* 2006 Dec; 24(6): 705-14.

Hode L. The importance of the coherency. *Photomed Laser Surg.* 2005 Aug; 23(4): 431-4.

Huang CJ, Hou MF, Luo KH, Wei SY, Huang MY, Su SJ, *et al.* RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *Breast* 2015 ; 24(3):230-6.

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

INCA. Mama [Internet] Rio de Janeiro; 2014 [citado em 15 jan 2015]. Disponível Em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama++>.

INCA. Cuidados paliativos oncológicos- controle de sintomas. *Rev Brasil Cancerol* 2002; 48(2): 191-211.

Kumar S, Juresic E, Barton M, Shafiq J. Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2010 Jan; 54(3): 264-79.

Lau RW, Cheing GL. Managing postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg.* 2009 Oct; 27(5): 763-9.

Lima AG, Antequera R, Peres MP, Snitcosky IM, Federico MH, Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J.* 2010; 21(3):186-92.

Marta GN, Hanna SA, Martella E, Silva JLF. Complications from radiotherapy for breast cancer. *Sao Paulo Med J.* 2011; 129(2): 116-7.

Menezes S, Coulomb B, Lebreton C, Dubertret L. Non-coherent near infrared radiation protects normal human dermal fibroblasts from solar ultraviolet toxicity. *JID.* 1998; 3(4):629-633.

McCaffery M, Beebe A. Pain : Clinical manual for nursing practice. St. Louis: C.V. Mosby; 1989.

McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Semin Oncol Nurs.* 2011 May; 27(2):1-17.

McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs.* 2006 Aug; 22(3):163-73.

Oken M, Creech R, Tormey D. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655. In: ECOG

Performance Status [Internet]. 2006 [citado em 15 jan 2015]; Disponível Em: <http://www.ecog.org/general/perf_stat.html>

Omar MT, Shaheen AA, 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 Nov; 20(11):2977-84.

Omidvari S, Saboori H, Mohammadianpanah M, Mosalaei A, Ahmadloo N, Mosleh-Shirazi MA, *et al.* Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007 May - Jun; 73(3): 209.

Pignol, JP, Vu TTT, Mitera G, Bosnic S, Verkooijen HM, Truong P. Prospective evaluation of severe skin toxicity and pain during postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2015 Jan; 91(1):157-164.

Pommier P, Gomez, F, Sunyach MP, D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Apr; 22(8):1447-53.

Porock D, Kristjanson L, Nikoletti S, Cameron F, Pedler P. Predicting the severity of radiation skin reactions in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1998 Jul; 25(6): 1019-29.

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

Schnur JB, Love B, Scheckner BL, Green S, Gabriella A, Montgomery GH. A systematic review of patient-rated measures of radiodermatitis in breast cancer radiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2011 Oct; 34(5): 529-36.

Silveira PC, Silva LA, Freitas TP, Latini A, Pinho RA. Effects of low-power laser irradiation (LPLI) at different wavelengths and doses on oxidative stress and

fibrogenesis parameters in an animal model of wound healing. *Lasers Med Sci.* 2011 Jan; 26(1): 125-31.

Yamazaki H, Yoshida K, Kobayashi K, Tsubokura T, Kodani N, Aibe, N, *et al.* Assessment of radiation dermatitis using objective analysis for patients with breast cancer treated with breast-conserving therapy: influence of body weight. *Jpn J Radiol.* 2012 Jul; 30(6):486-91.

Zhang Y, Zhang S, Shao X. Topical agent therapy for prevention and treatment of radiodermatitis: a meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2013 Apr; 21(4):1025-31.

Zimin AA, Samoilova KA, Zhevago NA. [Proliferation of normal and tumor cells in presence of serum of patients with breast carcinoma after phototherapy with visible and near infrared light]. *Tsitologiya.* 2010; 52 (10): 785-92.

NORMAS ADOTADAS

CONSORT – Transparenting Report of Trials. The CONSORT flow diagram

<http://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram>

MPCAS – Elaboração e formatação do Trabalho de Conclusão de Curso. UNIVÁS

APÊNDICES

Apêndice 1:TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Titulo do Projeto: *Laser InGaAIP (660nm) Na Prevenção de Radiodermite em Pacientes com Câncer de Mama submetidos a Radioterapia*

INVESTIGADORES DO ESTUDO

Hospital de Câncer de Barretos, Brasil

Marina Moreira Costa

Outras Instituições

Universidade do Vale do Sapucaí, Brasil

Identificação do participante

Número do prontuário médico (se pertinente)

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo que será realizado no Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII. Este estudo também está sendo realizado em Pouso Alegre – MG, Brasil, sendo coordenado pelo Centro “Faculdade de Ciências Médicas Dr. José Antônio Garcia Coutinho”.

Este Termo de Consentimento explica porque este estudo está sendo realizado e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também descreve os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar. Após analisar as informações com a pessoa que explica este Termo de Consentimento, e esclarecer suas dúvidas, você deverá ter o conhecimento necessário para tomar uma decisão esclarecida sobre sua participação ou não neste estudo.

JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO

A radiodermite são alterações da pele que costumam ocorrer durante o tratamento de radioterapia, em alguns casos levando a um intervalo temporário deste tratamento para cicatrização da pele. O objetivo deste estudo é avaliar se as aplicações do laser (dispositivo que produz uma luz que pode ajudar no processo de cicatrização) podem diminuir o aparecimento e/ou gravidade de radiodermite.

Serão incluídas 52 pacientes que irão realizar radioterapia (tratamento que utiliza radiação para destruir ou impedir que as células de um tumor aumente). A duração do tratamento com o laser será o mesmo da radioterapia (em torno de 6 semanas). As pacientes serão acompanhadas por 3 meses, sendo necessárias visitas diárias durante a radioterapia. Após o término da radioterapia, as pacientes comparecerão para visitas de seguimento 30 e 90 dias após término da radioterapia.

OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo deste estudo é avaliar se as aplicações do laser podem diminuir o aparecimento e/ou gravidade de radiodermite.

PROCEDIMENTOS

As pacientes serão divididas em dois grupos: um grupo receberá as aplicações do laser (26 pacientes) e no outro grupo serão feitas as mesmas condutas, mas com o aparelho desligado (26 pacientes). As pacientes colocarão máscara e não saberão se estão recebendo o laser ou não. Os médicos que fazem o exame clínico também não saberão quem recebeu ou não o laser. A aplicação do laser será feita em 35 pontos ao redor da marcação da radioterapia, e terá duração de 20 minutos. A avaliação de radiodermite será por meio de um exame clínico semanal, e aplicação de um questionário. A aplicação do laser será realizado antes da radioterapia, não sendo preciso idas adicionais ao Hospital. A aplicação do laser não prejudicará o tratamento com radioterapia.

As pacientes aplicarão também o creme de camomila que é o tratamento padrão feito pelo serviço de radioterapia do Hospital do Câncer de Barretos.

RISCOS E DESCONFORTOS PARA OS PARTICIPANTES

Riscos mínimos da aplicação do questionário e do tempo gasto durante a aplicação do laser e visitas para exame clínico. O uso de óculos de proteção é obrigatório para as pacientes e para o fisioterapeuta que irá aplicar o laser, pois existe o risco do laser danificar os olhos (causar cegueira se não utilizar o óculos).

BENEFÍCIOS ESPERADOS

O benefício esperado do estudo é diminuir o aparecimento e/ou gravidade da radiodermite nas pacientes submetidas ao tratamento com laser. No entanto, é possível que este estudo não traga benefícios diretos a você. Mas ao final deste estudo, as informações que ele gerar, poderão trazer benefícios a outros pacientes.

PROCEDIMENTOS OU TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Como alternativa, o paciente poderá optar pelo uso do creme de camomila somente.

INTERRUPÇÃO DO ESTUDO

Este estudo poderá ser encerrado antes do prazo se houver dúvidas relativas a sua segurança ou por razões administrativas. Qualquer que seja o motivo, o estudo somente será interrompido depois da avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos que o aprovou, a não ser que existam razões de segurança que exijam a interrupção imediata do estudo.

LIBERDADE DE RECUSA

A sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você pode aceitar participar do estudo e depois desistir a qualquer momento. Isto não tirará nenhum direito do seu tratamento e assistência neste hospital. Você também poderá pedir a qualquer momento que as suas informações sejam excluídas completamente deste estudo e que elas não sejam usadas para mais nada.

Durante a aplicação do questionário, você tem o direito de recusar-se a responder alguma questão, caso esta ocasione constrangimentos de alguma natureza.

GARANTIA DE SIGILO

O pesquisador tomará todas as medidas para manter suas informações pessoais (como nome, endereço e outras) em sigilo. Durante todo o estudo e mesmo depois que terminar, quando os resultados deste estudo forem publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos ou reuniões, a sua identidade será guardada em segredo, não sendo revelada qualquer informação a seu respeito que possa identificar você publicamente. Contudo, durante o estudo, algumas pessoas do Hospital de Câncer de Barretos e da Universidade do Vale do Sapucaí, envolvidas diretamente na pesquisa poderão ter acesso aos seus dados. Mesmo assim, os seus dados serão preservados e não serão divulgados publicamente.

CUSTOS, REMUNERAÇÃO E INDENIZAÇÃO

A participação neste estudo não terá custos a mais para você. Os custos relacionados diretamente com o estudo serão pagos pela(s) instituição(ões) que está(ão) participando deste estudo. Também não haverá qualquer tipo de pagamento devido à sua participação (mesmo que haja patentes ou descobertas). Se você sofrer algum dano a sua saúde como resultado da sua participação nesse estudo nesta instituição, o Hospital de Câncer de Barretos e a Universidade do Vale do Sapucaí serão responsáveis por lhe dar todo o tratamento necessário e de forma gratuita. Ao assinar este Termo de Consentimento, você não perderá nenhum direito, inclusive o de obter indenização por dano a sua saúde se isto acontecer.

ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS, SUGESTÕES E RECLAMAÇÕES

Você poderá tirar qualquer dúvida sobre o estudo, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com o pesquisador no Hospital de Câncer de Barretos, Dra. Marina Moreira Costa, no telefone (17) 3321-6600, ramal: 7124. Você também poderá entrar em contato com o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (CEP-HCB), Dr. Sérgio Serrano, localizado na Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 – telefone (17) 3321-6600, ramal 6894 – e-mail cep@hcancerbarretos.com.br. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde “ Dr. José Antônio Garcia Coutinho” através do telefone (35) 3449 2199 em Pouso Alegre – MG.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Entendi o estudo. Tive a oportunidade de ler o Termo de Consentimento ou alguém o leu para mim. Tive a oportunidade de pensar, fazer perguntas e falar a respeito do documento com outras pessoas quando precisei. Autorizo a minha inclusão neste estudo. Ao assinar este Termo de Consentimento, não renuncio a nenhum dos meus direitos legais. Este documento será assinado em duas vias, sendo que uma via ficará comigo e outra com o pesquisador.

Nome por extenso do participante de pesquisa ou do representante legal

Data

Assinatura

Nome por extenso do responsável que explicou e obteve o Termo de Consentimento

Data

Assinatura

Nome por extenso da testemunha imparcial
(para casos de analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Data

Assinatura

Apêndice 2: Formulário de avaliação

Número do prontuário: _____

Dados pessoais:

Idade: _____

Doença coexistente: _____

Diabete HAS Outros

Quimioterapia prévia: sim não

Esquema de quimioterapia prévia _____

Quimioterapia concomitante: sim não Esquema: _____

Hormonioterapia: sim não Qual: _____

Altura da mama: _____

Comprimento da mama: _____

Performance Status: 0 1 2 3 4 5

Fumante: sim não

História familiar de câncer: sim não

Estado Nutricional:

IMC <18,5 IMC normal (18,5-24,9) Sobrepeso (25-29,9)

Obesidade (>30)

Dados do tratamento:

Local: Mama direita Mama esquerda

Tipo de cirurgia: Conservadora Radical

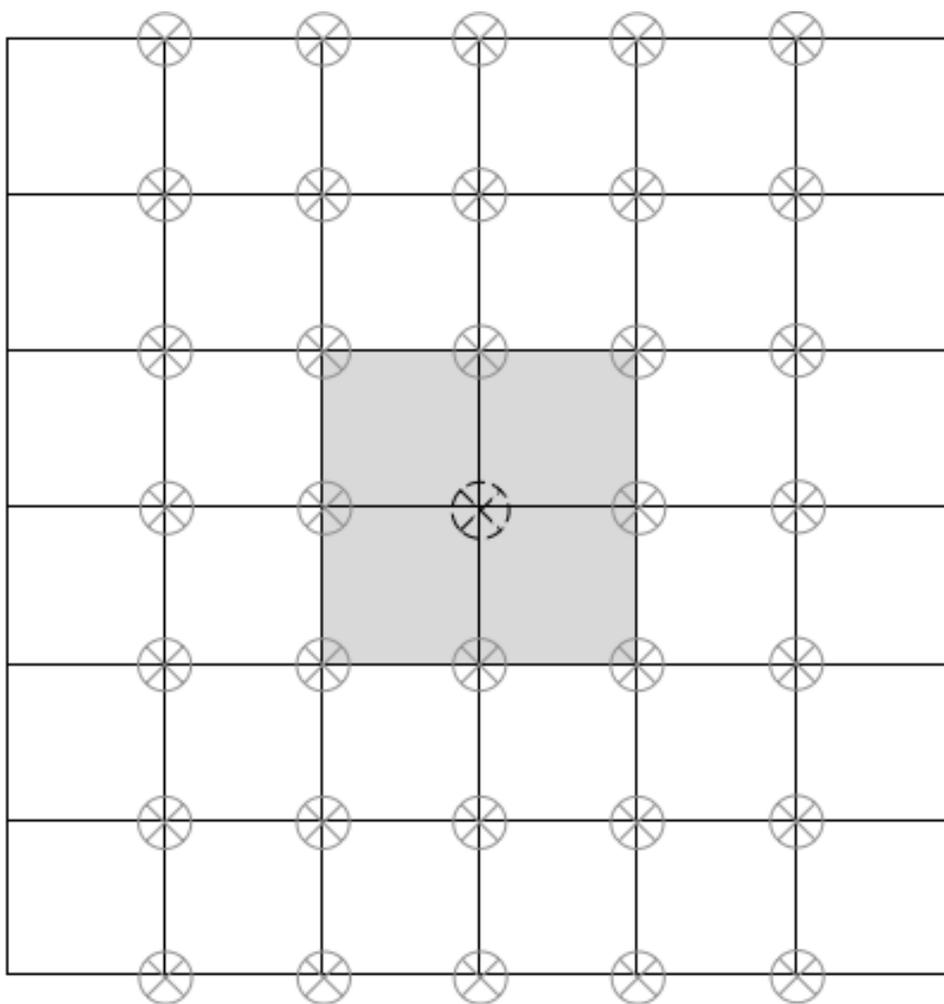
Tipo histológico: CDI Lobular Outros _____

Característica: Her 2 + RE/RP + Triplo Negativo

Estadiamento: I II III

Apêndice 3: Diagrama de tratamento

Nome:



Apêndice 4: Publicação do Protocolo do Estudo

Revista: *Trials* (London)

Fator de impacto: 2.12

Qualis (Medicina III): B1

Costa et al. *Trials* 2014, **15**:330
<http://www.trialsjournal.com/content/15/1/330>



STUDY PROTOCOL

Open Access

Phototherapy 660 nm for the prevention of radiodermatitis in breast cancer patients receiving radiation therapy: study protocol for a randomized controlled trial

Marina Moreira Costa¹, Sidney Benedito Silva², Ana Luiza Pereira Quinto³, Priscilla Furtado Souza Pasquinelli², Vanessa de Queiroz dos Santos², Gabriela de Cássia Santos² and Daniela Francescato Veiga^{2,6*}

Abstract

Background: Breast neoplasms are the second most common type of cancer worldwide, and radiation therapy is a key component of their treatment. Acute skin reactions are one of the most common side effects of radiation therapy, and prevention of this adverse event has been investigated in several studies. However, a clinically applicable, preventative treatment remains unavailable. It has been demonstrated that application of a low-power laser can promote tissue repair. Therefore, the aim of this trial is to evaluate the effectiveness of an indium gallium aluminum phosphorus (InGaAlP) laser operated at 660 nm in preventing radiodermatitis in women undergoing adjuvant radiotherapy for breast cancer.

Methods/Design: This is a two-arm, randomized controlled trial. A total of 52 patients undergoing radiotherapy for breast cancer (stages I to III) will be enrolled. Patients will be randomly assigned to an intervention group to receive laser therapy (n = 26) or a control group to receive a placebo (n = 26). The laser or placebo will be applied five days a week, immediately before each radiotherapy session. Skin reactions will then be graded weekly by a nurse, a radiotherapist, and an oncologist (all of whom will be blinded) using the Common Toxicity Criteria (CTC) developed by the National Cancer Institute and the Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria developed by the Radiation Therapy Oncology Group. Patients will also answer a modified visual analogue scale for pain (a self-evaluation questionnaire). Primary and secondary outcomes will be the prevention of radiodermatitis and pain secondary to radiodermatitis, respectively.

Discussion: The ideal tool for preventing radiodermatitis is an agent that mediates DNA repair or promotes cell proliferation. Application of a low-power laser has been shown to promote tissue repair by reducing inflammation and inducing collagen synthesis. Moreover, this treatment approach has not been associated with adverse events and is cost-effective. Thus, the results of this ongoing trial may establish whether use of a low-power laser represents an ideal treatment option for the prevention of radiodermatitis.

Trial registration: ClinicalTrials.gov identifier: NCT02003599. Registered on 2 December 2013.

Keywords: Breast neoplasms, Laser therapy, Low-level, Radiodermatitis, Prevention & control

* Correspondence: daniela.veiga@gmail.com

¹Department of Plastic Surgery, Universidade do Vale do Sapucaí, Avenida Prefeito Tury Toledo, Pouso Alegre - MG CEP 37550-000, Brazil

²Department of Plastic Surgery, Universidade Federal de São Paulo, Rua Napoleão de Barros, 715, São Paulo CEP 04024-002, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Costa et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Apêndice 5: Publicação de Resultados Revista: Journal of Women's Health (supplement)
Fator de impacto: 1.896
Qualis (Medicina III): B1

JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH
Volume 24, Number 4, 2015
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jwh.2015.Ab01.abstracts

Abstracts from
**Women's Health 2015:
The 23rd Annual Congress**

April 16–19, 2015
Washington, DC

JOURNAL OF
Women's Health



And passion for better outcomes

VCU Virginia Commonwealth University
Women's Health
Department of Obstetrics and Gynecology

Conclusions: Lactation is associated with multiple cardio-protective measures in the early postpartum. Associations between oxytocin, cell adhesion molecules expression and FMD suggest lactation may inhibit atherogenic activity during the perinatal transition, which may be a critical period of elevated CVD risk.

P85. Effects of Lactation on Maternal Mediators of Vascular Inflammation and Cardiovascular Disease

Hmellisa Mio¹, Laila Anthony¹, Alison Stuebe¹, Karen Grewen²

¹University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA

²University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA

Background: Mothers who do not breastfeed and those who wean early are at increased risk of cardiovascular disease (CVD) compared with those who practice exclusive and/or prolonged lactation. Inflammation plays a causal role in CVD. Early postpartum is a high pro-inflammatory state, however epidemiological studies suggest that lactation is cardio-protective.

Objective(s): Determine effects of lactation on cardiovascular activity and biomarkers of systemic (C-reactive protein) and vascular inflammation (sV-CAM, sP-Selectin, sE-Selectin).

Material/Methods: 68 mothers were tested at 3 months postpartum (33 exclusive breast-feeders, 10 exclusive formula-feeders, 25 supplemented lactation with formula). Cumulative breastfeeding intensity (cBFI) was calculated for the first 12 weeks. We assayed plasma oxytocin, C-reactive protein (CRP) and soluble cell adhesion molecules (E-Selectin, P-Selectin, ICAM1, VCAM1). A subset of 15 mothers (8 Exclusive Breast, 7 Exclusive Formula) underwent fasting flow-mediated dilation (FMD) of brachial artery to assess endothelial function.

Results: Exclusive Breastfeeders had: lower CRP compared with low cBFI and Exclusive Formula groups ($\beta=3.67$, $p<.05$); lower sE-Selectin relative to all other groups ($\beta=7.42$, $p<.0001$). Oxytocin was inversely related to sE-Selectin ($r=-.29$, $p<.05$) and sP-Selectin ($r=-.38$, $p<.02$). cBFI was negatively correlated with CRP ($r=-.39$, $p<.01$), sE-Selectin ($r=-.49$, $p<.0001$), BMI ($r=-.51$, $p<.001$) and waist circumference ($r=-.59$, $p<.0001$). Relative to Exclusive Breastfeeders, Exclusive Formula-feeders demonstrated higher resting SBP ($p<.005$) and DBP ($p<.05$), and non-significantly lower FMD response, adjusted for age, BMI, race and resting SBP. Endothelial function was inversely related to sVCAM expression ($r=-.50$, $p=.05$).

Conclusions: Lactation appears to play multiple roles in protecting cardio-metabolic function in early postpartum. Links between oxytocin, cell adhesion molecules expression and FMD suggest lactation may inhibit atherogenic activity during the perinatal transition, which may be a critical time of elevated risk for CVD.

P86. Phototherapy 660nm for the Prevention of Radiodermatitis in Breast Cancer Patients Receiving Radiation Therapy: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial

Marina Moreira Costa¹, Daniela Francescato Veiga², Lydia Masako Ferreira¹, Sidney Benedito Silva¹, Allisson Bruno Barcelos Borges³, Jonathan José da Silva⁴, Talita Lozano Vanzelli Carmo⁵, Almir Jose Sami⁶

¹Department of Oncology, Hospital do Cancer de Barretos e Universidade do Vale do Sapucaí e Hospital do Cancer de Barretos, Barretos, Brazil

²Department of Plastic Surgery, Universidade do Vale do Sapucaí and Department of Plastic Surgery, Universidade Federal de São Paulo, Pouso Alegre, Brazil

³Department of Plastic Surgery, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

⁴Department of Physiotherapy, Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, Brazil, Pouso Alegre, Brazil

⁵Department of Radiotherapy, Hospital do Cancer de Barretos, Barretos, Brazil

⁶Department of Physiotherapy, Hospital do Cancer de Barretos, Barretos, Brazil

⁷Department of Radiotherapy, Hospital do Cancer de Barretos, Barretos, Brazil

Background: Approximately 90% of breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy develop acute skin reactions. Despite several studies have addressed this adverse event, an effective prophylactic approach remains unavailable.

Objective(s): The aims of this study are to assess whether InGaAlP operated at 660nm can minimize the occurrence of radiodermatitis and to decrease the pain due to radiodermatitis.

Material/Methods: The calculated sample size for this trial is 52 patients. Here we present preliminary results from 19 patients. Patients undergoing radiotherapy for breast cancer (stages I to III) were prospectively enrolled. Patients were randomly allocated to a group who received laser therapy (n=10) or to a control group who received a placebo (the same procedure were performed without activation of the laser, n=9). Both procedures were applied five days a week, before the radiotherapy session. A nurse, a radiotherapist, and an oncologist, all of them blinded, assessed patients weekly regarding radiodermatitis, by means of CTC 4.0 and RTOG criteria, until the end of treatment. Patients also answered a modified visual analogue scale for pain. The same procedures were repeated 90 days after the beginning of radiotherapy. ClinicalTrials.gov identifier: <http://NCT02003599>.

Results: Patients in both groups were matched for the main clinical and oncologic variables. Three patients in Laser Group and two patients in Placebo Group developed radiodermatitis ≥ 2 ($p=0.608$). With regard to pain, the average scores were 2.9 in Laser Group and 3.3 in placebo group ($p=0.835$).

Conclusions: These preliminary results suggest that the laser was not effective in reducing radiodermatitis ≥ 2 or in reducing pain.

P87. HPV Specific Immunotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia using VGX-3100 Induces Regression of Cervical Lesions and Potent T-cell Responses: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study

Mathew Morrow¹, Coenelia Trimble², Xuefei Shen¹, David Weiner³, Jean Boyer³, Jian Yan¹, Kimberly Kraynyak¹, Albert Sylvester¹, Mary Giffear¹, Kathy Marozzi-Pierce¹, Divya Shah¹, Kate Broderick¹, Amir Khan¹, Jessica Lee¹, Laurent Humeau¹, Niranjan Y. Sardesai¹, Mark Bagarazzi¹, Michael Dallas¹

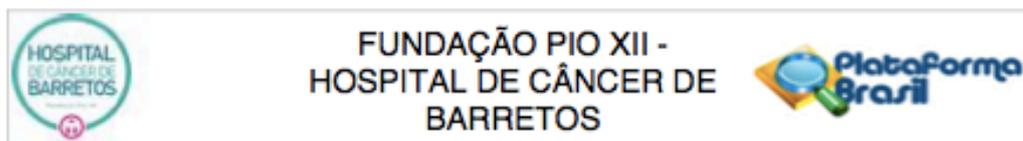
¹Inovio Pharmaceuticals, Blue Bell, Pennsylvania, USA

²Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

³University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

ANEXOS

Anexo 1: CAAE Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LASER InGaAIP (660Nm) NA PREVENÇÃO DE RADIODERMITE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA

Pesquisador: Allisson Bruno Barcelos Borges

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17093013.5.2001.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 898.460

Data da Relatoria: 27/11/2014

Apresentação do Projeto:

A presente submissão trata-se de uma Emenda para:

1. Substituição o pesquisador principal do centro FUNDAÇÃO PIO XII, de Ana Luiza Pereira Quinto para Allisson Bruno Barcelos Borges, por motivo de desligamento da Dra. Ana Luiza da Fundação Pio XII.
2. No item "métodos" (item 6.3. Randomização e sigilo de alocação), foi alterado a aplicação do laser de imediatamente antes a radioterapia", para antes da radioterapia", visto que muitos pacientes fazem a radioterapia durante a noite.
- 3.No item "objetivo secundário" foi substituído o termo "Melhora na qualidade de vida após tratamento oncológico" para "comparar a qualidade de vida entre os grupos de tratamento".

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da emenda é apresentar ao CEP as modificações ocorridas no estudo.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



FUNDAÇÃO PIO XII -
HOSPITAL DE CÂNCER DE
BARRETOS



Continuação do Parecer: 808.460

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não ocorreram alterações nos riscos e benefícios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários e considerações adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados de forma adequada.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências e/ou inadequações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos analisou o(s) seguinte(s) documento(s) do projeto 764/2013, e:

- Aprovou a substituição o pesquisador principal do centro FUNDAÇÃO PIO XII, de Ana Luiza Pereira Quinto para Alisson Bruno Barcelos Borges, por motivo de desligamento da Dra. Ana Luiza da Fundação Pio XII, submetido em 24/11/2014;

- Aprovou a alteração ocorrida no item "métodos", submetido em 24/11/2014;

- Aprovou a alteração ocorrida no item "objetivo secundário", submetido em 24/11/2014;

Após análise do(s) documento(s) supracitado(s), o Comitê faz a seguinte recomendação:

- (x) O Estudo deve Continuar;
 () O Estudo dever ser Interrompido;
 () O Estudo está Finalizado;
 () Solicita-se Esclarecimento;

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br

Página 02 de 05



FUNDAÇÃO PIO XII -
HOSPITAL DE CÂNCER DE
BARRETOS



Continuação do Parecer: 808.460

BARRETOS, 04 de Dezembro de 2014

Assinado por:
Thiago Buosi Silva
(Coordenador)

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DR. JOSÉ ANTÔNIO
GARCIA COUTINHO -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LASER InGaAIP (660Nm) NA PREVENÇÃO DE RADIODERMITE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA

Pesquisador: Marina Moreira Costa Zorzetto

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 17093013.5.1001.5102

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAÍ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 845.736

Data da Relatoria: 19/10/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto já aprovado.

Objetivo da Pesquisa:

Projeto já aprovado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Projeto já aprovado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto já aprovado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto já aprovado.

Recomendações:

Projeto já aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto já aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470

Bairro: Campus Fátima I

CEP: 37.550-000

UF: MG

Município: POUSO ALEGRE

Telefone: (35)3449-2199

Fax: (35)3449-2300

E-mail: pesquisa@univas.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DR. JOSÉ ANTÔNIO
GARCIA COUTINHO -



Continuação do Parecer: 845.738

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Ciente das alterações no projeto.

Os autores deverão apresentar ao CEP um relatório parcial e um final da pesquisa de acordo com o cronograma apresentado no projeto.

POUSO ALEGRE, 26 de Outubro de 2014

Assinado por:
Ronaldo Júlio Baganha
(Coordenador)

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470
Bairro: Campus Fátima I **CEP:** 37.550-000
UF: MG **Município:** POUSO ALEGRE
Telefone: (35)3449-2199 **Fax:** (35)3449-2300 **E-mail:** pesquisa@univas.edu.br

Página 02 de 02

Anexo 3: Laudo Técnico - Calibração do Laser

www.dmcgroup.com.br

São Carlos, 15 de Julho de 2013

Laudo Técnico

Modelo do Equipamento: Photon Lase III

Número de série: 7929

Os testes mencionados neste laudo possuem a finalidade de atender aos rigorosos padrões de qualidade exigidos pela empresa D.M.C. Equipamentos.

Aferição de Potência:

Estabelece o comparativo entre as Potências determinadas e as Potências medidas.

Temperatura Ambiente: 24,6° C

Medidor Laser utilizado: Coherent LM 10-HTD

Laserterapia:

Tipo de Laser	λ (nm)	Meio Ativo	Potência Referia	Potência Medida
Vermelho	660	IN Ga AL P	100 mW	103 mW
Infravermelho	808	As Ga Al	100 mW	101 mW
Tipo de Condutor Óptico	Abertura Numérica	Comprimento	Seção Transversal	
Fibra Óptica de Silica	0,48	8 cm	1 mm	

Avaliação Técnica:

A calibração atende a todos os requisitos do Controle de Qualidade da empresa.


Abelardo Oppermann
Técnico responsável pela calibração



Rua Sebastião de Moraes, 831
Jardim Alvorada - 13562-030
São Carlos/SP - Brasil

(16) 2107-2323 | (16) 2107-2320
dmc@dmcgroup.com.br
CNPJ: 02.827.605/0001-86

Anexo 4: Protocolo de Radioterapia do Hospital do Câncer de Barretos para Câncer de Mama

Hospital de Câncer de Barretos
 PROTOCOLOS DE CONDUTA
 DEPARTAMENTO DE RADIOTERAPIA

Câncer de Mama

Exames de estadiamento

Cirurgia primeiro

- Estádio clínico I: Raio-x de tórax, hemograma, creatinina, transaminases e bilirrubina sérica
- Estádio clínico II: Raio-x de tórax, ultra-som de abdome superior, cintilografia óssea, hemograma, creatinina, transaminases e bilirrubina sérica
- Estádio clínico III: Tomografia de tórax/abdome superior, cintilografia óssea, hemograma, creatinina, transaminases e bilirrubina sérica

Neoadjuvância

Tomografia de tórax/abdome e pelve, cintilografia óssea, hemograma, creatinina, transaminases e bilirrubina sérica

Carcinoma Ductal in Situ (CDIS)

ESTÁDIO
CDIS
Tis N0 M0

TRATAMENTO LOCAL

Cirurgia conservadora + Radioterapia
ou
Mastectomia radical modificada (MRM) com ou sem pesquisa do linfonodo sentinela ± Reconstrução
ou
Cirurgia conservadora sem Radioterapia adjuvante

Considerar esta opção para: Idade ≥ 70 anos e Margens ≥ 10mm e Tumor ≤ 15mm e Grau 1 ou 2 sem comedonecrose VPNI (4, 5 e 6)

Se margens + pós MRM radioterapia adjuvante em plastrão

Radioterapia
-Volume de tto → Mama residual / plastrão
-Dose:
Fx convencional → 5000cGy (25x200cGy)
Hipofracionamento* → 4005 cGy (15x267cGy)

"Boost" (reforço) de dose no leito tumoral se:
1 - Margem < 2 mm ou desconhecida
Dose: 1000cGy (5x200cGy)
2 - Margem +
Dose: 1600cGy (8x200cGy)

No caso de margens + ou < 1 mm :
→ Discutir com cirurgião ampliação

*Considerar Hipofracionamento: > 70 a.; KPS < 70%, Dificuldade de transporte

Carcinoma Ductal Invasor (CDI)

ESTÁDIO
CDI
pT1 e pT2 pN0M0

TRATAMENTO LOCAL

Cirurgia conservadora com pesquisa de linfonodo sentinela + Radioterapia
ou
MRM com pesquisa do linfonodo sentinela ± Reconstrução
ou
Se margens + pós MRM radioterapia adjuvante em plastrão

Radioterapia
-Volume de tto → Mama residual / plastrão
-Dose:
Fx convencional → 5000cGy (25 x200cGy)
Hipofracionamento → 4005 cGy (15x267cGy)

"Boost" (reforço) de dose no leito tumoral se:
1- Idade ≤ 50 anos (se cirurgia conservadora)
2 - Margem < 1cm ou desconhecida, pN+, IAL +
Dose: 1000cGy (5x200cGy)
3 - Margem +
Dose: 1600cGy (8x200cGy)

No caso de margens + ou < 1 mm :
→ Discutir com cirurgião ampliação

Carcinoma Ductal Invasor (CDI)

ESTÁDIO
CDI
pT1, pT2 pN1M0
Axila positiva (1 a 3 LNFs)

TRATAMENTO LOCAL

Cirurgia conservadora com pesquisa de linfonodo sentinela + esvaziamento axilar + Radioterapia
ou
MRM com pesquisa do linfonodo sentinela + esvaziamento axilar ± Reconstrução

Radioterapia
-Volume de tto → Mama residual / plastrão
Incluir FSC se dois ou mais fatores de risco para recidiva local* e/ou relação LNFs acometidos / LNFs dissecados > 20% . Se < 8 LNs dissecados adicionar axila
-Dose → 5000cGy (25 x200cGy)
-Hipofracionamento → 4005 cGy (15x267cGy)

"Boost" (reforço) de dose no leito tumoral se:
1- Fator de risco para recidiva local *
2 - Margem < 1 cm ou desconhecida
Dose: 1000cGy (5x200cGy)
3 - Margem +
Dose: 1600cGy (8x200cGy)

No caso de margens + ou < 1 mm
→ Discutir com cirurgião ampliação

*Fatores de risco para recidiva local:
Idade:<50anos*
Grau 3; T > 4cm; ILV +; RE/RP +; 3 LNs +; Her 2+

Carcinoma Ductal Invasor (CDI)

ESTÁDIO
CDI
pT3, pT4 pN0-3M0

TRATAMENTO LOCAL

Cirurgia conservadora + esvaziamento axilar + Radioterapia
ou
MRM + esvaziamento axilar ± Reconstrução + Radioterapia

Radioterapia
-Volume de tto → Mama residual / plastrão
Incluir FSC se dois ou mais fatores de risco para recidiva local* e/ou relação LNFs acometidos / LNFs dissecados > 20% . Se < 8 LNs dissecados adicionar axila
-Dose → 5000cGy (25x200cGy)
-Hipofracionamento → 4005 cGy (15x267cGy)

"Boost" (reforço) de dose no leito tumoral se:
1- Idade ≤ 70 anos (se cirurgia conservadora)
2 - Margem < 2 mm ou desconhecida
Dose: 1000cGy (5x200cGy)
3 - Margem +
Dose: 1600cGy (8x200cGy)

No caso de margens + →
Discutir com cirurgião ampliação

*Fatores de risco para recidiva local:
Idade:<50anos*
Grau 3; T > 4cm; ILV +; RE/RP +; 3 LNs +

Situações específicas

QT neoadjuvante → Seguir protocolo de tratamento de acordo com o estadiamento locorregional pré QT

Estadio IV Metástase óssea isolada → Seguir protocolo de tratamento de acordo com o estadiamento locorregional

Outros tipos histológicos → Seguir protocolo de tratamento de acordo com o estadiamento locorregional para CDI

Skin/Nipple Skin Sparing (preservação de pele ou CAF) → Seguir protocolo de RT em MRM

Anexo 5: CTC Adverse Events (CTC, 2010)- Radiodermatite

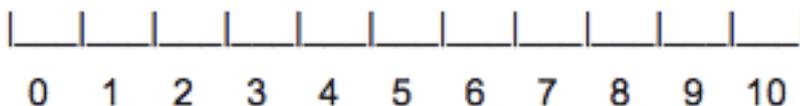
Radiodermite CTC	1	2	3	4	5
	Eritema leve ou descamação seca	Eritema moderado; descamação úmida irregular confinada a dobras e rugas da pele; edema moderado	Descamação úmida em outra áreas que não dobras e rugas; sangramento por trauma menor ou abrasão	Consequências fatais; necrose de pele ou ulceração da derme em toda sua espessura; sangramento espontâneo a partir da área envolvida; indicação de enxerto de pele	Morte

Anexo 6: RTOG (RTOG, 2014) - Pele

Radiodermite RTOG	0	1	2	3	4
	Sem reação	Eritema leve, descamação seca, epilação, sudorese diminuída	Eritema moderado, brilhante, dermatite exsudativa em placas, edema moderado	Dermatite exsudativa, além de pregas cutâneas, edema intenso	Ulceração, hemorragia e necrose

Anexo 7: Escala visual numérica de dor (FERRAZ *et. al*, 1990)

ESCALA DE INTENSIDADE NUMÉRICA DE DOR



Anexo 8: Protocolo de Radiodermite do Hospital do Câncer de Barretos



PROTÓCOLO DE RADIODERMITE

Vanzelli TL, Carvalho FS, Oliveira JZ, CALVO PS

Departamento de Radioterapia
Hospital de Câncer de Barretos Fundação Pio XII, Barretos, SP, Brasil
URL: <http://www.hcancerbarretos.com.br>
E-mail: radioterapia@hcancerbarretos.com.br

INTRODUÇÃO:

A radioterapia é uma modalidade terapêutica que utiliza radiação ionizante com o objetivo de destruir ou inibir o crescimento de células tumorais, podendo ser utilizada de forma isolada ou associada a outras formas de tratamento. Apesar dos grandes avanços nas técnicas de irradiação, efeitos agudos ainda são observados. Estima-se que 95% dos pacientes tratados com radiação externa irão desenvolver alguma reação de pele, interferindo na qualidade de vida. No entanto, não há consenso para o tratamento destas lesões, as intervenções estão baseadas na extensão do campo de tratamento, dose, fracionamento de irradiação e protocolos institucionais; porém, nem todos os serviços de radioterapia possuem protocolo de tratamento para lesões de pele.

OBJETIVO:

Descrever o protocolo de condutas em radiodermite utilizado no Departamento de Radioterapia do Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII, a fim de padronizar as condutas na avaliação, controle e tratamento de lesões radioinduzidas.

MÉTODO:

A partir de janeiro de 2008, neste hospital, foi instituído pela equipe de enfermagem o protocolo de radiodermite baseado nos critérios de toxicidade aguda para pele da RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), que leva em consideração o grau da lesão (G), sinais e sintomas e tratamento, a saber:

Grau da Lesão	Sinais e Sintomas
1	Eritema leve, descamação seca, alérgica, sudorese diminuída, prurido discreto.
2	Eritema moderado, descamação úmida em placas, edema moderado.
3	Descamação úmida confluyente, edema acentuado, dor local intensa.
4	Ulceração, hemorragia ou necrose, dor local intensa.

Recomendações Gerais

Hidratação mínimo de 2 litros de água/dia, exceto em casos de restrição médica;
Higiene suave da área irradiada com água em temperatura ambiente e sabonete com pH neutro e sacar com toalhas macias sem esfregar;
Evitar exposição da área irradiada ao sol;
Evitar o uso de tecidos sintéticos e roupas justas;
Usar forros de tecido de algodão em locais de dobra de pele (sulco inframamário, axilas, região inguinal) para absorver a umidade e reduzir a maceração da pele;
Usar somente medicamentos tópicos indicados pelo médico e / ou enfermeira.

Reavaliações

Nas radiodermites G 1 as reavaliações pela enfermeira devem ser quinzenais;
Nas lesões G 2 a paciente deve ser reavaliada semanalmente pela enfermeira;
Nos casos de radiodermites G 3 e 4, os curativos devem ser, preferencialmente, realizados na instituição e as lesões acompanhadas pela enfermeira diariamente a fim de identificar possíveis focos infecciosos. As avaliações médicas devem ser semanais para possível retorno ao Tratamento.

CONCLUSÃO:

É indispensável à atuação sistemática da equipe multidisciplinar na avaliação e tratamento destas lesões a fim de melhorar a qualidade de vida do paciente, amenizar os efeitos colaterais e evitar a interrupção das sessões de radioterapia.

REFERÊNCIAS

- 1-De Conno F, Venturi V, Gatta L. Skin problems in advanced and terminal cancer patients. *J of Pain Symptom Manag.* 1991; 6(4): 2547 - 52.
- 2-Porock D, Konejnon L. Skin reactions during radiotherapy for breast cancer: the use and impact of topical agents and dressings. *Eur J of cancer Care.* 1999; 8: 143 - 53.
- 3-Valente NYS. Estrutura e funções da pele. In: *Sítar: JAS, Pires MC. Dermatologia para o clínico.* São Paulo: Lemos-Editorial; 1998. p. 1 - 5.
- 4-Naylor W, Mallet, J. Management of acute radiotherapy induced skin reactions: a literature review. *Eur J of Oncol Nurs.* 2007; 6(4): 221 - 3.
- 5-Koreiko A, Vanick A. Maintaining skin integrity during radiation therapy. *Am J Nurs.* 1997;67(2): 40-5.
- 6-Sampaio SAP, Rivelli EA. *Dermatologia.* São Paulo: Artes Médicas; 1998; p. 3-46.
- 7-Briha FR, Queiroz MTS. Tratamento de radiodermite no cliente oncológico: subsídios para intervenções de enfermagem. *Ver Bra de Cancerol.* 2008; 52(2): 151 - 63.

Anexo 9: Escala de *Performance Status*- ECOG (ECOG, 2006; INCA, 2002)

Escala de Zubrod (ECOG)
PS 0 - Atividade normal
PS 1 - Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal
PS 2 - Fora do leito mais de 50% do tempo
PS 3 - No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos
PS 4 - Preso ao leito

Anexo 10: Fototipos cutâneos Escala de Fitzpatrick (FITZPATRICK *et al.*, 1988)

Fototipos de Pele – Classificação de Fitzpatrick

A mais famosa classificação dos fototipos cutâneos é a escala Fitzpatrick, criada em 1976 pelo dermatologista e diretor do departamento de Dermatologia da Escola de Medicina de Harvard, Thomas B. Fitzpatrick.

Fitzpatrick classificou a pele em fototipos a partir da capacidade de cada pessoa em se bronzear sob exposição solar e sua sensibilidade e tendência a ficar vermelhas sob os raios solares.

Fitzpatrick elaborou sua escala a partir de visualizações empíricas. Ele classificou a pele de cada um como sendo potencialmente de uma das seis classificações listadas a seguir (grupo, eritema, pigmentação e sensibilidade ao Sol).

I – Branca – Sempre queima – Nunca bronzeia – Muito sensível ao Sol

II – Branca – Sempre queima – Bronzeia muito pouco – Sensível ao Sol

III – Morena clara – Queima (moderadamente)– Bronzeia (moderadamente) – Sensibilidade normal ao Sol

IV – Morena moderada – Queima (pouco) – Sempre bronzeia – Sensibilidade normal ao Sol

V – Morena escura – Queima (raramente) – Sempre bronzeia – Pouco sensível ao Sol

VI – Negra – Nunca queima – Totalmente pigmentada – Insensível ao Sol

Anexo 11: Índice de Massa Corpórea – IMC (IMC, 2014)

Tabela de resultados

IMC	Categoria
Abaixo de 18,5	Subnutrido
18,5 - 24,9	Peso saudável
25,0 - 29,9	Sobrepeso
30,0 - 34,9	Obesidade Grau I
35,0 - 39,9	Obesidade Grau II
40,0 e acima	Obesidade Grau III

FONTES CONSULTADAS

BIREME. DeCS - Descritores em Ciências da Saúde [Internet]; 2015 [citado em 26 jan 2015]. Disponível em: <http://www.decs.bvs.br>

ECOG Performance Status [Internet]. 2006 [citado em 15 jan 2015]; Disponível Em: <http://www.ecog.org/general/perf_stat.html>

Índice De Massa Corporal – IMC [Internet] 2014 [citado em 22 dec 2014]. Disponível Em: <<<http://www.indicedemassacorporal.com>>>.

Mebis J. Laser therapy for the management of radiation dermatitis (DERMIS) [Internet] 2014; [citado em 10 fev 2015] Disponível Em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01932073>>.

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010 4.03(6).

RTOG- Radiation Therapy Oncology Group: Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria [Internet]. 2014; [citado em 10 jan 2015] Disponível Em: <<http://www.rtog.org/researchassociates/adverseeventreporting/acuteradiationmorbidityscoringcriteria.aspx>>.

The Royal College of Radiologists. The timely delivery of radical radiotherapy: standards and guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions 3rd Ed. London: Board of faculty of clinical oncology, 2008.38p.

