

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP

RELATÓRIO DE CONSULTA

TÍTULO DO PROJETO: “Xerostomia associada à radioterapia: avaliação da Acupuntura como método preventivo e terapêutico.”

PESQUISADOR: Fábio do Prado Florence Braga

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ilan Weinfeld
Prof. Dr. Fábio Roberto Pinto

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo - FOU SP

FINALIDADE: Mestrado

PARTICIPANTES DA ENTREVISTA: Denise Aparecida Botter
Fábio do Prado Florence Braga
Ilán Weinfeld
Júlia Maria Pavan Soler
Paulo do Canto Hubert Junior
Paulo Henrique de Souza Lima

FINALIDADE DA CONSULTA: Sugestões para o planejamento experimental e coleta de dados

DATA: 02/03/2004
06/04/2004

RELATÓRIO ELABORADO POR: Paulo do Canto Hubert Junior
Paulo Henrique de Souza Lima

1. Introdução

Pretende-se estudar a eficácia da técnica de acupuntura como medida preventiva ou terapêutica no combate à xerostomia (boca seca) induzida por radioterapia.

Caso se verifique a eficácia da técnica, será possível reduzir o desconforto desse efeito colateral em pacientes submetidos à radioterapia.

A finalidade da consulta foi desenvolver o planejamento do experimento.

2. Descrição do Estudo

A população de interesse no estudo refere-se a pacientes portadores de neoplasias malignas da região da cabeça e pescoço que receberão tratamento radioterápico como modalidade terapêutica ou em associação à cirurgia e que englobe as glândulas salivares.

Não farão parte do estudo pacientes com pelo menos uma das seguintes características:

- Pacientes que não concordem em participar do estudo;
- Pacientes que fazem uso de medicações sistêmicas que alteram o fluxo salivar;
- Pacientes que não responderem (anteriormente às sessões de radioterapia) ao estímulo químico do ácido cítrico a 2% para aumento de secreção salivar;
- Pacientes que não puderem freqüentar regularmente as sessões de radioterapia e acupuntura.

Será realizado um ensaio clínico, tendo como unidades experimentais os pacientes atendidos no INCC – Instituto Nacional de Controle do Câncer.

A aplicação da acupuntura será realizada na Clínica Odontológica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo e sala ambulatorial do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, conduzida por cirurgiões-dentistas acupunturistas seguindo uma metodologia científica ocidental com parâmetros como número de agulhas, tempo de permanência das agulhas no corpo do paciente, tipo, composição, comprimento e diâmetro das agulhas previamente fixados, de forma que os tratamentos de acupuntura serão rigorosamente iguais para todos os pacientes que farão parte do estudo.

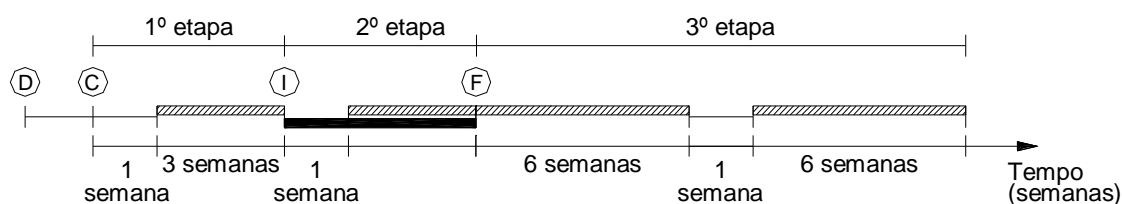
Os pacientes aceitos no estudo serão divididos em três grupos:

- Preventivo: O paciente recebe o tratamento com acupuntura antes, durante e após a aplicação da radioterapia;

- Terapêutico: O paciente recebe o tratamento com acupuntura somente após as sessões de radioterapia;
- Grupo Controle: O paciente não receberá qualquer tipo de tratamento com acupuntura antes ou após as sessões de radioterapia;

No grupo experimental Preventivo o tratamento com acupuntura será realizado em 3 etapas, antes, durante e após radioterapia. Durante a primeira etapa são realizadas 6 sessões, 2 vezes por semana. Concomitantemente ao tratamento radioterápico haverá aproximadamente 35 sessões. Após concluída a radioterapia, haverá mais 24 sessões, divididas em 13 semanas (2 sessões por semana durante seis semanas, um intervalo de 7 dias, e novamente 2 sessões por semana durante mais seis semanas – ver diagrama abaixo).

Grupo experimental Preventivo

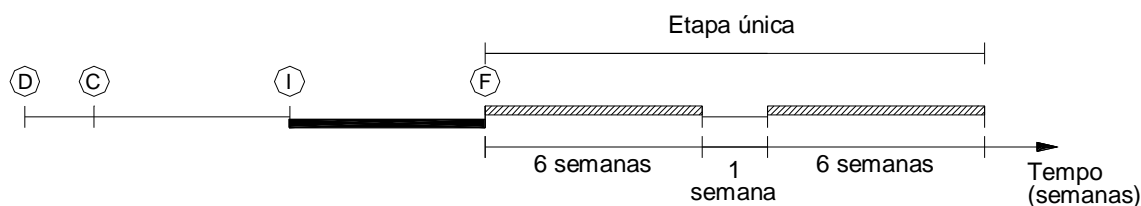


Legenda:

- | | | |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------|
| (D) Diagnóstico | (I) Início da Radioterapia | ▨ Tratamento com Acupuntura |
| (C) Cirurgia | (F) Fim da Radioterapia | ■ Radioterapia |

No grupo experimental Terapêutico o tratamento será realizado apenas após a radioterapia da mesma forma que no grupo experimental Preventivo. Será realizado em um período de 13 semanas com 2 sessões por semana e respeitado um intervalo de 7 dias, totalizando 24 sessões em 13 semanas.

Grupo experimental Terapêutico



Legenda:

- | | | |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------|
| (D) Diagnóstico | (I) Início da Radioterapia | ▨ Tratamento com Acupuntura |
| (C) Cirurgia | (F) Fim da Radioterapia | ■ Radioterapia |

Para o estudo, o pesquisador pretende, inicialmente, selecionar 60 pacientes encaminhando 20 a cada um dos três grupos experimentais (Preventivo, Terapêutico e Controle).

3. Descrição das Variáveis

As variáveis envolvidas no estudo são:

- Índice do fluxo salivar em repouso: variável quantitativa contínua (em ml/min);
- Índice do fluxo salivar estimulado: variável quantitativa contínua (em ml/min);

Essas duas variáveis podem também ser categorizadas, de forma já conhecida na literatura como descrito na tabela a seguir:

	Hipossalivação	Baixo	Normal
Índice f. s. repouso	<0,1	0,1 - 0,25	0,25 – 0,35
Índice f. s. estimulado	<0,7	0,7 – 1,0	1,0 – 3,0

Dados em ml/min.

- Consistência salivar: variável qualitativa nominal, categorizada como fina ou grossa;
- Idade do paciente: variável quantitativa contínua (em anos);

Essa variável pode ser categorizada, como variável qualitativa ordinal, em dois grupos: indivíduos com idade inferior a 49 anos e indivíduos com idade maior ou igual a 50 anos.

- Nível de radiação: variável quantitativa contínua (em cGy);

Essa variável pode ser categorizada em três níveis: alta, média ou baixa.

- Por meio de um questionário individual padrão, contendo 14 questões relacionadas à intensidade dos sintomas da xerostomia (boca seca), obtém-se 14 variáveis qualitativas ordinais classificadas como *nunca*, *ocasionalmente*, *freqüentemente* ou *sempre*;
- Por meio de um questionário individual padrão utilizando uma Escala Visual Analógica EVA (vide GUEZZI(2001)), contendo 8 questões relacionadas à intensidade dos sintomas da xerostomia (boca seca), obtém-se 8 variáveis quantitativas contínuas entre 0 e 1.
- Por meio de um profissional da área médica (o responsável pelo tratamento do paciente), que responde a uma questão relacionada à

intensidade dos sintomas da xerostomia (boca seca), obtém-se 1 variável qualitativas nominal classificada como 0,1,2,3 ou 4;

- Por meio de um questionário sobre a qualidade de vida, contendo 26 questões, obtém-se 26 variáveis qualitativas ordinais classificadas como 1,2,3,4 ou 5.

Com base nas questões obtidas do questionário sobre a qualidade de vida, serão compostos quatro índices, a saber:

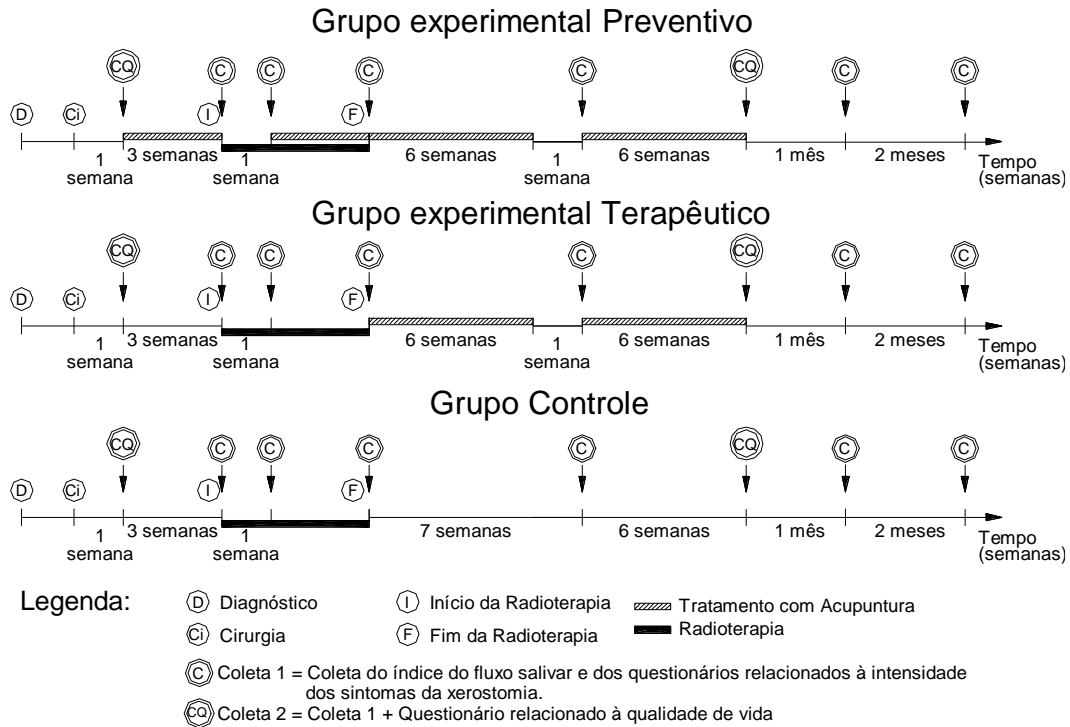
- Índice PHYS – média dos valores das questões 3, 4, 10, 15, 16, 17 e 18, transformada para a escala 0 -100 – representa o fator físico da qualidade de vida.
- Índice PSYCH – média dos valores das questões 5, 6, 7, 11, 19 e 26, transformada para a escala 0 - 100 – representa o fator psicológico.
- Índice SOCIAL – média dos valores das questões 20, 21 e 22, transformada para a escala 0 - 100 – representa o fator social.
- Índice ENVIR – média dos valores das questões 8, 9, 12, 13, 14, 23, 24 e 25, transformada para a escala 0 - 100 – representa o fator ambiental da qualidade de vida.

A mudança de escala (as respostas às questões podem variar de 1 a 5, mas os índices são transformados para variarem de 0 a 100) normalmente não é recomendada, mas nesse caso trata-se de um procedimento padrão na literatura da área.

Para os três grupos, as variáveis de interesse índice do fluxo salivar (ml/min) e as obtidas por meio de questionários relacionados à intensidade dos sintomas da xerostomia e à qualidade de vida serão coletadas da seguinte maneira:

- Primeira coleta de dados: Uma semana após cirurgia;
- Segunda coleta de dados: No dia da primeira sessão de radioterapia;
- Terceira coleta de dados: Uma semana após o início da radioterapia;
- Quarta coleta de dados: Após a última sessão de radioterapia;
- Quinta coleta de dados: 7 semanas após a última sessão de radioterapia;
- Sexta coleta de dados: 13 semanas após a última sessão de radioterapia;
- Sétima coleta de dados: 17 semanas após a última sessão de radioterapia;
- Oitava coleta de dados: 25 semanas após a última sessão de radioterapia;

O esquema de coleta de dados aparece no fluxograma a seguir:



4. Situação do Projeto

Após a avaliação e aprovação do projeto por uma comissão de ética, o pesquisador decidiu definir alguns aspectos do planejamento do experimento por meio de uma consulta ao CEA.

Na ocasião da consulta, foram identificados alguns possíveis problemas com a coleta de dados:

1. O protocolo de atendimento do INCC é desconhecido dos pesquisadores e, portanto, pode eventualmente representar algum obstáculo à estrutura de coleta previamente definida.
2. Não se sabe qual a frequência de pacientes com o perfil desejado que procuram o Instituto, de modo que o tamanho de amostra definido inicialmente (20 pacientes por grupo) pode ser inviável ou levar muito tempo para ser conseguido.

5. Sugestões do CEA

Sugerimos inicialmente dois planejamentos distintos a serem considerados pelos pesquisadores:

Planejamento A: se aplicará caso o pesquisador não tenha interesse em estudar a existência de efeito da variável quantidade de radiação nas variáveis

resposta. Nesse caso teremos um planejamento com um fator fixo (acupuntura) em três níveis: terapêutico, preventivo, ou controle (ausência de acupuntura). Os três grupos de pacientes deverão ser o mais homogêneo possível em relação a todas as fontes de variação conhecidas que, supõe-se, influenciam o efeito dos tratamentos, como sexo, faixa etária e nível de radiação do tratamento radioterápico.

Planejamento B: se aplicará caso o pesquisador tenha interesse em estudar a existência de efeito da variável quantidade de radiação (bem como a existência de interação entre os efeitos de quantidade de radiação e aplicação da acupuntura). Nesse caso, teremos um planejamento com dois fatores fixos: um deles (acupuntura) em três níveis (preventivo, terapêutico e controle), e o outro (quantidade de radiação) categorizado em duas ou três categorias (baixo, médio e alto) produzindo nove grupos de estudo, conforme esquema a seguir.

Trat. com acupuntura	Nível de radiação								
	Baixo			Médio			Alto		
	Preventivo	Terapêutico	Controle	Preventivo	Terapêutico	Controle	Preventivo	Terapêutico	Controle
Grupo número:	1	2	3	4	5	6	7	8	9

O efeito de interação mencionado no Planejamento B refere-se a possíveis diferenças na média da variável resposta sob o efeito de um fator dependendo do nível de outro fator. Por exemplo: pode-se descobrir que a acupuntura aumenta o fluxo salivar médio para pacientes com baixa quantidade de radiação, mas não o afeta em pacientes com quantidade de radiação alta.

Para que a média da variável resposta possa ser comparada nos diferentes grupos sob o efeito da acupuntura é importante que os instantes das coletas sejam rigorosamente iguais nos três grupos. Deve ser evitado que pacientes falem à coleta ou essa seja realizada em momentos diferentes dos determinados.

Para que as comparações sejam eficazes é necessário que os grupos sejam o mais homogêneos possível em relação à fontes de variação conhecidas e que merecem ter seu efeito controlado. Essas variáveis são, por exemplo, sexo, faixa etária e nível de radiação. Pode-se ter, por exemplo, o seguinte perfil dos grupos (os números nas caselas representam a quantidade de pacientes no grupo com as características da linha em questão. Na primeira linha temos pacientes da faixa etária menor que 49 anos, do sexo masculino, e que receberam nível de radiação baixo - os números indicam um paciente com essas características em cada grupo):

Faixa Etária (anos)	Sexo	Nível de Radiação	Preventivo	Terapêutico	Controle
Menor 49	Homem	Baixo	1	1	1
Maior 50			3	3	3
Menor 49	Mulher		2	2	2
Maior 50			1	1	1
Menor 49	Homem	Médio	1	1	1
Maior 50			2	2	2
Menor 49	Mulher		2	2	2
Maior 50			2	2	2
Menor 49	Homem	Alto	2	2	2
Maior 50			3	3	3
Menor 49	Mulher		2	2	2
Maior 50			-	-	-
Total			21	21	21

Não há necessidade de totais rigorosamente iguais como na constituição dos grupos na tabela anterior. No entanto, é preciso que os números sejam tão próximos quanto possível.

De modo a manter esse balanceamento, é necessário que a atribuição dos pacientes aos grupos seja feita com cuidado - veja Anexo I para um esquema explicativo.

Outras sugestões seriam:

1. Serão consideradas pessoas distintas aplicando a acupuntura – isso deve ser cuidadosamente anotado na coleta de dados (qual o responsável pela aplicação em cada paciente), para que se possa posteriormente verificar se não houve influência desse fator.

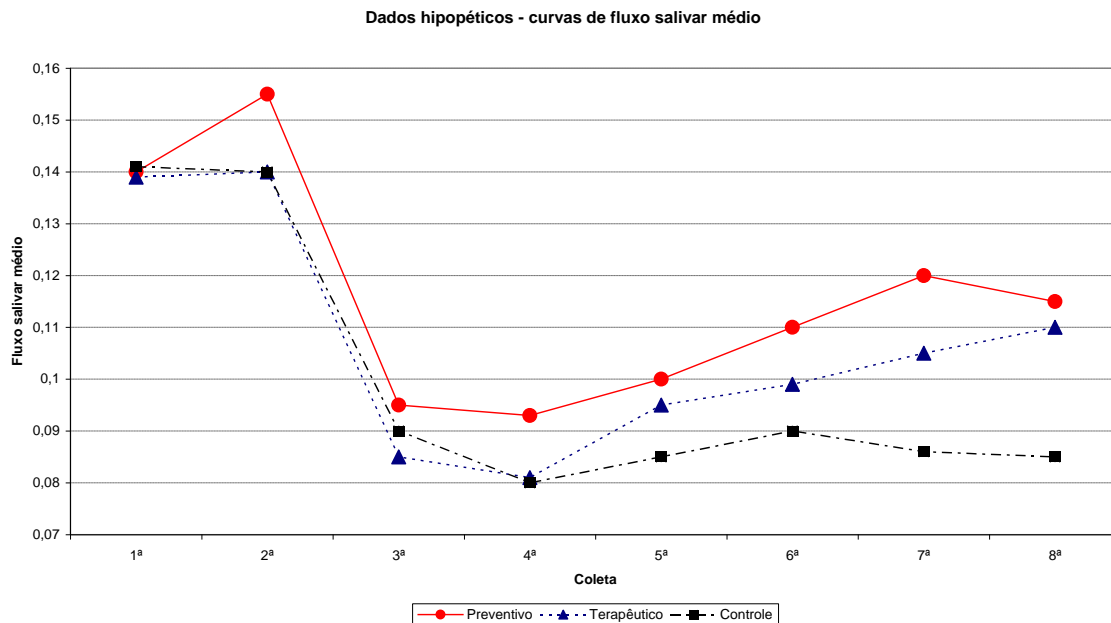
2. É conhecido que para aqueles que recebem radiação de até 4000 centígrados, a salvação normal volta com o tempo, mesmo sem nenhum tratamento. Pacientes submetidos a essas quantidades de radiação devem ser excluídos do estudo ou deve ser levada em conta essa sua característica na análise.

3. Alguns pacientes são submetidos, além da cirurgia e da posterior radioterapia, a um tratamento quimioterápico. Sugerimos que tais pacientes não sejam incluídos no estudo, de forma a evitar confundimento dos fatores.

4. Alguns pacientes que já iniciaram o tratamento radioterápico foram incluídos no estudo como membros do grupo terapêutico – isso implica que, para esses pacientes, não haverá valores coletados anteriormente à radioterapia. Eles serão mantidos no estudo apenas se não for possível obter um número suficiente de pacientes para compor a amostra do grupo terapêutico. Nesse caso, o número de comparações será limitado pelos momentos de coleta disponíveis.

Com a finalidade de ilustrar possíveis representações dos dados, são apresentados a seguir gráficos com dados hipotéticos da coleta de dados.

Um primeiro gráfico útil no caso seria o de evolução no tempo dos valores médios da variável resposta para cada grupo. No exemplo abaixo, mostramos como esse gráfico poderia ficar para a variável fluxo salivar:



Nesse exemplo, estamos assumindo que o planejamento A foi adotado, ou seja, que o fator nível de radiação recebida não está sendo considerado. Podemos ver, assim, que os grupos terapêutico e controle apresentam comportamento semelhante até o momento em que os pacientes do grupo terapêutico começam a receber a acupuntura, enquanto que o grupo preventivo já de início se distancia dos demais. Vemos também que as curvas não são paralelas – indicando uma possível evidência de presença de interação entre os efeitos de grupo e de tempo (por exemplo, entre os grupos Preventivo e Controle quase não há diferença na primeira medida, mas a diferença é grande na sétima).

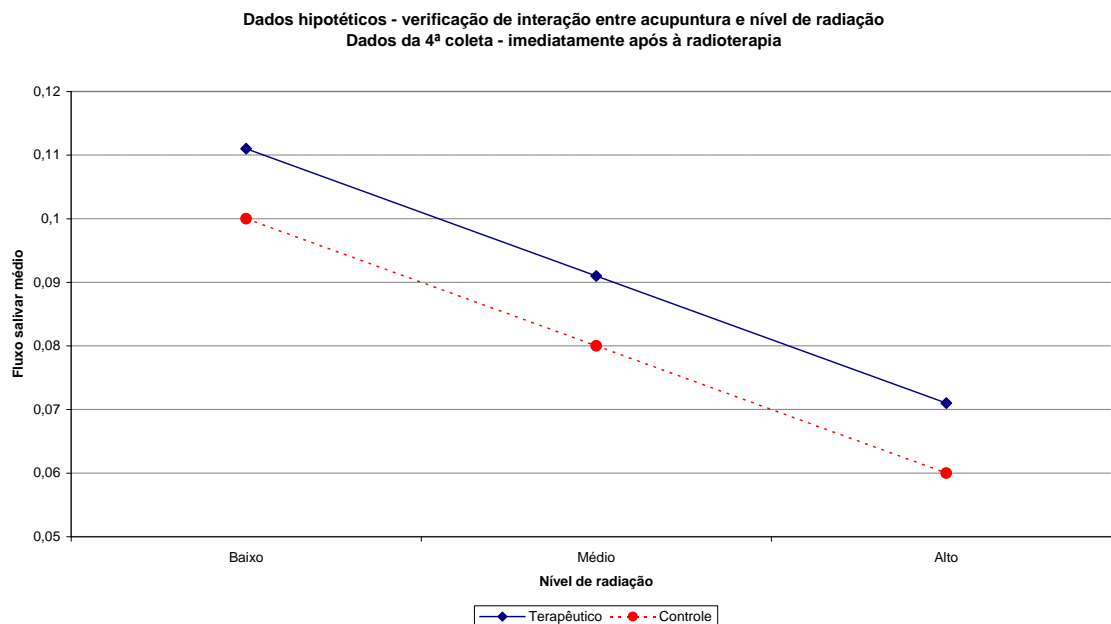
Para esse estudo, possíveis comparações da resposta média entre os diferentes grupos são:

1. Grupo Terapêutico X Grupo Controle – 4ª coleta (imediatamente após à radioterapia) – será possível assim verificar se o comportamento do grupo Terapêutico é similar ao do grupo Controle antes do início da acupuntura;
2. Grupo Terapêutico X Grupo Controle – 5ª coleta (imediatamente após a acupuntura do grupo Terapêutico) – para verificar se o tratamento terapêutico com acupuntura apresentou algum efeito em relação ao controle;
3. Grupo Preventivo X Grupo Controle – 2ª coleta (anterior ao início da radioterapia, imediatamente após a primeira etapa de acupuntura) – verificar se a acupuntura anterior ao tratamento radioterápico apresentou algum efeito;
4. Grupo Preventivo X Grupo Terapêutico – 8ª coleta (após o término de todos os tratamentos) – será possível averiguar se a acupuntura aplicada previamente à radioterapia provoca efeito na resposta.

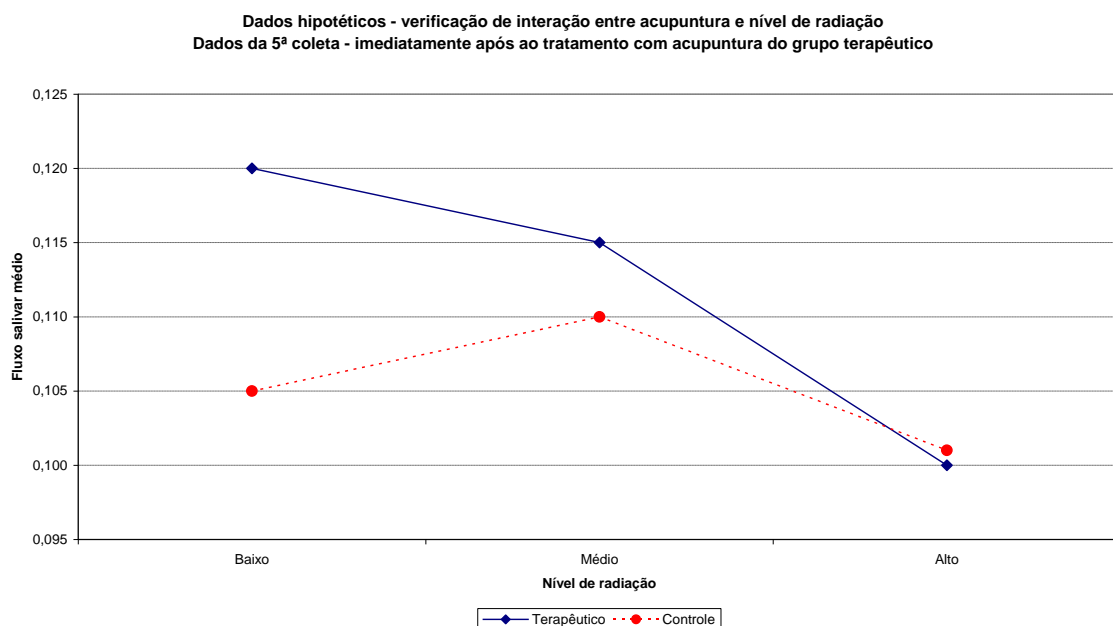
Outras comparações poderão ser realizadas, de acordo com o interesse do pesquisador. Elas podem ser feitas em qualquer variável que tenha sido coletada em momentos equivalentes entre os grupos. Por exemplo, fluxo salivar (pode ser usada em todas as comparações), índice de qualidade de vida (apenas nas comparações que envolvam somente a 1ª ou a 6ª coletas), etc.

Em todas as comparações que forem efetuadas, é possível também verificar a presença de interação entre o fator acupuntura e outros fatores - indicações da presença dessas interações podem ser encontradas nos gráficos de perfis de médias, conforme vimos anteriormente.

Temos a seguir mais dois exemplos, utilizando dados hipotéticos, e considerando agora que o planejamento B foi adotado. Neste caso, o nível de radiação recebida está sendo levado em conta.



As linhas representam os diferentes grupos, sendo que cada ponto marcado equivale à média do fluxo salivar para um nível de radiação dado. Vemos que as diferenças entre os dois grupos permanecem aproximadamente iguais para os três diferentes níveis de radiação (ou seja, as retas são paralelas) – isso indica que o efeito do fator principal (acupuntura) não deve apresentar interação com o nível de radiação.



Nesse outro gráfico, por outro lado, vemos que a diferença entre os grupos se reduz conforme aumenta o nível de radiação (portanto, não há mais paralelismo) – isso indica que o efeito da acupuntura não é o mesmo nos diferentes níveis de radiação. Logo, deve haver interação.

Maiores detalhes sobre a análise do padrão de variação de perfis de médias de respostas podem ser encontradas em Andrade e Singer (1986).

6. Conclusão

Ressalta-se que nesta consulta o tamanho amostral de 60 pacientes (20 por grupo) foi proposto pelo pesquisador como sendo, inicialmente, possível de ser obtido.

Após o início da coleta de dados, caso haja baixa frequência de pacientes com as características de interesse, recomendamos que seja agendada uma nova consulta no CEA, para, com base nos dados iniciais obtidos, podermos sugerir novos procedimentos ou um redimensionamento da amostra.

Após a coleta dos dados, sugere-se que o pesquisador entre em contato com o CEA para encaminhar o trabalho à triagem de projetos que serão selecionados para análise.

A análise será feita mediante técnicas padrão de Análise de Variância com medidas repetidas, tendo como variáveis resposta as medidas de fluxo salivar, os índices de qualidade de vida e a intensidade dos sintomas obtidos dos questionários.

Caso se opte pela categorização do fluxo salivar, pode-se aplicar técnicas de análise de dados categorizados.

8. Bibliografia

Agresti, A. (1990). *Categorical Data Analysis*. 2. ed. New York: Ed. Wiley.

Andrade, D.F. e Singer, J.M. (1986). *Análise de Dados Longitudinais*. São Paulo: Associação Brasileira de Estatística (7o. Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística).

Box, G., W. Hunter e J. Hunter (1978). *Statistics for Experiments*, 1.ed. New York: John Wiley.

Neter, J. (1996). *Applied Linear Statistical Models*. 4. ed., Chicago: Ed. Irwin.

S. Pai, E. M. Ghezzi, J. Ship (2001). Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, **91**, 311-316.

S. Wang, Z. Zhao, J. Li, X. Zhu, H. Dong, Y. G. Zhang (1998). Investigation of the clinical value of total saliva flow rates. *Archives of Oral Biology*, **43**, 39-43.

W. Thomson, J. Chalmers, J. Spencer e M. Williams (1999). The Xerostomia Inventory: A multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dental Health*, **16**, 12-18.

ANEXO I – Esquema de Aleatorização dos Pacientes aos Grupos

Apresentamos a seguir uma sugestão de procedimento para aleatorização dos pacientes aos tratamentos, de forma a manter a homogeneidade das variáveis de controle já mencionadas (sexo, idade e nível de radiação recebida).

Adotaremos a seguinte tabela para acompanhamento do plano amostral:

			Quantidade de pacientes		
Sexo	Idade (anos)	Nível radiação	Preventivo	Terapêutico	Controle
Feminino	< 49	Baixo			
Feminino	< 49	Médio			
Feminino	< 49	Alto			
Feminino	≥ 50	Baixo			
Feminino	≥ 50	Médio			
Feminino	≥ 50	Alto			
Masculino	< 49	Baixo			
Masculino	< 49	Médio			
Masculino	< 49	Alto			
Masculino	≥ 50	Baixo			
Masculino	≥ 50	Médio			
Masculino	≥ 50	Alto			

Temos na tabela doze linhas, cada qual representando um dos possíveis perfis de pacientes considerando-se os fatores sexo, idade e nível recebido de radiação.

O procedimento de aleatorização é como segue:

1. O primeiro paciente pode ser atribuído de forma aleatória a qualquer dos três grupos. Deve-se então olhar a qual linha da tabela ele pertence e fazer a anotação na coluna do grupo correspondente (anotar 1 na célula cuja coluna é a do grupo ao qual ele foi atribuído e cuja linha é a linha de seu perfil correspondente).

2. Quando outro paciente chega, devemos olhar seu perfil e ver a qual linha ele pertence. Em seguida, temos os casos:

- se o número de pacientes naquela linha for igual para os três grupos, atribuímos esse novo paciente de forma aleatória a qualquer um dos grupos.
- se um dos grupos tiver um paciente a mais naquela linha do que os demais (que por sua vez terão números iguais), atribuímos o novo paciente aleatoriamente a um dos dois grupos com número menor de pacientes.
- se um dos grupos tiver um paciente a menos do que os outros dois (sendo que os outros dois têm números iguais), atribuímos o paciente a esse grupo que tem um número menor.

Prosseguimos com esse procedimento, até que todos os pacientes tenham sido atribuídos.

Considerando a estratificação mostrada na tabela anterior, caso seja possível, o número de pacientes por grupo deveria ser um múltiplo de 12 (por exemplo, 24 pacientes por grupo), de modo que tivéssemos dentro de um grupo o mesmo número de pacientes em cada perfil (linha da tabela).

Além disso, caso se decida durante o estudo ignorar um dos fatores (por exemplo o sexo), podemos continuar a atribuição somando na tabela todos os fatores que diferem entre si apenas pelo sexo. Nesse caso, o número de pacientes por grupo seria de forma ideal um múltiplo de 6.

Ressaltamos por fim que não é necessário que o balanceamento seja perfeito – no entanto, devemos procurar garantir que este seja o melhor possível.