



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

NATHÁLIA MARIA VIEIRA DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DOS GRAUS DE RESPOSTAS DOS CARCINOMAS
EPIDERMÓIDES DE BOCA, MEDIANTE OS TRATAMENTOS DE
QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA ASSOCIADOS A MUCOSITE ORAL**

Recife

2021

NATHÁLIA MARIA VIEIRA DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DOS GRAUS DE RESPOSTAS DOS CARCINOMAS
EPIDERMÓIDES DE BOCA, MEDIANTE OS TRATAMENTOS DE
QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA ASSOCIADOS A MUCOSITE ORAL.**

Dissertação apresentada ao colegiado do programa de pós graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada

Orientador: Prof. Dr^a. Jurema Freire Lisboa de Castro

Recife

2021

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

N244a	Nascimento, Nathália Maria Vieira do Avaliação dos graus de respostas dos carcinomas epidermóides de boca, mediante os tratamentos de quimioterapia e radioterapia associados a mucosite oral/ Nathália Maria Vieira do Nascimento. – 2021. 52 f. Orientadora: Jurema Freire Lisboa de Castro. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2021. Inclui referências, apêndices e anexos. 1. Carcinoma de Células Escamosas. 2. Mucosite. 3. Radioterapia. 4. Tratamento Farmacológico. 5. Quimioterapia. I. Castro, Jurema Freire Lisboa de (orientadora). II. Título. 617.6 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2021 - 208)
-------	--

NATHALIA MARIA VIEIRA DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DOS GRAUS DE RESPOSTAS DOS CARCINOMAS EPIDERMÓIDES
DE BOCA, MEDIANTE OS TRATAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA E
RADIOTERAPIA ASSOCIADOS A MUCOSITE ORAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Odontologia. Área de concentração: Clínica Integrada

Aprovado em: 09/09/2021.

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Jurema Freire Lisboa de Castro

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Fabiana Motta (Examinadora Externa)
IMIP

Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Luiz Alcino Monteiro Gueiros (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho a minha mãe, a minha irmã e a Deus.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

A minha orientadora, pelo suporte que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

A esta Universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 11.180 cânceres de cavidade oral. No entanto, nenhum tratamento sistêmico anticâncer no momento está apto a destruir as células tumorais sem causar a morte de pelo menos algumas células normais. Objetivos: Avaliar os protocolos de tratamentos antineoplásicos em carcinomas de cabeça e pescoço (cavidade oral) na regressão tumoral e descrever graus de Mucosite Oral (MO) nos diversos protocolos antineoplásicos. Métodos: Estudo observacional e coorte retrospectivo, composto por 75 prontuários de pacientes que procuraram o serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Pernambuco. Destes, 54 eram do sexo masculino e 21 do sexo feminino, sendo 37 submetidos a radioterapia (RT) exclusiva e 38 a RT com quimioterapia (RQT). Para tanto, realizou-se um estudo de coorte retrospectivo a partir da análise das fichas clínicas dos pacientes atendidos no período de fevereiro a julho de 2021. Resultados: Observou-se que o desfecho com lesão residual foi mais prevalente no grupo de pacientes que foram submetidos ao tratamento de RDT exclusiva (78,4%), no entanto, o teste de independência não foi significativo para os fatores avaliados (p-valor maior ou igual a 0,05). De acordo com dados coletados através de fichas clínicas, a maioria dos pacientes do grupo de RDT exclusiva não apresentou alteração dos parâmetros clínicos (48,6%) e nem do prejuízo funcional (45,9%). Já o grupo de pacientes que fizeram a RDT associada com a QT apresentou maior prevalência de mucosite (23,7%). Assim, a maioria dos pacientes submetidos ao tratamento de RDT exclusiva apresentou graus de MO igual a 2 (34,2%), enquanto, o grupo de pacientes submetidos à RDT associada com a QT apresentou MO grau 2 em 48,6%. Conclusão: A quimioterapia associada a radioterapia mostrou melhores resultados na regressão tumoral e a MO mostrou parâmetros clínicos e prejuízo funcional significativamente menores no grupo de pacientes sob RDT exclusiva.

Palavras-chave: carcinoma epidermóide; mucosite; radioterapia; quimioterapia.

ABSTRACT

For Brazil, the estimate for each year of the 2020-2022 triennium indicates that there will be 11,180 cancers of the oral cavity. However, no systemic anticancer treatment is currently able to destroy tumor cells without causing the death of at least some normal cells. Objectives: To evaluate the protocols of antineoplastic treatments in head and neck carcinomas (oral cavity) in tumor regression and describe degrees of Oral Mucositis (OM) in the different antineoplastic protocols. Methods: Observational study and retrospective cohort, comprising 75 medical records of patients who sought the Head and Neck Surgery service at the Pernambuco Cancer Hospital. Of these, 54 were male and 21 female, 37 of whom were submitted to radiotherapy (RT) and 38 to RT with chemotherapy (RQT). For this purpose, a retrospective cohort study was carried out based on the analysis of the clinical records of patients seen from February to July 2021. Results: It was observed that the outcome with residual lesion was more prevalent in the group of patients who were submitted to exclusive RDT treatment (78.4%), however, the independence test was not significant for the evaluated factors (p-value greater than or equal to 0.05). According to data collected through clinical records, most patients in the exclusive RDT group did not present any change in clinical parameters (48.6%) or functional impairment (45.9%). The group of patients who underwent RDT associated with chemotherapy had a higher prevalence of mucositis (23.7%). Thus, most patients undergoing RDT treatment alone had OM grades equal to 2 (34.2%), while the group of patients undergoing RDT associated with QT had OM grade 2 in 48.6%. Conclusion: Chemotherapy associated with radiotherapy showed better results in tumor regression and OM showed clinical parameters and functional impairment significantly lower in the group of patients under exclusive RDT.

Keywords: squamous cell carcinoma; mucositis; radiotherapy; chemotherapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição do perfil pessoal, dos hábitos de vida, dos dados relativos a doença, o tratamento cirúrgico e o desfecho dos pacientes avaliados.

Tabela 2 – Prevalência das Neoplasias primárias e do desfecho dos pacientes avaliados.

Tabela 3 – Prevalência das Neoplasias primárias e do desfecho dos pacientes avaliados, segundo o tipo de tratamento.

Tabela 4 – Avaliação clínica da cavidade oral, segundo o grupo de tratamento.

Tabela 5 – Distribuição do grau da mucosite segundo a semana de avaliação e grupo de tratamento.

Tabela 6 – Distribuição do grau da mucosite e da alta hospitalar segundo o tratamento realizado.

LISTA DE ABREVIATURAS

BRCA1 – Breast cancer 1

BRCA2 – Breast cancer 2

HPV – Papilomavírus Humano

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

INCA – Instituto Nacional de Câncer

mg – Miligrama

QT – Quimioterapia

RDT – Radioterapia

CCN – National Comprehensive Cancer Network

UF – Carboplatina e Fluorouracil

TPF – Taxotere, Fluoracil e Cisplatina

N2 – Metástase em Linfonodo Axilar

M3 – Metástase em linfonodo mamário interno homolateral

AVD – Atividade de Vida Diária

MO – Mucosite Oral

OMS – Organização Mundial da Saúde

CEC – Carcinoma de Células Escamosas

RADPLAT – Radioterapia e Cisplatina Intra-arterial Concomitante

TNM – Tumor, Nodo, Metástase

SAME – Serviço de Arquivos Médicos e Estatística

UICC – União Internacional Contra o Câncer

EPI – Equipamentos de Proteção Individual

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

SNE – Sonda Naso Enteral

CNS – Conselho Nacional de Saúde

RP – Razão de Prevalência

EORTC – The European Organization for Research and Treatment of Cancer

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	11
1.2	TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS	12
1.3	MUCOSITE ORAL	16
2	PROBLEMATIZAÇÃO	19
3	OBJETIVOS	20
3.1	OBJETIVO GERAL	20
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4	METODOLOGIA	21
4.1	PRIMEIRA ETAPA: CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	21
4.2	SEGUNDA ETAPA: AVALIAÇÃO DOS GRAUS DE MUCOSITE ORAL	22
4.3	DESENHO DA PESQUISA	23
4.4	CÁLCULO AMOSTRAL	23
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	24
4.6	SELEÇÃO DOS PRONTUÁRIOS	24
4.7	INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	25
4.8	ANÁLISE DE DADOS	25
5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	27
6	ANÁLISE E PROCESSAMENTO DE DADOS	28
6.1	TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	28
6.2	ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS	28
7	RESULTADOS	29
8	DISCUSSÃO	36
9	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	45
	APÊNDICE B – EXAME CLÍNICO DA CAVIDADE ORAL	47
	ANEXO A – CLASSIFICAÇÃO DE TUMORES MALIGNOS	48
	ANEXO B – AROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA	49

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

O câncer é considerado hoje um dos principais problemas de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. Verifica-se um aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização (sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros) (INCA, 2020; BRAY et al. 2018).

O número de casos novos de câncer da cavidade oral esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição. Para as mulheres, corresponde a 3,71 para cada 100 mil mulheres, sendo a décima terceira mais frequente entre todos os cânceres (INCA, 2020).

Logo, uma incidência mais alta de câncer de boca é verificada em homens, o que pode estar associado com uma maior exposição aos fatores de risco conhecidos e a grande maioria dos casos ocorrem em homens com idade acima de 50 e entre os grupos socioeconômicos baixos. Outra tendência recente é a incidência crescente de câncer de cavidade oral e orofaringe em adultos mais jovens na União Europeia e nos Estados Unidos (GLENNY AM, 2010). Alguns fatores de riscos conhecidos que aumentam o risco para a doença são: história familiar, fatores genéticos hereditários (por exemplo a síndrome de Lynch e mutações no BRCA1 e BRCA2), tabagismo e excesso de gordura corporal (MAULE; MERLETTI, 2012) e exposições a aminas aromáticas, arsênio e produtos de petróleo (INCA, 2020).

Os cânceres de cavidade oral e orofaringe são freqüentemente descritos como parte de um grupo de cânceres orais ou câncer de cabeça e pescoço (PIGNON JP, 2009).

A língua é o local mais comumente afetado em cavidade oral, seguida pelo assoalho da boca. Estudos mostram que os tumores neste sítio têm um pior prognóstico do que outros locais na cavidade oral devido à sua resposta incompleta às estratégias de tratamento, resultando taxas de sobrevida mais baixas. Consequentemente, o câncer de cavidade oral apresenta maiores taxas de mortalidade (50%) quando em comparação com outros tipos de câncer (RODRIGUES et al., 2019).

O câncer de cabeça e pescoço está fortemente associado ao consumo de tabaco e álcool. Várias regiões, incluindo a cavidade oral, podem ser afetadas por esses tumores. Os carcinomas epidermóides são o tipo mais comum de tumor nesta região sendo causado pela transformação maligna de células do revestimento epitelial. Estudos mostram que os tumores neste sítio têm um pior prognóstico do que outros locais na cavidade oral devido à sua resposta incompleta às estratégias de tratamento, resultando em taxas de sobrevida mais baixas. Consequentemente, o câncer de cavidade oral apresenta maiores taxas de mortalidade (50%) quando em comparação com outros tipos de câncer (RODRIGUES et al., 2020).

Uma proporção crescente de carcinoma epidermóide de orofaringe está associada ao papilomavírus (HPV) 16 em paralelo com a diminuição do consumo de tabaco. Cânceres HPV-positivos geralmente estão associados a melhores respostas ao tratamento comparado com tumores negativos para HPV, mas existem variações geográficas importantes na relação entre HPV e câncer de orofaringe. As variações nas taxas de prevalência regionais relatadas podem ser um reflexo das diferenças regionais nos perfis de fatores de risco estabelecidos, como local primário, tabagismo, ou hábitos sexuais, ou fatores ainda desconhecidos (MEHANNA, 2016). A maioria de pacientes com carcinoma epidermóide apresentam doença localmente e / ou regionalmente avançada, com taxas de falhas loco-regionais ou distantes entre 30% e 65%(GLENNY AM, 2010).

1.2 TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

O tratamento do carcinoma epidermóide de boca geralmente é a cirurgia seguida de radioterapia, enquanto os cânceres de orofaringe, com maior probabilidade de serem avançados no momento do diagnóstico, são tratados com radioterapia ou quimiorradiação (MEHANNA H, 2016; SIEGEL RL, 2016).

A cirurgia para câncer de boca pode ser desfigurante e mutilante, e tanto a cirurgia quanto a radioterapia têm efeitos colaterais funcionais significativos, como, notadamente, a diminuição da capacidade de comer, beber e conversar. O desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos, novas combinações de agentes e mudanças no tempo relativo dos tratamentos cirúrgicos, de radioterapia e quimioterapia podem potencialmente trazer aumentos na sobrevida e na qualidade de vida desse grupo de pacientes. Em tumores menores, a quimioterapia pode ter um papel importante a desempenhar no controle / tratamento de metástases e pode ser tão eficaz quanto a radioterapia e cirurgia (MEHANNA, 2016). A quimioterapia prévia, neoadjuvante ou citorredutora é indicada para a redução de tumores locais e regionalmente avançados que, no momento, são irressecáveis ou não. Tem a finalidade de tornar os tumores ressecáveis ou de melhorar o prognóstico do paciente. A adjuvante ou profilática é indicada após o tratamento cirúrgico curativo, quando o paciente não apresenta qualquer evidência de neoplasia maligna detectável por exame físico e exames complementares (INCA, 2019).

A quimioterapia é a administração de drogas anticâncer ou citotóxicas. Esses medicamentos funcionam atacando células cancerígenas em rápida divisão, interrompendo o crescimento dessas células e destruindo-as. Os medicamentos utilizados na quimioterapia afetam o ciclo de vida das células cancerígenas, mais comumente danificando o ácido desoxirribonucleico (DNA) das células para que não possam mais se reproduzir (BOURHIS J, 2012). Como as drogas entram no sistema circulatório do corpo, seu efeito é sistêmico e, portanto, oferece maior aplicabilidade em estágios tumorais mais altos onde existe um risco maior de metástases para outras partes do corpo. Diferentes tipos de agentes quimioterápicos interrompem o ciclo de vida das células cancerígenas em diferentes estágios; combinando assim dois ou três agentes diferentes em um regime de quimioterapia, pode-se produzir um efeito maior e / ou mais duradouro no tumor do que um único agente quimioterápico. No entanto, além do aumento de benefícios, combinações quimioterápicas também podem estar associadas ao aumento da toxicidade, efeitos que podem ser exacerbados pelo uso simultâneo da radioterapia (BOURHIS J, 2012).

A quimioterapia realizada antes da cirurgia denomina-se neoadjuvante ou primária. Tem como objetivo reduzir a dimensão do tumor para torná-lo operável e/ou proporcionar a possibilidade de uma cirurgia conservadora. Tal tratamento torna

possível observar a resposta *in vivo* à quimioterapia utilizada (MEHANNA H, 2016; SIEGEL RL, 2016).

A resposta patológica completa do câncer oral à quimioterapia neoadjuvante é um preditor significativo de sobrevida global e sobrevida livre de doença e tem valor preditivo distinto de acordo com subtipos intrínsecos. Embora não haja consenso na literatura sobre o que considerar resposta patológica completa, podemos defini-la como a ausência de câncer (invasivo ou *in situ*) na boca, identificando achados morfológicos no tecido consistentes com regressão da neoplasia definindo um possível leito tumoral no anatomopatológico (DAMASCENA, 2018).

A cisplatina (cis-diaminodicloroplatina) foi o primeiro metal pesado utilizado como agente anti-neoplásico. É utilizado desde o início dos anos 70 para tratar vários tipos de tumores sólidos, incluindo pulmão, ovário, testículo, bexiga, cabeça e pescoço e endométrio. Os regimes de dosagem típicos variam de 50 a 100 mg / m² por via intravenosa a cada três a quatro semanas, geralmente por cerca de seis ciclos, com base na resposta clínica e na toxicidade. Os programas alternativos incluem 20 mg / m² diariamente por cinco dias, ou 20 mg / m² administrados semanalmente por cerca de seis semanas. Sabe-se que a cisplatina é tóxica para o sistema nervoso; exibe captação preferencial nos gânglios da raiz dorsal e produz uma neuropatia sensorial de fibra grande relacionada à dose (neuropatia). A neuropatia sensorial muitas vezes se torna evidente após uma dose cumulativa de cisplatina de pelo menos 300 mg / m², mas pacientes ocasionais, especialmente aqueles com fatores de risco, com neuropatia preexistente e aqueles que estão recebendo quimioterapia combinada, podem desenvolver sintomas após níveis mais baixos de doses cumulativas. A maioria das pessoas que completam um curso completo de quimioterapia com cisplatina desenvolvem uma neuropatia sensorial sintomática e clinicamente detectável. Sintomas, incluindo parestesias distais desagradáveis (formigamento nas extremidades) e dormência, podem aparecer logo em um mês após o início do tratamento. O Sintoma de Lhermitte (uma sensação semelhante a um choque elétrico ao dobrar o pescoço), provavelmente causado por degeneração da coluna posterior, também foi descrita. (ALBERS JW et al., 2014).

A quimioterapia (QT) age direta ou indiretamente na estrutura do DNA interferindo na sua duplicação. No entanto, não é seletiva às células tumorais, atingindo também os tecidos saudáveis da mucosa oral, sendo capaz de gerar efeitos

deletérios que podem causar diversas complicações dentre as quais destaca-se a MO (THOMSEN, VITETTA, 2018).

O padrão mais comum de regime quimioterapia – radioterapia (QT-RT) é uma combinação de fracionamento convencional RT (70 Gy por 7 semanas) mais altas doses concomitantes de cisplatina (100 mg / m² a cada 3 semanas), conforme recomendado no Diretrizes Nacional da Rede Global de Câncer (NCCN). Um regime alternativo de QT-RT também recomendado como categoria é a combinação de RT convencional com carboplatina e fluorouracil (UF). Finalmente, a combinação de cetuximab, um anticorpo monoclonal alvo do receptor do fator de crescimento epidérmico, com a RT foi estabelecido como um padrão de tratamento alternativo, conforme recomendado na NCCN (PIGNON JP, 2009). Várias tentativas de contestar a QT-RT concomitante, adicionando quimioterapia de indução, intensificando a RT e / ou usando tratamentos simultâneos alternativos falharam em demonstrar um benefício comparado ao regime QT-RT sozinhas (BOURHIS J, 2012; ANG KK, 2014).

No entanto, taxotere, fluoracil e cisplatina (TPF) de indução pode ser de interesse para diminuir a taxa de metástases à distância em pacientes com disseminação nodal avançada. De fato, isso foi restrito a pacientes com doença N2 / N3 e mostrou um significativo benefício do TPF de indução na diminuição de metástases distantes (BOURHIS J, 2012). Esse benefício especificamente em metástases distantes, para pacientes com N2 / N3 também foi relatado ao comparar TPF de indução com fluoracil e cisplatina (BOURHIS J, 2012).

É estabelecido que o tratamento combinado com quimio e radioterapia é a melhor alternativa para a laringectomia total quando se deseja a preservação de órgãos em pacientes com carcinoma espinocelular de laringe localmente avançado (SIEGEL RL et al, 2016; NCCN, 2017). Já para as neoplasias malignas de orofaringe estádios III e IV, descobriu-se que o tratamento concomitante com quimio e radioterapia, além de promover um melhor controle local da doença, contribui para aumentar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em relação à radioterapia exclusiva. Apesar de não haver estudos bem controlados comparando a combinação de quimio e radioterapia com o tratamento cirúrgico padrão para os tumores de orofaringe, o tratamento concomitante tem sido também considerado uma boa escolha para os pacientes aos quais se deseja a preservação de órgãos (COHEN EE et al, 2014).

Devido à maior toxicidade do tratamento concomitante com quimioterapia e radioterapia para o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, deve-se recomendá-lo apenas para os indivíduos com um bom desempenho clínico e que tenham, além de apoio familiar, condições psicológicas e sociais para lidar com as possíveis complicações. Caso o paciente não preencha esses critérios, mas deseje preservar a voz, deve-se oferecer o tratamento radioterápico exclusivo, visto que este, se comparado ao esquema seqüencial, oferece resultados semelhantes em relação à taxa de preservação de órgãos, porém, com menores efeitos colaterais (VAN HAGEN P et al., 2014).

Apesar da alta frequência de neuropatia entre as pessoas tratadas com cisplatina, relativamente poucas pessoas desenvolvem comprometimento funcional suficiente para interferir nas atividades da vida diária (AVD) (ALBERS JW et al, 2014). No entanto, a neurotoxicidade é um dos principais motivos pelos quais a cisplatina é descontinuada e a dose cumulativa limitada, reduzindo potencialmente sua eficácia quimioterápica. Numa tentativa de reduzir a toxicidade dos medicamentos de platina, surgiram compostos de platina inibidores de tumor de segunda e terceira geração, incluindo carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina e lobaplatina. A carboplatina carece da nefrotoxicidade da cisplatina, e a neurotoxicidade também é considerada consideravelmente menor do que a associada à cisplatina (ALBERS JW et al, 2014).

1.3 MUCOSITE ORAL

A Mucosite Oral (MO) envolve 75% dos pacientes tratados com radioterapia ou quimioterapia em altas doses. Dessa forma, quase todos os pacientes que recebem quimioterapia e doses cumulativas de radiação >30 grays, em região de cabeça e pescoço, provavelmente desenvolvem a MO. A MO grave pode ser a causa de hospitalização não planejada ou até levar a alterações no tratamento, incluindo interrupções na radiação ou redução da dose da quimioterapia, resultando em efeitos negativos no resultado do tratamento. O gerenciamento da mucosite oral requer uma abordagem holística, incluindo a cooperação com os dentistas, para fornecer aos pacientes um atendimento adequado (KUSIAK A, 2020; DEVY C 2021).

Existem diferenças significativas entre a mucosite oral induzida pela quimioterapia e a induzida por radioterapia de cabeça e no pescoço. Pacientes submetidos à quimioterapia começam a apresentar sintomas uma semana após o

tratamento e cura dentro de duas semanas. Ao contrário, a mucosite induzida por radiação requer mais tempo para evoluir e curar. Nesse caso, a ulceração geralmente aparece duas semanas após o início da radiação e desaparece cerca de três a quatro semanas após o final da série de radiação (KUSIAK et al., 2020).

A mucosite está principalmente associada à dor, o que diminui fortemente a qualidade de vida dos pacientes (DEVY C, 2021). Isso representa um efeito negativo no conforto físico, emocional e social dos pacientes. Os pacientes que sofrem de mucosite geralmente requerem hidratação, nutrição dos pais, controle da dor e hospitalização, enquanto pacientes sem sintomas de mucosite oral grave podem ser tratados em ambulatório. A mucosa ulcerada também é propensa a infecções secundárias, que podem evoluir para infecções sistêmicas, esse é outro motivo para maior hospitalização de pacientes com mucosite oral. Estes podem levar a um aumento de custos do atendimento de suporte a pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia (KUSIAK et al., 2020).

As complicações bucais oriundas de tratamentos oncológicos são comumente encontradas e podem ocorrer no período durante ou após findado o tratamento. Dentre elas, podemos ter sintomas de dor; dificuldade no ato da mastigação, deglutição e fonação; nutrição deficiente e risco de infecções sistêmicas. Essas complicações podem acarretar um prognóstico desfavorável para a doença. A qualidade de vida dos indivíduos acometidos por câncer mostra-se prejudicada quando tivermos essas alterações desfavoráveis em âmbito oral (SPEZZIA S, 2015). A mucosite oral (MO) é uma condição inflamatória da mucosa que se apresenta com eritema, ulceração, hemorragia, edema. É uma das principais complicações dos pacientes em terapia oncológica, com várias limitações nutricionais e capacidade de causar infecções secundárias e febre. Frequentemente, devido à sua morbidade, o tratamento antineoplásico deve ser alterado ou suspenso, interferindo no controle do tumor e na sobrevida do paciente (ANSCHAU F et al, 2019).

A incidência de MO varia de acordo com o tipo de câncer e o tipo de terapia do câncer. Com o uso de quimioterápicos, a mucosite é observada em 5 a 15% dos casos, mas essa incidência pode ser muito maior com alguns medicamentos como daunorrubicina e etoposídeo (incidência de 26%), citarabina (incidência de 37,5%) e ciclofosfamida, regime de doxorubicina, vincristina e prednisona (incidência acima de 40%). Os regimes de quimioterapia geralmente parecem induzir lesões da mucosa

oral por um período curto e agudo, geralmente 4 a 7 dias após o início do tratamento, com um pico de incidência em 2 semanas (ANSCHAU F et al, 2019).

A mucosite oral é uma patologia difícil de se controlar, não existindo, atualmente, um entendimento a respeito de um protocolo de tratamento, podendo-se afirmar que os existentes ainda possuem insucessos. As sequelas provocadas pela mucosite oral no tratamento antineoplásico são importantes, pois podem provocar, até mesmo, a sua interrupção (SOARES et al 2018).

A escala mais utilizada para medir a mucosite bucal é aquela preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que classifica a mucosite em quatro graus. O grau 0 é aquele no qual não existem sinais ou sintomas.

No grau 1, a mucosa acha-se eritematosa e dolorida. O grau 2 é caracterizado por úlceras e o paciente alimenta-se normalmente. No grau 3, o paciente apresenta úlceras e só consegue ingerir líquidos. No grau 4, o paciente não consegue se alimentar.

2 PROBLEMATIZAÇÃO

Apesar dos inúmeros avanços no conhecimento científico do câncer de boca até o momento, muito ainda continua sendo estudado. O câncer de boca acomete cerca de 275.000 pessoas no mundo anualmente, sendo mais de 14.100 casos no Brasil, em 90% dos casos é diagnosticado como carcinoma de células escamosas (CEC). A taxa de mortalidade permanece praticamente a mesma de décadas passadas. Suas características clínicas são bastante conhecidas, mas apesar disso o número de pacientes diagnosticados tardiamente permanece alto. A biologia celular avançou muito, porém, ainda carece de um marcador eficiente. A biópsia permanece como o padrão ouro do diagnóstico, apesar das pesquisas realizadas com outras técnicas. O tratamento odontológico de pacientes portadores de neoplasias malignas será cada vez mais comum nos consultórios e o Cirurgião-Dentista deverá estar preparado para diagnosticar e lidar com essas situações.

O tratamento do câncer de boca pode envolver as modalidades que foram mencionadas acima. O tamanho e o local do tumor, estágio, estado de saúde geral do paciente, são fatores que devem ser considerados para a definição do tratamento. Importante comentar que a definição do tratamento é realizada por médicos cirurgiões de cabeça e pescoço, radioterapeutas e oncologistas clínicos.

O Cirurgião-Dentista participa do diagnóstico, sendo o profissional mais indicado para a identificação do câncer de boca, e tem papel fundamental no controle dos efeitos colaterais do tratamento oncológico. Estes efeitos podem comprometer de forma importante o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

A distribuição dos fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de doenças crônicas na população é a chave para que os países possam planejar a promoção de saúde e programas de prevenção primária. Os objetivos deste conhecimento são o auxílio aos governantes e profissionais da saúde na formulação de programas para prevenção de doenças e quantificar o progresso, o impacto e a eficácia dos esforços feitos para controlar as doenças que já afetam a população

Além do diagnóstico tardio, o paciente com câncer bucal ainda sofre uma defasagem de tempo entre o diagnóstico e o início de tratamento, estimando-se esse período em torno de 84 dias (SOARES et al 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os protocolos de tratamentos antineoplásicos em carcinomas de cabeça e pescoço (cavidade oral) na regressão tumoral e graus de mucosite.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Avaliar a correlação do tratamento com mucosite.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo.

Após aprovação no Comitê de ética e pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco sob número de CAAE 40938420.7.0000.5205, o estudo foi realizado através de preenchimento de ficha clínica com avaliação tumoral durante tratamentos anti-neoplásicos e graus de mucosite oral.

Foram revisados prontuários médicos dos pacientes com câncer de cavidade oral e sob tratamento anti-neoplásico, atendidos no Hospital de Câncer de Pernambuco na cidade do Recife no Estado de Pernambuco no período de fevereiro de 2021 a julho de 2021.

Os prontuários foram revisados e os dados coletados no início do tratamento com radioterapia/quimioterapia, considerada a semana controle, e ao final da última semana de tratamento ou morte, levando em consideração que os principais efeitos colaterais da radioterapia/quimioterapia surgem entre a 1ª e 3ª semana de tratamento (ANSCHAU F et al, 2019).

Neste trabalho foi realizado um estudo incluindo a revisão de prontuários médicos, visando a coleta de informações clínicas sobre os pacientes afetados pelo carcinoma de células escamosas, além de informações sobre o Estadiamento Clínico (Sistema TNM), prognóstico, sobrevida e tratamento realizado. Os dados foram coletados através de ficha específica (Apêndice I) e os resultados obtidos foram submetidos às análises estatísticas.

Nessa etapa do trabalho foram coletadas, através dos prontuários, informações sobre o estadiamento tumoral desde o início de tratamento até o final do tratamento antineoplásico, que dura em média 6 a 8 semanas.

Na segunda etapa foi realizada a observação clínica da mucosite oral mediante identificação do problema. Para isso, foram coletados dados sobre a doença através dos prontuários. Foram revisados os prontuários de pacientes oncológicos que estiveram sob terapia antineoplásica no Hospital de Câncer de Pernambuco. Os dados foram coletados através dos prontuários e compilados para uma ficha específica com escala validada internacionalmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo em seguida quantificados (Apêndice II).

4.1 PRIMEIRA ETAPA – CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram levantados, através dos prontuários, os seguintes dados: sexo do paciente, faixa etária, estado civil, ocupação, escolaridade, tabagismo, alcoolismo, tipo de alimentação. Além disso, dados relativos a doença e tratamento: localização anatômica primária da lesão, estadiamento do tumor, data do diagnóstico inicial, data do último seguimento ou óbito, sítio (s) metastático (s), avaliação odontológica antes do tratamento, passado cirúrgico, comorbidades, tratamento oncológico prévio, tratamento cirúrgico, estado da doença até o último seguimento no hospital, e origem do encaminhamento do paciente ao tratamento. Os dados coletados foram preenchidos em ficha clínica específica (Apêndice I).

Os prontuários foram solicitados semanalmente ao Serviço de Arquivos Médicos e Estatística (SAME) da instituição onde foi realizado o estudo, conforme protocolo institucional para obtenção dos dados dos pacientes incluídos no estudo e preenchimento do instrumento.

Nesta etapa foi feita a complementação dos dados do prontuário do paciente, com os tipos de tratamentos antineoplásicos utilizados no regime de tratamento e o tempo de involução tumoral. Dessa forma, nesta primeira etapa foram coletados os dados dos pacientes segundo o grau de estadiamento através dos prontuários e os mesmos foram compilados para uma ficha específica (Apêndice I) e depois passados para um banco de dados no programa Excel. Em seguida foram analisados e tratados estatisticamente.

4.2 SEGUNDA ETAPA - AVALIAÇÃO DOS GRAUS DE MUCOSITE ORAL

A avaliação clínica da mucosa oral foi avaliada em intervalos semanais a partir da primeira semana de terapia antineoplásica seguindo-se até o término do tratamento ou morte. Para isso, foi utilizada uma ficha de avaliação clínica (Apêndice II).

Para avaliação da mucosite oral foi utilizada a escala de toxicidade oral da Organização Mundial de Saúde (OMS) que categoriza a mucosite oral como ausente (grau 0 – mucosa e tecido gengival úmidos e róseos); grau 1 (descoloração, aspecto esbranquiçado, possibilitando dieta normal); grau 2 (eritema, possibilitando dieta normal); grau 3 (pseudomembrana, requerendo dieta líquida); e grau 4 (ulceração profunda, com impossibilidade de ingesta oral – suporte nutricional) (SPEZZIA S, 2015).

4.3 DESENHO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo onde foi feita a análise do padrão de resposta tumoral durante tratamento antineoplásico e graus de mucosite oral. Para isso, foi feita a análise dos prontuários que incluiu levantamento de dados epidemiológicos gerais (idade, sexo, hábitos) e a classificação das lesões bucais conforme sua aparência clínica (extensão, comprometimento de linfonodos, metástases e recidivas).

4.4 CÁLCULO AMOSTRAL

Para a determinação do tamanho da amostra, foi utilizada a equação de cálculo de amostra para estudo de proporção em população finita, dada por:

$$n = \frac{z^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{d^2 \cdot (N - 1) + z^2 \cdot p \cdot q}$$

Em que,

z = quantil da normal padrão (1,96, quando considerado um coeficiente de confiança de 95%);

p = prevalência esperada de pacientes que apresentam aumento do grau de mucosite ($p = 0,75$);

q = prevalência esperada de pacientes que apresentam redução do grau de mucosite ($q = 1 - p = 1 - 0,75 = 0,25$);

d = erro amostral ($d = 0,05$);

N = Número esperado de pacientes atendidos no serviço ($N = 100$).

Considerando o nível de significância de 95%, a margem de erro na estimativa de 5%, a prevalência esperada de 75% para o número de pacientes que apresentam um aumento do grau de mucosite e número total de 100 pacientes atendidos no serviço, de acordo com informações coletadas no hospital, temos que o número necessário de elementos para composição da amostra do estudo foi de 75 observações. A coleta foi de forma intencional e composta por todos os prontuários de pacientes atendidos no serviço, e que satisfizeram aos critérios de inclusão desta pesquisa.

VARIÁVEL QUALITATIVA	
POPULAÇÃO FINITA	
Quantil da normal para confiança de $(1 - \alpha)\%$ (Z) =====>	1,96
Prevalência esperada de sucesso (p) =====>	0,75
Prevalência esperada de fracasso (q) =====>	0,25
Margem de erro da estimativa (d) =====>	0,05
Tamanho da população (N) =====>	100
Tamanho da amostra (n)	74,43

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão

- Maiores de 18 anos;
- Pacientes com carcinoma de células escamosas de boca submetidos a terapia anti-neoplásica.

Critérios de exclusão

- Pacientes com trismo acentuado impossibilitando a realização de inspeção adequada da cavidade oral e orofaringe;
- Pacientes com diagnóstico de outro tumor maligno sincrônico (segundo primário) ou que tenham recebido tratamento prévio para a doença de base.

4.6 SELEÇÃO DOS PRONTUÁRIOS

Os dados secundários foram obtidos através de amostra intencional dos prontuários de pacientes com carcinoma epidermóide de boca atendidos no Setor de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Pernambuco.

Assim, nesta pesquisa foram selecionadas as opções mais frequentes de tratamento de acordo com cada tipo e estágio do câncer de boca segundo a classificação do Ministério da Saúde, 2015.

4.7 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

As variáveis clínicas relativas à doença oncológica e tratamento anti-neoplásico constantes no instrumento foram: localização da neoplasia primária, estadiamento clínico, data do diagnóstico inicial, data do último seguimento ou óbito, sítios metastáticos, avaliação odontológica antes do tratamento, passado cirúrgico, comorbidades, tratamento oncológico prévio, tipo de quimioterápico, outros medicamentos em uso, tratamento cirúrgico, tratamento radioterápico e dosagens.

Para o estado clínico da cavidade oral foram utilizadas variáveis relativas aos sinais e sintomas, tais como: disgeusia, dor, sangramento, placas esbranquiçadas, excesso de salivação, xerostomia, dificuldade para deglutir e falar, hiperemia, aftas, feridas, dormência, descamação da mucosa, edema, intolerâncias ao sabor ou temperatura. Os sintomas foram avaliados desde o início de tratamento anti-neoplásico e categorizados por meio da aplicação da escala de graduação da mucosite oral da OMS (ARAÚJO SNM et al., 2015).

Para este estudo, foi estratificada a gravidade da mucosite em dois estágios, leve e grave. Sendo considerado no estágio leve os graus 0, I e II, nos quais, mesmo com erosão do epitélio da mucosa, o paciente ainda manteve sua dieta de rotina. No estágio grave, que engloba os graus III e IV, o paciente precisa requerer intervenção na dieta ou quando não estiver apto para se alimentar, tendo como base o trabalho de ARAÚJO SNM et al., 2015.

4.8 ANÁLISE DE DADOS (APÊNDICES A E B)

Para análise dos dados foi construído um banco na planilha eletrônica Microsoft Excel a qual foi exportada para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Para avaliar o perfil pessoal, de hábitos de vida, acerca do tratamento, avaliação clínica e do grau da mucosite, foram calculadas as frequências percentuais e construídas as distribuições de frequência. Para comparação dos percentuais encontrados foi aplicado o teste Qui-quadrado para comparação de proporção e, nos

casos em que as suposições do teste foram violadas, aplicou-se o teste Exato de Fisher. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os procedimentos metodológicos do estudo atenderam as normas éticas de acordo com a resolução no 466/12 – CNS (Conselho Nacional de Saúde), sobre pesquisa científica desenvolvida em seres humanos. Para tal, esse projeto foi submetido a aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital de Cancer de Pernambuco.

Riscos: a pesquisa não ofereceu nenhum risco direto ao paciente, pois, dados e informações pessoais foram mantidos em sigilo garantindo o direito à privacidade e ao anonimato dos pacientes, além do não vazamento de dados críticos.

Benefícios: Com o referido trabalho pudemos colaborar para mais um indicador prognóstico (localização) que forneça informações adicionais a respeito do Câncer de Boca e, os tumores que mostraram regressão favorável mediante os tratamentos antineoplásicos, estimularam o paciente a continuar o tratamento. Além do mais, o diagnóstico precoce dos graus de mucosite oral pode contribuir para o estabelecimento de medidas terapêuticas adequadas que poderão minimizar a interrupção do tratamento em decorrência da mucosite oral. Ainda, ajudará a conhecer melhor o prognóstico dos tratamentos propostos.

6 ANÁLISE E PROCESSAMENTO DE DADOS

6.1 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram inicialmente lançados no programa Epi Info versão 3.5.1 e submetidos à dupla digitação para avaliação da consistência dos dados. Os dados coletados foram tabulados e submetidos à análise com o auxílio do software Statistical Package for the Social Science (SPSS) - versão 20.0. A análise dos dados foi realizada em duas etapas: análise descritiva e cálculo da prevalência. (PORTO, 2016)

6.2 ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS

Inicialmente foi realizada a descrição das características dos pacientes e das variáveis mediante tabelas contendo distribuição de frequências absoluta e relativa, médias e desvio padrão, para caracterizar a população de pacientes oncológicos adultos em tratamento anti-neoplásico em estudo (PORTO, 2016).

5 RESULTADOS

Na tabela 1 tem-se a distribuição do perfil pessoal, distribuição dos hábitos de vida, distribuição dos dados relativos a doença, do tratamento cirurgico e do desfecho dos pacientes avaliados. Acerca dos fatores do perfil pessoal verificou-se que a maioria dos pacientes foi do sexo masculino (72,0%), com idade de 60 anos ou mais (54,7%), casado e sem escolaridade (41,7%). Ao verificar a distribuição do desfecho do estudo entre as categorias das variáveis de características pessoais dos pacientes, verificou-se que houve maior prevalência da continuidade da lesão no grupo do sexo masculino (74,1%), com idade de 21 a 49 anos (83,3%), casado (80,4%) e com nível superior (100,0%). Mesmo sendo encontrada maior prevalência da lesão no grupo de pacientes com o perfil descrito, o teste de independência foi significativo em nenhum dos fatores avaliados (p-valor maior que 0,05), indicando que as características pessoais não foram fatores determinantes para a continuidade da lesão.

Para os fatores relacionados aos hábitos de vida, verificou-se que a maioria dos pacientes não foi tabagista (90,3%), mas já fizeram uso de cigarro (85,3%), abstinentes (43,1%) e com alimentação por via oral (66,7%). Ainda, observou-se que a prevalência de lesão pós tratamento foi maior no grupo de pacientes não tabagistas (73,8%) ou ex-tabagistas (77,6%), que fizeram uso de etílicos de forma ocasional (89,5%), e com alimentação por via oral (82,6%). Além de ser encontrada maior prevalência de lesão no grupo de pacientes com os hábitos descritos, o teste de independência foi significativo apenas para o consumo de etílicos (p-valor = 0,029) e a forma de alimentação (p-valor = 0,020), indicando que o consumo de álcool e a forma de alimentação influenciaram na continuidade da lesão.

Com relação aos dados relativos a doença e o tratamento cirúrgico, verificou-se que a maioria dos pacientes possuiu estadiamento clínico IV (62,5%), fez avaliação odontológica (100,0%), não apresentava passado cirúrgico (97,3%), não tinha comorbidade (82,2%), não fez tratamento oncológico prévio (92,3%), não fez tratamento cirúrgico (56,9%) e foi submetido ao tratamento com a radioterapia somado à quimioterapia (50,7%). Ainda, observou-se que o desfecho de lesão foi mais prevalente no grupo de pacientes que apresentaram estadiamento I (100,0%), sem passado cirúrgico (73,2%), sem comorbidades (73,3%), com tratamento oncológico prévio (80,0%), sem tratamento cirúrgico (80,5%) e que foram submetidos ao

tratamento de radioterapia exclusiva (78,4%). Mesmo sendo encontrada maior prevalência do desfecho com lesão no grupo de pacientes com o perfil descrito, o teste de independência não foi significativo para os fatores avaliados (p-valor maior ou igual a 0,05), indicando que a condição clínica do paciente e o tratamento não são fatores determinantes para alteração do desfecho.

Tabela 1. Distribuição do perfil pessoal, dos hábitos de vida, dos dados relativos a doença, o tratamento cirúrgico e o desfecho dos pacientes avaliados.

Fator avaliado	n	%	Desfecho		p-valor
			Com lesão (Sem alta)	Sem lesão (Alta)	
Sexo					
Feminino	21	28,0	15(71,4%)	6(28,6%)	0,816 ¹
Masculino	54	72,0	40(74,1%)	14(25,9%)	
Idade					
21 a 49 anos	12	16,0	10(83,3%)	2(16,7%)	0,684 ¹
50 a 59 anos	22	29,3	16(72,7%)	6(27,3%)	
60 ou mais anos	41	54,7	29(70,7%)	12(29,3%)	
Estado civil*					
Solteiro	6	11,5	4(66,7%)	2(33,3%)	0,595 ²
Casado	46	88,5	37(80,4%)	9(19,6%)	
Escolaridade*					
Nenhum nível de ensino	30	41,7	23(76,7%)	7(23,3%)	0,332 ²
Ensino fundamental	25	34,7	20(80,0%)	5(20,0%)	
Ensino médio	16	22,2	9(56,3%)	7(43,7%)	
Ensino superior	1	1,4	1(100,0%)	0(0,0%)	
Tabagismo					
Sim	7	9,7	5(71,4%)	2(28,6%)	1,000 ²
Não	65	90,3	48(73,8%)	17(26,2%)	
Número de cigarros					
31 ou mais	1	100,0	1(100,0%)	0(0,0%)	-
Ex-tabagista					
Sim	58	85,3	45(77,6%)	13(22,4%)	0,115 ²
Não	10	14,7	5(50,0%)	5(50,0%)	
Consumo de etílicos					
Abstinente- menos de uma vez /ano ou nunca ingere	31	43,1	18(58,1%)	13(41,9%)	0,029 ¹
Ocasional – 1 a 3 vezes/mês	19	26,4	17(89,5%)	2(10,5%)	
Frequente – 1 a 4 vezes/semana	22	30,6	18(81,8%)	4(18,2%)	
Alimentação					
Via oral	46	66,7	38(82,6%)	8(17,4%)	0,020 ¹
SNE	23	33,3	13(56,5%)	10(43,5%)	
Estadiamento clínico					
I	3	4,2	3(100,0%)	0(0,0%)	0,050 ²
II	8	11,1	7(87,5%)	1(12,5%)	
III	16	22,2	7(43,7%)	9(56,3%)	

IV	45	62,5	35(77,8%)	10(22,2%)	
Avaliação Odontológica antes do TTT					
Sim	68	100,0%	49(72,1%)	19(27,9%)	-
Passado Cirúrgico					
Sim	2	2,7	1(50,0%)	1(50,0%)	0,476 ²
Não	71	97,3	52(73,2%)	19(26,8%)	
Comorbidades					
Sim	13	17,8	9(69,2%)	4(30,8%)	0,742 ²
Não	60	82,2	44(73,3%)	16(26,7%)	
Tratamento oncológico prévio					
Sim	5	7,7	4(80,0%)	1(20,0%)	1,000 ²
Não	60	92,3	43(71,7%)	17(28,3%)	
TTT Cirúrgico					
Sim	31	43,1	19(61,3%)	12(38,7%)	0,072 ¹
Não	41	56,9	33(80,5%)	8(19,5%)	
Tratamento realizado					
Radioterapia exclusiva	37	49,3	29(78,4%)	8(21,6%)	0,330 ¹
Radioterapia + Quimioterapia	38	50,7	26(68,4%)	12(31,6%)	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência.

²p-valor do teste Exato de Fisher.

*O número de observações não coincide com o total da amostra pois alguns pacientes não apresentavam informação no prontuário.

Na tabela 2 há a prevalência das neoplasias primárias e do desfecho dos pacientes avaliados. Verifica-se que os locais mais frequentes onde houve a neoplasia primária foram: língua (74,7%), base de língua (46,7%), palato mole (26,7%), assoalho (12,0%) e mandíbula (10,7%). A localização nos lábios mostrou maior chance de cura (60%). Para as demais neoplasias primárias a prevalência foi menor que 10%. Ao verificar se alguma dessas neoplasias primárias influenciou no desfecho dos pacientes, observou-se que o teste foi significativo em nenhuma das neoplasias avaliadas (p-valor foi maior que 0,050), indicando que o local primário da doença não é fator determinante para a desfecho do câncer.

Tabela 2. Prevalência das Neoplasias primárias e do desfecho dos pacientes avaliados.

Neoplasia primária Avaliadas	n = 75	Prevalência	Desfecho		p-valor
			Com lesão	Sem lesão	
Assoalho	9	12,0	6(66,7%)	3(33,3%)	0,693 ²
Língua	56	74,7	41(73,2%)	15(26,8%)	0,968 ¹
Base de língua	35	46,7	26(74,3%)	9(25,7%)	0,861 ¹
Palato mole	20	26,7	13(65,0%)	7(35,0%)	0,325 ¹
Palato duro	4	5,3	2(50,0%)	2(50,0%)	0,288 ²
Borda da língua	2	2,7	2(100,0%)	0(0,0%)	-

Trígono retromolar	3	4,0	3(100,0%)	0(0,0%)	-
Lábios	5	6,7	2(40,0%)	3(60,0%)	0,114 ²
Rebordo alveolar	2	2,7	1(50,0%)	1(50,0%)	0,465 ²
Mucosa jugal	1	1,3	1(100,0%)	0(0,0%)	-
Gengiva superior	4	5,3	4(100,0%)	0(0,0%)	-
Gengiva inferior	4	5,3	3(75,0%)	1(25,0%)	1,000 ²
Mandíbula	8	10,7	6(75,0%)	2(25,0%)	1,000 ²
Maxila	1	1,3	1(100,0%)	0(0,0%)	-

¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência.

²p-valor do teste Exato de Fisher.

- não foi possível aplicar os testes, pois, não houve observação em um dos desfechos.

Na tabela 3 temos a prevalência das neoplasias primárias e do desfecho dos pacientes avaliados segundo o tipo de tratamento. Verifica-se que o estágio IV apareceu com maior prevalência em todas as neoplasias primárias avaliadas, exceto na maxila em que houve casos apenas de estágio II (100,0%). Ainda, observou-se maior prevalência de desfecho negativo (sem cura) nos casos de estágio IV para os pacientes que fizeram radioterapia nas neoplasias primárias de assoalho, língua e lábios. Para o grupo que fez radioterapia associada a quimioterapia, houve maior prevalência de desfecho negativo (sem cura) nos casos de estágio IV nas neoplasias primárias de base da língua, palato mole e mandíbula. Nas demais neoplasias primárias houve prevalência semelhante do desfecho negativo (sem cura) nos casos de estágio IV.

Tabela 3. Prevalência das Neoplasias primárias e do desfecho dos pacientes avaliados, segundo o tipo de tratamento.

Neoplasia primária Avaliadas	Estadiamento	n	%	Radioterapia Exclusiva		Radioterapia + Quimioterapia	
				Desfecho		Desfecho	
				Lesão residual	Sem lesão	Lesão residual	Sem lesão
Assoalho	Estádio III	1	12,5	-	-	1(100,0%)	0(0,0%)
	Estádio IV	7	87,5	3(100,0%)	-	1(25,0%)	3(75,0%)
Língua	Estádio I	3	5,6	3(100,0%)	0(0,0%)	-	-
	Estádio II	6	11,0	3(75,0%)	1(25,0%)	2(100,0%)	0(0,0%)
	Estádio III	13	24,1	3(60,0%)	2(40,0%)	3(37,5%)	5(62,5%)
	Estádio IV	32	59,3	13(81,3%)	3(18,7%)	12(75,0%)	4(25,0%)
Base de língua	Estádio I	2	6,1	2(100,0%)	0(0,0%)	-	-
	Estádio II	4	12,1	1(100,0%)	0(0,0%)	3(100,0%)	0(0,0%)
	Estádio III	9	27,3	3(100,0%)	0(0,0%)	1(16,7%)	5(83,3%)
	Estádio IV	18	54,5	6(75,0%)	2(25,0%)	8(80,0%)	2(20,0%)
Palato mole	Estádio I	1	5,3	1(100,0%)	0(0,0%)	-	-
	Estádio II	3	15,8	1(50,0%)	1(50,0%)	1(100,0%)	0(0,0%)
	Estádio III	4	21,1	0(0,0%)	1(100,0%)	1(33,3%)	2(66,7%)
	Estádio IV	11	57,9	2(50,0%)	2(50,0%)	6(85,7%)	1(14,3%)

Palato duro	Estádio II	1	25,0	-	-	1(100,0%)	0(0,0%)
	Estádio III	1	25,0	-	-	0(0,0%)	1(100,0%)
	Estádio IV	2	50,0	-	-	1(50,0%)	1(50,0%)
Borda da língua	Estádio III	1	50,0	-	-	1(100,0%)	0(0,0%)
	Estádio IV	1	50,0	-	-	1(100,0%)	0(0,0%)
Trígono retromolar	Estádio II	1	33,3	-	-	1(100,0%)	0(0,0%)
	Estádio IV	2	66,7	1(100,0%)	0(0%)	1(100,0%)	0(0,0%)
Lábios	Estádio II	1	20,0	-	-	1(100,0%)	0(0,0%)
	Estádio III	1	20,0	-	-	0(0,0%)	1(100,0%)
	Estádio IV	3	60,0	1(50,0%)	1(50,0%)	0(0,0%)	1(100,0%)
Rebordo alveolar	Estádio III	1	50,0	1(100,0%)	0(0,0%)	-	-
	Estádio IV	1	50,0	-	-	0(0,0%)	1(100,0%)
Mucosa jugal	Estádio IV	1	100,0	-	-	1(100,0%)	0(0,0%)
Gengiva superior	Estádio II	1	25,0	-	-	1(100,0%)	0(0,0%)
	Estádio IV	3	75,0	1(100,0%)	0(0,0%)	2(100,0%)	0(0,0%)
Gengiva inferior	Estádio III	1	33,3	0(0,0%)	1(100,0%)	-	-
	Estádio IV	2	66,7	-	-	2(100,0%)	0(0,0%)
Mandíbula	Estádio IV	7	100,0	1(50,0%)	1(50,0%)	4(80,0%)	1(20,0%)
Maxila	Estádio II	1	100,0	1(100,0%)	0(0,0%)	-	-

Na tabela 4 temos a avaliação clínica da cavidade oral, segundo o grupo de tratamento. Verificou-se que a maioria dos pacientes do grupo de radioterapia exclusiva não apresentou alteração dos parâmetros clínicos (48,6%) e nem do prejuízo funcional (45,9%). Já o grupo de pacientes que fizeram a radioterapia associada com a quimioterapia apresentaram maior prevalência de úlceras (23,7%), nos parâmetros clínicos, e a não ingerência de sólidos nos prejuízos funcionais. Ao comparar as prevalências dos parâmetros clínicos e de prejuízo funcional entre os dois grupos de tratamento, houve diferença significativa apenas da prevalência de não aparecimento de alteração clínica (p -valor = 0,001) e dos sintomas funcionais (p -valor = 0,002), indicando que esses sintomas e o prejuízo funcional foram relevantemente menores no grupo de pacientes que realizaram a radioterapia exclusiva.

Tabela 4. Avaliação clínica da cavidade oral, segundo o grupo de tratamento.

Domínio Avaliado	Aspecto avaliado	Radioterapia exclusiva (n = 37)		Radioterapia + Quimioterapia (n=38)		p-valor
		N	Prevalência	n	Prevalência	
	Nenhuma alteração	18	48,6	5	13,2	0,001
Parâmetros Clínicos	Aspectos esbranquiçados	0	0,0	1	2,6	-
	Eritema	5	13,5	4	10,5	0,966
	Camada branca	1	2,7	3	7,9	0,627

	Úlcera	9	24,3	9	23,7	0,948
Prejuízo funcional	Nenhum sintoma	17	45,9	5	13,2	0,002
	Pouco dolorido	6	16,2	5	13,2	0,708
	Dor leve ingere sólidos	0	0,0	0	0,0	-
	Não ingere sólidos	7	18,9	6	15,8	0,720
	Suporte nutricional	1	2,7	2	5,3	0,981

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção.

Na tabela 5 temos a distribuição do grau da mucosite segundo a semana de avaliação e grupo de tratamento. Verificou-se que nas primeiras quatro semanas de tratamento exclusivo com radioterapia houve maior predominância de mucosite grau 0: 81,1%; 67,6%; 45,9% e 43,2%, respectivamente. A partir da quinta semana de tratamento até a finalização ocorrida na oitava semana, houve maior prevalência de mucosite grau II: 45,9%; 43,2%; 40,5% e 43,2, respectivamente.

No grupo de pacientes tratados com radioterapia associada com quimioterapia, houve maior prevalência de mucosite grau 0 nas semanas: 1^a (81,6%); 2^a (65,8%), 3^a (55,3%) e 5^a (36,8%). Para as demais semanas de tratamento (4^o, 6^o, 7^o e 8^o) o grau mais prevalente da mucosite foi o grau II: 47,4%; 31,6%; 31,6% e 28,9%, respectivamente.

Tabela 5 Distribuição do grau da mucosite segundo a semana de avaliação e grupo de tratamento.

Grau avaliado	Semana avaliada - grupo Radioterapia							
	1	2	3	4	5	6	7	8
G0	30 (81,1%)	25 (67,6%)	17 (45,9%)	16 (43,2%)	9 (24,3%)	9 (24,3%)	10 (27,0%)	10 (27,0%)
G1	-	3 (8,1%)	3 (8,1%)	3 (8,1%)	5 (13,5%)	6 (16,2%)	7 (18,9%)	7 (18,9%)
G2	7 (18,9%)	9 (24,3%)	13 (35,1%)	12 (32,4%)	17 (45,9%)	16 (43,2%)	15 (40,5%)	16 (43,2%)
G3	-	-	4 (10,8%)	6 (16,2%)	5 (13,5%)	5 (13,5%)	4 (10,8%)	3 (8,1%)
G4	-	-	-	-	1 (2,7%)	1 (2,7%)	1 (2,7%)	1 (2,7%)
G5	-	-	-	-	-	-	-	-
Grau avaliado	Semana avaliada - grupo Radioterapia + Quimioterapia							
	1	2	3	4	5	6	7	8
G0	31 (81,6%)	25 (65,8%)	21 (55,3%)	13 (34,2%)	14 (36,8%)	11 (28,9%)	9 (23,7%)	10 (26,3%)
G1	3 (7,9%)	2 (5,3%)	1 (2,6%)	4 (10,5%)	5 (13,2%)	7 (18,4%)	7 (18,4%)	7 (18,4%)
G2	4 (10,5%)	11 (28,9%)	12 (31,6%)	18 (47,4%)	13 (34,2%)	12 (31,6%)	12 (31,6%)	11 (28,9%)
G3	-	-	4	1	5	6	9	7

			(10,5%)	(2,6%)	(13,2%)	(15,8%)	(23,7%)	(18,4%)
G4	-	-	-	2 (5,3%)	1 (2,6%)	2 (5,3%)	1 (2,6%)	3 (7,9%)
p-valor ¹	0,160	0,867	0,757	0,123	0,827	0,894	0,697	0,498

¹p-valor do teste Exato de Fisher.

Na tabela 6 temos a distribuição do grau da mucosite e da alta hospitalar segundo o tratamento realizado. Verifica-se que no grupo de pacientes submetidos à radioterapia associada com a quimioterapia a maioria apresentou Grau 2 para a mucosite (48,6%), seguido do grupo de pacientes que apresentaram Grau 3 para a mucosite (28,9%). Ainda, a maioria dos pacientes deste grupo de tratamento não recebeu alta hospitalar (68,4%). O teste de homogeneidade não foi significativo para os fatores avaliados (p-valor = 0,533 e 0,330, respectivamente).

Tabela 6. Distribuição do grau da mucosite e da alta hospitalar segundo o tratamento realizado.

Fator avaliado			Tratamento realizado		p-valor
			Radioterapia	Radioterapia+ Quimioterapia	
Maior Grau da mucosite					
Grau 0			4(10,8%)	3(7,9%)	0,533 ²
Grau 1			6(16,2%)	7(18,4%)	
Grau 2			13(34,2%)	18(48,6%)	
Grau 3			8(21,6%)	11(28,9%)	
Grau 4			1(2,7%)	4(10,5%)	
Alta hospitalar					
Não			29(78,4%)	26(68,4%)	0,330 ¹
Sim			8(21,6%)	12(31,6%)	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para homogeneidade

²p-valor do teste Exato de Fisher.

6 DISCUSSÃO

O câncer oral é uma doença em que a sobrevida do paciente está associada ao tempo de diagnóstico e estágio da doença estágio (Damascena, 2018). No presente trabalho 62,5% dos pacientes foram diagnosticados nos estágios mais avançados da lesão (estadiamento IV). Além disso, fatores como o alcoolismo estiveram significativamente associados a um pior prognóstico.

No presente estudo, as lesões orais apresentaram predileção pelo gênero masculino, em concordância com os achados encontrados por diversos autores (Chen et al., 2010; Chen et al., 2011; Kamstra et al., 2019; Grimm et al., 2011; Hsieh et al., 2011). Além disso, as lesões foram mais prevalentes em indivíduos com média de idade de 60 anos em semelhança com Grimm et al., 2011 e Oksuz et al., 2011.

Quanto ao diagnóstico, a literatura mostrou que, na maioria dos pacientes com CEC de boca, as lesões são tratadas nos estágios avançados, possivelmente devido ao fato de que essas lesões são assintomáticas e aparentemente inofensivas nos estágios iniciais, não sendo validadas pelos indivíduos ou profissionais da área (Carter et al., 2007; Santos et al., 2009). O presente trabalho mostrou concordância com a literatura quando se trata da descoberta tardia da lesão maligna, o que sugere que o acesso e a qualidade dos cuidados com a saúde estão deficientes. Carter et al., 2007, atentaram para o fato de que a detecção precoce do câncer oral poderá contribuir para uma menor morbidade de pacientes oncológicos, os quais dariam, assim, início ao tratamento radioterápico com o grau de estadiamento menos elevado, aumentando, portanto, as chances de um tratamento mais eficaz para uma recuperação ideal.

O presente trabalho concorda com Chen et al., 2011, no que diz respeito à prevalência do estágio IV em comparação aos demais estágios, uma vez que no seu estudo longitudinal de 72 pacientes, ele verificou que 52 apresentavam-se no estágio IV, 18 no estágio III, 2 no estágio II e que não houve pacientes no estágio I. Diferentemente, o trabalho de Grimm et al., 2011, mostra quanto ao estadiamento dos pacientes analisados que o estágio I foi o mais encontrado somando 74 (39,6%) pacientes, seguido do estágio IV com 67 (33,7%), estágio II com 27 (14,4%) e, por fim, o estágio III com 23 (12,3%) pacientes. O que corrobora parcialmente com os dados levantados por Shim et al., 2010, cujo estágio mais encontrado foi o I (68%), seguido do II (26%) e por fim do estágio III (16%). Já os trabalhos de Matsumoto et

al., 1996, Dedivitis et al., 2004 e Santos et al., 2009, relatam a maior ocorrência do estágio II num percentual de 61%, 32,5% e 57,04% respectivamente.

Na literatura não há consenso sobre quais fatores tenham influência no prognóstico do carcinoma, embora no presente estudo tenha-se constatado que o alcoolismo, estadiamento e a localização do tumor, são fatores que estão envolvidos com diferenças quanto ao prognóstico da lesão, o que vêm a concordar com o trabalho de Grimm et al., 2011, excetuando-se a influência da localização do tumor. Pernot et al., 1995, não verificaram diferenças no prognóstico da lesão quanto a extensão nodal. Porém, concluíram que o tamanho do tumor teve um importante papel na probabilidade de cura dos pacientes.

O câncer de cavidade oral é a neoplasia maligna mais comum na cabeça e no pescoço. Existem dados limitados que sugerem uma mudança no prognóstico dos cânceres da cavidade oral. De acordo com Shayan Cheraghlou et al., o prognóstico da doença em estágio inicial e tardio melhorou significativamente entre 1973 e 2014. Entre os pacientes com doença em estágio inicial, a sobrevida de 3 anos aumentou de 78,0% (erro padrão [SE] = 1,3) para aqueles diagnosticados de 1973 a 1980 a 92,2% (SE = 1,1) para aqueles diagnosticados de 2011 a 2014. Entre os pacientes com doença em estágio avançado, a sobrevida de 3 anos variou de 51,9% (SE = 1,5) para aqueles diagnosticados de 1973 a 1980 a 70,3% (SE = 1,9) para aqueles diagnosticados de 2011 a 2014. Para pacientes com doença em estágio avançado, esse prognóstico melhorado ocorreu em conjunto com o aumento do uso de quimiorradioterapia como terapia adjuvante. Também tem havido uma utilização crescente de esvaziamento cervical para doença em estágio inicial e tardio, juntamente com rendimentos nodais mais elevados de disseções realizadas (Shayan Cheraghlou et al 2018).

No estudo de Cooper et al., 2004, entre os pacientes de alto risco com câncer de cabeça e pescoço ressecados, a quimioterapia pós-operatória e a radioterapia concomitantes melhoraram significativamente as taxas de controle local e regional e sobrevida livre de doença. No entanto, o tratamento combinado esteve associado a um aumento substancial dos efeitos adversos, assim como no presente trabalho.

Após um acompanhamento médio de 34 meses, as taxas de sobrevida livre de doença estimada em 3 anos no estudo EORTC foram de 41 por cento no grupo de radioterapia e 59 por cento no grupo de terapia combinada ($P = 0,009$). As taxas de sobrevida global e de controle local e regional foram significativamente maiores e o

tempo de progressão foi significativamente maior no grupo que recebeu terapia combinada concomitante. No entanto, a administração concomitante de cisplatina aumentou a incidência de reações mucosas funcionais de grau 3 ou 4 (21,3 por cento vs. 44,5 por cento, $P < 0,001$) e causou granulocitopenia e trombocitopenia de grau 3 ou mais em 12,8 por cento dos pacientes, assim como no presente trabalho. Os autores concluíram que a terapia combinada simultânea pós-operatória melhora significativamente o resultado entre os pacientes selecionados de alto risco (Cooper et al., 2004).

A irradiação pós-operatória melhora o resultado de carcinoma de células escamosas avançado de cabeça e pescoço, mas a taxa de cinco anos livre de doenças e a sobrevivência é geralmente inferior a 50 por cento. A doença local recorrente e regional continuam a ser as mais comuns formas de falha do tratamento. Uma estratégia para melhorar o resultado é intensificar os efeitos da radioterapia pós-operatória por administração simultânea à quimioterapia após uma ressecção macroscopicamente completa (Cooper et al., 2004). Tumores avançados em alguns locais respondem melhor à quimioterapia e radioterapia concomitantes do que radioterapia sozinha. No entanto, são insuficientes os dados para permitir a avaliação desta combinação para cânceres ressecados de cabeça e pescoço. Este julgamento foi projetado para determinar se cisplatina concomitante à terapia e radioterapia pós-operatória melhoram as taxas de controle local e regional entre os pacientes que têm câncer operável de cabeça e pescoço de alto risco.

No presente estudo, todos os pacientes apresentaram aumento dos sinais de mucosite pós-terapêutica. O tipo de tratamento foi ligado a distúrbios específicos da cavidade oral e pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com radioterapia adjuvante ou radioquimioterapia relataram deficiências funcionais graves mais frequentes do que aqueles que realizaram outros tratamentos. Essas descobertas foram consistentes com as de um estudo anterior por Trotti et al., 2003, que afirmou que mucosite e distúrbios relacionados à mucosite são frequentemente observados em pacientes que receberam radioterapia ou radioquimioterapia como tratamento. O prejuízo severo da mucosa oral pode ser uma consequência da irradiação. As mais comuns deficiências associadas à mucosite oral pós-terapêutica neste estudo foram semelhantes às descritas em estudos anteriores. Distúrbios associados à mucosite, especialmente dor e xerostomia, podem impactar negativamente a dieta, ingestão e fala. Adicionalmente, pacientes com mucosite apresentaram maior dependência de

alimentos líquidos ou pastosos, o que leva ao desgaste psicológico. Como destacado pela literatura anterior (Jehn et al., 2018; Davy C, 2021), a necessidade de cuidados de suporte em pacientes com mucosite oral, especialmente tratamento de dor e xerostomia, foram muito elevados em nosso estudo.

A mucosite é muitas vezes caracterizada como um distúrbio inflamatório. No entanto, resultados de estudos histológicos não são consistentes com este conceito. Na verdade, infiltrados leucocitários são tipicamente vistos nos estágios mais tardios do processo e estão associados ao quadro ulcerativo da fase da mucosite. No entanto, macrófagos - e particularmente uma subclasse de macrófagos chamada Macrófagos RM3 / 1, que estão associados à cura - foram relatados por se acumularem na submucosa de pacientes que receberam doses terapêuticas de radioterapia para câncer de cabeça e pescoço (Sonis ST, 2020).

7 CONCLUSÃO

A quimioterapia associada à radioterapia mostrou melhores resultados na regressão tumoral e a MO mostrou parâmetros clínicos e prejuízo funcional significativamente menores no grupo de pacientes sob RDT exclusiva.

REFERÊNCIAS

Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014).

Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014, 32:2940-2950.

Anschau F, Webster J, Capra MEZ, et al. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 2019, 34:1053–1062.

Araújo Mesquita SN, et al. O paciente oncológico com mucosite oral: desafios para o cuidado de enfermagem. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. mar./abr. 2015, 23:2.

Best LMJ, Mughal M, Gurusamy KS. Non-surgical versus surgical treatment for esophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD011498.pub2]

Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012, 13:145-153.

BRASIL. Ministério da Saúde. Oncologia: manual de bases técnicas. 21. ed. Brasília: SIA/SUS, 2015.

Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*.(2018) 68(6): 394-424.

Carter LM, Ogden GR. Oral cancer awareness of undergraduate medical and dental students. *BMC Medical Education* 2007, 7:44.

Chen SC, Lai YH, Liao CT, Lin CC, Chang JTC. Changes of symptoms and depression in oral cavity cancer patients receiving radiation therapy. *Oral Oncology* 46 (2010) 509–513.

Chen SC, Liao CT, Chang JTC. Orofacial pain and predictors in oral squamous cell carcinoma patients receiving Treatment. *Oral Oncology* 47 (2011) 131–135.

Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al: Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* (2014) 32:2735-2743.

Damascena LCL, Lucena N, Ribeiro ILA, et al. Factors Contributing to the Duration of Chemotherapy-Induced Severe Oral Mucositis in Oncopediatric Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* (2018) 15- 1153.

Davy C, Heathcote S. A systematic review of interventions to mitigate radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer* (2021) 29:2187–2202.

Dedivitis RA, França CM, Mafra ACB, Guimarães FT, Guimarães AV. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol.*, jan./fev. 2004, 70:1, 35-40.

Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Head and Neck. In: Springer, editor. *AJCC Cancer Staging Manual* (2010) 7:29-40.

Glenny AM, Furness S, Worthington HV, Conway DI, Oliver R, Clarkson JE, Macluskey M, Pavitt S. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2010) 12.

Grimm M, Lazariotou M. Clinical relevance of a new pre-treatment laboratory prognostic index in patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oncol* Aug 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Tipos de câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>. set. 2020.

Kamstra JI, Witternaar HJ, Dijkstra PU, Huisman PM, Rob P. van Oort, Bernard F. A. M. Oral symptoms and functional outcome related to oral and oropharyngeal cancer. *Support Care Cancer* (2011) 19:1327–1333.

Kusiak A, Jereczek-fossa BA, Cichońska D, Alterio D. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem—Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* Apr. 2020, 17:7, 2464.

Makino T, Tachibana T, Kariya S et al. Pathological evaluation of radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin for maxillary sinus cancer: *Auris Nasus Larynx*, 2020, 04.004.

Matsumoto S, Takeda M, Shibuya H, Suzuki S. T1 and t2 squamous cell carcinomas of two floor of the mouth: results of brachytherapy mainly using au grains. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1996;34(1):833-841.

Mehanna H, Franklin N, Compton N, et al. Geographic variation in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: Data from 4 multinational randomized trials. *Head Neck* (2016) 38:1863-1869.

Maule M, Merletti, F. Cancer transition and priorities for cancer control. *The Lancet. Oncology*, London (2012) 13(8):745-746.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI. Março de 2015. 20ª ed. 129p.

Nascimento AM, Ramos TCF, Ribeiro MSPC, Oliveira MC. Correlação entre estadiamento tm e parâmetros clínicos, prognóstico e sobrevida dos pacientes portadores de carcinoma epidermóide oral diagnosticados no centro de referência de lesões bucais da UEFS. Anais Seminário de Iniciação Científica, (2018) 22 DOI: <http://dx.doi.org/10.13102/semic.v0i22>

National Comprehensive Cancer Network: Head and neck cancers version 1.2017. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.

Oksuz DC, Prestwich RJ, Carey B, Wilson S, Senocak MS, Choudhury A, et al. Recurrence patterns of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after 3D conformal (chemo)-radiotherapy. *Radiation Oncology* 2011, 6:54.

Pemot M, Hoffstetter S, Peiffert D, Luporsi E, Marchal C, Kozminski P, Dartois D, Bey P. Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. *Radiotherapy and Oncology* 35 (1995) 177-185.

Pignon JP, Maillard E, et al. Meta analysis of chemotherapy in head and neck câncer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* (2009) 92:4-14.

Porto LLT. Mucosa oral prejudicada em pacientes sob quimioterapia: estudo de revisão de literatura e validação clínica. 2016. 116f. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte (2016).

Rawat S, Kumar G, Kakria A, Sharma MK, Chauhan D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced squamous cell carcinoma esophagus: Is surgical resection required. *Journal of Gastrointestinal Cancer* (2013) 44: 277–84.

Rodrigues RM et al. How pathological criteria can impact prognosis of tongue and floor of the mouth squamous cell carcinoma. *J Appl Oral Sci.* (2020) 28:90-198.

Santos LCO, Cangussu MCT, Batista OM, Santos JP. Oral Cancer: Population Sample of the State of Alagoas at a Reference Hospital. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(4):524-9.

Shayan Cheraghlou BA, Amy Schettino BS, Cheryl K, Zogg MSPH. Changing prognosis of oral cancer: An analysis of survival and treatment between 1973 and 2014. *The Laryngoscope.* (2018), 128:12.

Shim SJ, Cha J, Koom WS, Kim GE, Lee CG, Choi EC, Keum KC. R Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. *Radiation Oncology* 2010, 5:43.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. CANCER STATISTICS, 2016. *CA CANCER J CLIN* (2016) 66:7-30.

Soares GA et al. Evidências da eficácia da laserterapia de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite oral. São José dos Campos-SP-Brasil. (2018) 24(46): 2237-175324.

Villa A, Sonis ST. An update on pharmacotherapies in active development for the management of cancer regimen-associated oral mucositis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2020) 21(5).

SPEZZIA, S. Mucosite oral. *J Oral Invest* (2015) 4(1): 14-18.

Thomsen M, Vitetta I. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integr Cancer* (2018) 153-473.

Van Hagen P, Hulshof MCCM, Van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine* (2012) 366:2074–84.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nº do
paciente

Data

Registro geral

Dados de identificação/Gerais

Iniciais: _____
 Idade: _____ anos e meses _____ Gênero: (0) F (1) M
 Estado civil: (0) Solteiro (1) Casado (2) União estável (3) Divorciado (4) Viúvo
 Ocupação: _____

Escolaridade: (0) Nenhum nível de ensino (1) Ensino fundamental incompleto (2) Ensino fundamental completo (3) Ensino médio incompleto (4) Ensino médio completo (5) Ensino superior incompleto (6) Ensino superior completo (7) Pós-graduação

Hábitos de vida

Tabagista: (0) Sim (1) Não Nº cigarros/ dia: (0) Até 10 (1) De 11 a 20 (2) De 21 a 30 (3) 31 ou mais (4) Não soube informar
 Ex-tabagista: (0) Sim (1) Não
 Consumo de etílicos: (0) Abstinente- menos de uma vez /ano ou nunca ingere (1) Raramente- menos de 1 vez/mês (2) Ocasional – 1 a 3 vezes/mês (3) Frequente – 1 a 4 vezes/semana (4) Muito frequente – todos os dias
 Alimentação: (0) Via oral (1) SNE (2) Gastrotomia

Dados relativos a doença e tratamento

Neoplasia primária: (0) Assoalho (1) Língua (2) Base de língua (3) Palato mole (4) Palato duro (5) Borda da língua (6) Trígono retromolar (7) Lábios (8) Rebordo alveolar (9) Mucosa jugal (10) Gengiva superior (11) Gengiva inferior (12) Mandíbula Estadiamento clínico (1) T1 (2) T2 (3) T3 (4) T4 N __ M __
 Data diagnóstico inicial: _____ Data último seguimento ou óbito: _____
 Sítio(s) Metastático(s): (0) SNC (1) Pulmão (2) Fígado (3) Osso (4) Pleura (5) Peritônio (6) Medula óssea (7) Linfonodo regional (8) Couro cabeludo (9) Mediastino (10) Suprarrenal (88) Não se aplica
 Avaliação Odontológica antes do TTT? (0) Sim (1) Não
 Passado Cirúrgico (0) Sim (1) Não
 Comorbidades: (0) Sim (1) Não
 Tratamento oncológico prévio (0) Sim (1) Não
 TTT Cirúrgico (0) Sim (1) Não

Medicamentos em uso

Radioterapia: (0) Sim (1) Não
 Dose/ área/ Dia _____ Início _____ Término _____
 Qual tipo de QT antineoplásica: (0) Asparaginase Dose: _____ Freq.: _____
 (3) Cisplatina Dose: _____ Freq: _____

(4) Daunorrubicina Dose: _____ Freq.: _____
(5) Etoposídeo Dose: _____ Freq.: _____
(8) Metotrexato Dose: _____ Freq.: _____
(9) Taxotere Dose: _____ Freq.: _____
(10) Outros quimioterápicos
Início QT _____ Término QT _____
Estadiamento clínico: (1) T1 (2) T2 (3) T3 (4) T4 N __ M__
Lesão residual: (1) sim (2) não

APÊNDICE B – EXAME CLÍNICO DA CAVIDADE ORAL

Aspectos Clínicos

PONTUAÇÃO DA MUCOSITE	0	1	2	3	4
PARÂMETROS CLÍNICOS	Nenhuma alteração	Aspecto esbranquiçado	Eritema	Camada branca	Úlceras
PREJUÍZO FUNCIONAL	Nenhum sintoma	Pouco dolorido	Dor leve Ingere sólidos	Não ingere sólidos	Suporte nutricional

Graus da mucosite

GRADUAÇÃO DA MUCOSITE	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a
	SEM ANA	SEM ANA	SEM ANA	SEM ANA	SEM ANA	SEM ANA	SEM ANA	SEM ANA
GRAU 0								
GRAU 1								
GRAU 2								
GRAU 3								
GRAU 4								

Fonte: OMS (1979)

ANEXO A - CLASSIFICAÇÃO DE TUMORES MALIGNOS (TNM)

TNM – Classification of Malignant Tumours é o sistema mais usado para a classificação de tumores malignos e a descrição de sua extensão anatômica, desenvolvido e publicado pela União Internacional contra o Câncer - UICC. O sistema TNM trabalha prioritariamente com a classificação por extensão anatômica da doença, determinada clínica e histopatologicamente (quando possível).

Regras Gerais do Sistema TNM

O Sistema TNM para descrever a extensão anatômica da doença está baseado na avaliação de três componentes:

T - a extensão do tumor primário

N - a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais M - a ausência ou presença de metástase à distância.

A adição de números a estes três componentes indica a extensão da doença maligna.

Assim temos:

- T0, T1, T2, T3, T4 | N0, N1, N2, N3 | M0, M1

ANEXO B – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO GRAU DE RESPOSTA DOS CARCINOMAS EPIDÉRMÓIDES DE BOCA MEDIANTE TRATAMENTOS ANTI-NEOPLÁSICOS E GRAUS DE MUCOSITE ORAL.

Pesquisador: Nathália Nascimento

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 40938420.7.0000.5205

Instituição Proponente: SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER -SPCC

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.849.211

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora principal submeteu uma Emenda com a solicitação de aumentar para setenta e cinco (75) o número de participantes da pesquisa (o número de 10 participantes foi atingido) com base em um cálculo amostral apresentado na emenda, não mencionou alterações na metodologia. Ao submeter a emenda solicitando aumento do

tamanho da amostra, a pesquisadora não submeteu novo cronograma.

Foi sugerido: - Submeter um novo cronograma (sem excluir o antigo), adequando o tempo necessário de coleta da nova amostra, com atenção para o fato de que a coleta só poderá iniciar após aprovação da Emenda pelo CEP. Também deve ser ajustado o cronograma na PB (Plataforma Brasil). - Alterar o tamanho original da amostra (10 pacientes) e data do primeiro recrutamento na plataforma. - Adicionar a pesquisadora Verônica Maria à equipe de pesquisa. - Adequar os riscos e benefícios: No quesito "riscos" primeiro é citado que não oferece risco direto ao paciente pois trata-se de um estudo com coleta de dados de prontuários e no final informa que o paciente pode se sentir constrangido durante o exame clínico, logo a pesquisa não é só com prontuários. No quesito "benefícios" não há apenas o benefício indireto da publicação, há o benefício direto de o paciente ser diagnosticado com mucosite diante do exame clínico caso essa ocorra - Submeter novo documento intitulado "Termo de responsabilidade sobre custos na pesquisa" disponível no

site do HCP.

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1587
Bairro: Santo Amaro **CEP:** 50.040-000
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3217-8005 **Fax:** (81)3217-8005 **E-mail:** cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC**



Continuação do Parecer: 4.849.211

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os protocolos de tratamentos anti-neoplásicos em carcinomas de cabeça e pescoço (cavidade oral) na regressão tumoral e graus de mucosite.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa oferece o risco de desconforto e constrangimento ao paciente durante entrevista e exame físico que será feito com uso de abaixador de língua e equipamentos individuais de proteção, e o paciente terá o direito de se recusar a participar desta etapa da pesquisa, não sendo realizado nenhum exame físico sem o consentimento expresso do mesmo através de TCLE. Além disso, dados e informações pessoais serão mantidos em sigilo garantindo o direito à privacidade e ao anonimato dos pacientes.

Benefícios:

Com o referido trabalho poderemos colaborar para mais um indicador prognóstico (localização) que forneça informações adicionais a respeito do Câncer de Boca e, caso o tumor mostre regressão favorável mediante a quimioterapia, o paciente se sentirá estimulado a continuar o tratamento. Além do mais, o diagnóstico precoce dos graus de mucosite oral poderá contribuir para o estabelecimento de medidas terapêuticas adequadas que poderão minimizar a interrupção do tratamento em decorrência da mucosite oral. E há o benefício direto do paciente ser diagnosticado com mucosite diante do exame clínico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora atendeu as exigências solicitadas no último parecer pendente:

- Novo cronograma com adequação da data de coleta de dados.
- Ajuste dos riscos e benefícios no TCLE e informações básicas
- Submissão do termo de responsabilidade sobre os custos.
- A pesquisadora Verônica Maria não foi adicionada pois não possui cadastro na Plataforma Brasil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios estão submetidos corretamente, inclusive o Termo de responsabilidade sobre os custos da pesquisa, solicitado na última pendência. Foi submetida também carta de resposta as pendências.

Recomendações:

sem recomendações

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597
Bairro: Santo Amaro CEP: 50.040-000
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)3217-8005 Fax: (81)3217-8005 E-mail: cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC**



Continuação do Parecer: 4.849.211

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências adequadas, sugiro aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

EMENDA ACEITA E APROVADA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_170971_1_E1.pdf	21/06/2021 17:10:20		Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_parecer.docx	21/06/2021 17:08:52	Nathália Nascimento	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TrabalhoNathaliaC138_1.docx	21/06/2021 17:03:13	Nathália Nascimento	Aceito
Outros	termoreponsabilidade.pdf	21/06/2021 17:00:35	Nathália Nascimento	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_.docx	21/06/2021 16:59:31	Nathália Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_.docx	21/06/2021 16:58:25	Nathália Nascimento	Aceito
Outros	RelatorioParcial.docx	28/05/2021 14:05:40	Nathália Nascimento	Aceito
Outros	EMENDA.docx	28/05/2021 14:03:30	Nathália Nascimento	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TrabalhoNathaliaC138.docx	30/12/2020 12:17:10	Nathália Nascimento	Aceito
Outros	CARTARESPOSTAADOFALECERCONSUBSTANCIADO.docx	30/12/2020 12:15:29	Nathália Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	29/12/2020 11:16:58	Nathália Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO SAME.pdf	29/12/2020 10:44:20	Nathália Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termoconfidencialidade.pdf	29/12/2020 10:41:14	Nathália Nascimento	Aceito

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597
Bairro: Santo Amaro CEP: 50.040-000
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)3217-8005 Fax: (81)3217-8005 E-mail: cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC**



Continuação do Parecer: 4.535.503

Cronograma	CRONOGRAMA.docx	17/12/2020 14:38:39	Nathália Nascimento	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	17/12/2020 14:38:15	Nathália Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CARTADEANUENCIA.pdf	13/12/2020 17:02:55	Nathália Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ODONTOLOGIA.pdf	13/12/2020 17:02:19	Nathália Nascimento	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	13/12/2020 16:48:56	Nathália Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	fichacoletadados.docx	11/11/2020 16:31:48	Nathália Nascimento	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 11 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
ISABEL CRISTINA LEAL
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597
Bairro: Santo Amaro CEP: 50.040-000
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)3217-8005 Fax: (81)3217-8005 E-mail: csp@hcp.org.br